

CINQUENTA ANOS DE MEDICAMENTOS ANTIPSIQUICÓTICOS EM PSIQUIATRIA

1. FENOTIAZINAS

2. TIOXANTENOS

3. BUTIROFENONAS

**4. DIFENILBUTILPIPERIDINAS/
PIPERAZINAS**

5. INDÓIS

6. BENZAMIDAS

7. DIBENZOXAZEPINAS

8. DIBENZOXEPINAS

9. DIBENZAZEPINAS

10. DIBENZODIAZEPINAS

11. TIENOBENZODIAZEPINAS

12. DIBENZOTIAZEPINAS

13. DIBENZOTIEPINAS

14. BENZO-HETEROEPINAS OUTRAS

15. BENZISOXAZÓIS

16. BENZISOTIAZÓIS

17. QUINOLINONAS

18. OUTROS ANTIPSIQUICÓTICOS

LEOPOLDO HUGO FROTA

REVISÃO ORTOGRÁFICA:
Profa. Maria Beatriz Torres Frota
Colégio Pedro II

*Aos meus pais Eduardo e Mary;
Aos meus filhos Eduardo Hugo, Lia e Camille;
Aos meus irmãos, colegas, funcionários,
pacientes e familiares do IPUB;
À Tibá.*



LEOPOLDO HUGO FROTA, M.D.

leopoldo.frota@uol.com.br

MÉDICO PSIQUIATRA & PSICOTERAPEUTA

*Professor Adjunto do DEPARTAMENTO DE
PSIQUIATRIA E MEDICINA LEGAL da
Faculdade de Medicina da UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ).*

*co-HEAD, WORLD HEALTH ORGANIZATION
(WHO) COLLABORATING CENTRE IN MENTAL
HEALTH - INSTITUTO DE PSIQUIATRIA
IPUB/UFRJ.*

*Preceptor do PROGRAMA DE RESIDÊNCIA
MÉDICA do Instituto de Psiquiatria
IPUB/UFRJ.*

*Membro do COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISAS do Instituto de Psiquiatria –
IPUB/UFRJ.*

*Coordenador da DISCIPLINA DE
PSICOPATOLOGIA GERAL ministrada pelo
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA E
MEDICINA LEGAL para alunos de graduação
do INSTITUTO DE PSICOLOGIA DA UFRJ.*

REVISÃO ORTOGRÁFICA

Profa. Maria Beatriz Torres Frota
Colégio Pedro II – Rio de Janeiro

SUMÁRIO - I

PREFÁCIO	11
-----------------	-----------

INTRODUÇÃO	12
-------------------	-----------

HISTÓRICO	13
------------------	-----------

REFERÊNCIAS	16
-------------	----

I. FENOTIAZINAS 17



*Jean Delay & Pierre Deniker,
L'Hôpital Sainte-Anne,
Paris, anos 50*



Henri Laborit

A) ALQUILAMÍNICAS OU COM CADEIA LATERAL ALIFÁTICA

ACEPROMAZINA	19
ALIMEMAZINA	20
AMINOPROMAZINA	21
CIAMEMAZINA	22
CLORPROMAZINA	22
ETIMEMAZINA	26
LEVOMEPROMAZINA	27
METIOMEPRAZINA	28
METOPROMAZINA	29
PROMAZINA	29
PROMETAZINA	30
TRIFLUPROMAZINA	32
REFERÊNCIAS	32

B) PIPERAZÍNICAS

ACETOFENAZINA	37
BUTAPERAZINA	37

CARFENAZINA	38
CICLOFENAZINA	39
CLORIMPIFENINA	39
DIXIRAZINA	39
FLUFENAZINA	40
METOFENAZINA	44
OXAFLUMAZINA	45
PERAZINA	45
PERFENAZINA	46
PROCLORPERAZINA	48
TIETILPERAZINA	49
TIOPROPAZATO	49
TIOPROPERAZINA	50
TRIFLUPERAZINA	51
REFERÊNCIAS	52

C. PIPERIDÍNICAS

A-124	60
MEPAZINA	61
MESORIDAZINA	61
NORTIORIDAZINA	62
PERIMETAZINA	63
PIPAMAZINA	63
PIPERACETAZINA	64
PIPOTIAZINA	64
PROPERICIAZINA	65
SULFORIDAZINA	66
TIORIDAZINA	67
REFERÊNCIAS	71

D. OUTROS COMPOSTOS

CLOMACRAM	78
DUOPERONA	79
ESPICLOMAZINA	80
FLUOTRACENO	80
HOMOFENAZINA	81
OXIPENDIL	81
PROTIPENDIL	82
REFERÊNCIAS	83

II. TIOXANTENOS 85

CLORPROTIXENO	86
CLOTIXAMIDA	88
FLUPENTIXOL	88
PIFLUTIXOL	92

TEFLUTIXOL	93
TIOTIXENO	93
ZUCLOPENTIXOL	95
REFERÊNCIAS	99

III. BUTIROFENONAS

108

INTRODUÇÃO 108



Paul Janssen

A) O HALOPERIDOL E AS BUTIROFENONAS 4-ANILINOPIPERIDÍNICAS

BEMPERIDOL	112
BROMOSPIPERONA	113
DROPERIDOL	113
ESPIPERONA	115
FLUSPIPERONA	116
HALOPERIDOL	116
IODOSPIPERONA	123
TIMIPERONA	123
REFERÊNCIAS	124

B) BUTIROFENONAS 4-ARILPIPERAZÍNICAS

AZABUPERONA	135
AZAPERONA	135
BIRIPERONA	136
BUTROPIPAZONA	137
CENTPIRAQUIM	137

CINUPERONA	138
FENAPERONA	138
FG-5803	139
FLUANISONA	139
REFERÊNCIAS	140

C) BUTIROFENONAS 4-PIPERIDILPIPERIDÍNICAS & PIPERIDÍNICAS OUTRAS

AL-449	141
BROMPERIDOL	142
CARPERONA	143
CLOFLUPEROL	143
CLOROPERONA	144
ID-4708	144
LEMPERONA	144
MELPERONA	145
MOPERONA	148
PIPAMPERONA	149
PIREMPERONA	150
PROPIPERONA	151
TRIFLUPERIDOL	151
W-6123	152
REFERÊNCIAS	153

D) OUTRAS BUTIROFENONAS

AHR-1900	158
NONAPERONA	159
U-25927	159
REFERÊNCIAS	159

IV. DIFENILBUTILPIPERIDINAS | PIPERAZINAS

160

AMPEROZIDA	160
CLOPIMOZIDA	161
FLUSPIRILENO	162
PENFLURIDOL	163
PIMOZIDA	165
REFERÊNCIAS	168

V. INDÓIS 175

INTRODUÇÃO	175
REFERÊNCIAS	178



Rauwolfia serpentina Benth
(www.lavendelfoto.de/images/icon9/r/)

A) A RESERPINA & OS ALCALÓIDES DA RAUWOLFIA

DESERPIDINA	179
RESCINAMINA	179
RESERPINA	180
REFERÊNCIAS	183

B) OUTROS INDÓLICOS

AL-1612	184
CARBIDINA	185
FLUTROLINA	185
MILIPERTINA	186
MOLINDONA	187
OXIPERTINA	188
PIQUINDONA	189
ROXINDOL	189
SOLIPERTINA	190
TEPIRINDOL	190
REFERÊNCIAS	191

C) O SERTINDOL E AS 2-IMIDAZOLIDINONAS

AL-1965	195
SERTINDOL	195
ZETIDOLINA	197
REFERÊNCIAS	198

VI. BENZAMIDAS 201

A) DERIVADOS AMINO-ETIL

BROMOPRIDA	205
METOCLOPRAMIDA	206
TIAPRIDA	207
REFERÊNCIAS	208



Louis Justin-Besançon
1901-1989

B) DERIVADOS 4-PIPERIDINIL

CISAPRIDA	211
CLEBOPRIDA	212
PRIDEPERONA	213
REFERÊNCIAS	213

C) DERIVADOS 2-PIRROLIDINIL

ALPIROPRIDA	215
AMISSULPRIDA	215
LUR 2366	218
PROSSULPRIDA	219
RACLOPRIDA	219
REMOXIPRIDA	220
SULMEPRIDA	222
SULPIRIDA	223
SULTOPRIDA	226
VERALIPRIDA	227
REFERÊNCIAS	228

D) DERIVADOS 3-PIRROLIDINIL

NEMONAPRIDA	236
REFERÊNCIAS	237

E) OUTRAS BENZAMIDAS

5-Ome-BPAT	239
BRL 34778	240
BW-1192U90	240
DAZOPRIDA	241
HALOPEMIDA	241
Y 20024	242
REFERÊNCIAS	242

SUMÁRIO - II

INTRODUÇÃO ÀS BENZO- HETEROEPINAS 244

REFERÊNCIAS 245

VII. DIBENZOXAZEPINAS

AMOXAPINA 246
LOXAPINA 247
REFERÊNCIAS 250

VIII. DIBENZOXEPINAS

ASENAPINA 255
CIPAZOXAPINA 256
MAROXEPINA 256
METOXEPINA 257
RMI 61140 257
RMI 61280 258
REFERÊNCIAS 258

IX. DIBENZAZEPINAS

CARPIPRAMINA 260
CLOCAPRAMINA 262
ERESEPINA 263
FLUPERLAPINA 263
MOSAPRAMINA 265
PERLAPINA 266
RMI 81582 266
REFERÊNCIAS 267

X. DIBENZODIAZEPINAS

CLOZAPINA 267
REFERÊNCIAS 288

XI. TIENOBENZODIAZEPI- NAS

FLUMEZAPINA 297
OLANZAPINA 298
REFERÊNCIAS 308

XII. DIBENZOTIAZEPINAS

CLOTIAPINA 318
METIAPINA 319
QUETIAPINA 320
REFERÊNCIAS 329

XIII. DIBENZOTIEPINAS

CITATEPINA 335
CLOFLUMIDA 336
CLOROTEPINA 336
DOCLOXITEPINA 337
ISOFLORITEPINA 338
METITEPINA 338
OXIPROTEPINA 339
PERATIEPINA 340
ZOTEPINA 340
REFERÊNCIAS 343

XIV. OUTRAS BENZO- HETEROEPINAS

SCH 23390 347
SCH 24518 348
SKF 38393 348
SKF 83566 348
SKF 83692 349
TREPAM 349
REFERÊNCIAS 349

XV. BENZISOXAZÓIS

ABAPERIDONA 352
ILOPERIDONA 353
NEFLUMAZIDA 355
OCAPERIDONA 355
RISPERIDONA 356
REFERÊNCIAS 379

XVI. BENZISOTIAZÓIS

PEROSPIRONA 396
SUPIDIMIDA 397
TIOPIRONA 398
ZIPRASIDONA 399

REFERÊNCIAS 405

XVII. QUINOLINONAS

ARIPIPAZOL 410
OPC-4392 416
REFERÊNCIAS 417

XVIII. OUTROS ANTIPSICÓTICOS

2-Daodp 420
3-Fbpt 421
8-NLE-CER(4,10) 421
74-637 421
ALENTAMOL 422
ALTANSERINA 422
AMPACINA CX516 423
APREPIPANTO 424
AXAMOZIDA 424
BALAPERIDONA 425
BATELAPINA 425
BERUPIPAM 426
BIFEPRUNOX 426
BLONANSERINA 427
BMY-13980-1 428
BRL 20596 428
BROFOXINA 429
BROMERGURIDA 429
BUTACLAMOL 430
CARVOTROLINA 430
CI-943 431
CICLINDOL 431
CICLOTIZOLAM 432
CLOPIPAZAM 432
CLORMETILSILATRANO 432
DAPIPAZOL 433
DN 1417 433
Dup 734 434
ECOPIPAM 434
FANANSERINA 435
FLUCINDOL 435
GEVOTROLINA 436
HP 236 436
IB-503 436
JINKO-HEREMOL 437

KC-5944 438
L-741,626 438
L-745,870 438
LEK 8829 439
LINTITRIPT 439
M-100907 440
MANASSANTINA A 440
MAZAPERTINA 441
MEZILAMINA 442
MILACEMIDA 442
MILEMPERONA 443
NAFADOTRIDA 443
NE-100 444
ODAPIPAM 444
OXIPEROMIDA 445
PALINDOR 445
PD-112488 446
PD-143168 446
PENTIAPINA 447
PINOXEPINA 447
PNU-96415E 448
QM 7184 448
SCS 100 448
SDZ HDC-912 449
SETOPERONA 449
SONEPIPAZOL 450
SR 31742A 451
SR-141716A 451
TEFLUDAZINA 452
THE-JL-13 452
TILOZEPINA 453
TIMELOTEM 453
TRABOXOPINA 454
TREBENZOMINA 454
UMESPIRONA 455
XANOMELINA 455
ZOLOPERONA 456
REFERÊNCIAS 456

**OUTROS COMPOSTOS COM
POTENCIAL UTILIDADE NA
ESQUIZOFRENIA 456**

**ÍNDICE REMISSIVO DE
ANTIPSICÓTICOS 469**

Prefácio

Vive a Psiquiatria o limiar de nova era na História da terapêutica das psicoses com a reabilitação da clozapina e o desenvolvimento, nos últimos anos, de nova e revolucionária série de antipsicóticos: os atípicos de segunda geração.

Neste momento, quando simultaneamente são completados 50 anos da introdução dos neurolépticos ou antipsicóticos típicos, consagram-se os novos medicamentos e acaba de ser mapeado o genoma humano -que espera-se, venha em futuro não muito distante permitir o desenvolvimento de terapêuticas revolucionárias, não-farmacológicas, para a esquizofrenia- nada mais conveniente para dar-nos a correta perspectiva e melhor calçar avanços futuros, do que um amplo olhar retrospectivo a fim de inventariar o alcançado até aqui, dando fecho a esta dura etapa de conquistas e realizações.

A extensão do tema obrigou-nos à divisão da matéria em duas partes. Esta divisão acabou obedecendo, fortuitamente e ainda que com importantes exceções, à distinção em grupos químicos tradicionais (parte I) e grupos químicos recentes (parte II). Entretanto, o leitor deve estar advertido de que haverá capítulos onde são simultaneamente examinados antipsicóticos típicos e atípicos, medicamentos convencionais e novos, como por exemplo, os capítulos sobre os derivados indólicos (V) ou o das benzamidas (VI), entre outros. Entendemos também que deva ser concebida uma gradação de “atipicidade”, com graus intermediários, o que fica evidente quando tratarmos de certos compostos, como veremos. Por outro lado, estamos convencidos de que os medicamentos tradicionais, ostentando grande experiência clínica e ainda gozando de ampla aceitação social, certamente continuarão a desempenhar, por bom tempo, importante papel, como recursos eficazes e razoavelmente seguros se utilizados de forma racional e, sobretudo, economicamente viáveis para serem disponibilizados em grande escala na maioria dos países do mundo.

Nossa intenção foi a de realizar um levantamento químico sistemático, inédito em nosso idioma, fornecendo fórmulas estruturais, fórmulas moleculares, nomenclatura e sinonímia, além de informações técnicas pré-clínicas e clínicas, acerca do maior número possível de substâncias introduzidas como potenciais antipsicóticos, independentemente de terem alcançado, ou não, licenciamento e comercialização no presente ou no passado, no

país ou no exterior. Pretendeu-se uma obra completa, de referência, não somente para o psiquiatra clínico como para investigadores, bioquímicos, farmacólogos, médicos legistas e toxicologistas, neurologistas e outros especialistas, além de estudantes de graduação e pós-graduação, profissionais, planejadores e gerenciadores da Área da Saúde e da indústria farmacêutica.

O estudo pretende abarcar os 250 compostos mais relevantes obtidos nestes cinquenta anos, estudados por 18 capítulos com 36 seções ou subseções, que foram identificados a partir de uma ampla revisão da literatura, da qual estão selecionadas cerca de 5500 referências bibliográficas. Na intenção de facilitar consultas, foi incluído um Índice Remissivo com quase 2000 verbetes, contendo não somente nomes genéricos, como nomes de marca e nomes codificados, incluindo possíveis variações, pelos quais cada composto tornou-se inicialmente conhecido nas publicações de fases pré-clínicas ou clínicas pré-licenciamento, um recurso indispensável para a precisa e abrangente localização das referências nos bancos de dados químicos, toxicológicos e bibliográficos hoje disponibilizados na Internet.

Procuramos, sempre que possível, destacar a produção científica nacional e dos autores de países da Língua Portuguesa mas, dadas as habituais dificuldades de registro e intercâmbio entre nós, estamos certos de que foram cometidas importantes omissões, especialmente quando se considera que muitos ensaios abertos ou relevantes observações clínicas assistemáticas não chegam a alcançar publicação. Esperamos contar com os leitores para melhor saná-las em futuras revisões.

Finalmente, aguardamos que esforços, permanentemente atualizados, de padronização e uniformização da nomenclatura técnica em idioma Português na Área da Saúde possam em breve nos dispensar dos estrangeirismos que insistem em povoar nossos textos, sem prejuízo da clara e precisa comunicação científica.

A todos, úteis consultas e boa leitura.

Rio de Janeiro, 13 de abril de 2003

Leopoldo Hugo Frota.
leopoldo.frota@uol.com.br

Introdução

Em fevereiro de 1952, seria clinicamente introduzido na França, curiosamente, pelas mãos de um cirurgião, *Henri Laborit*, o primeiro medicamento antipsicótico sintético: o “neuroléptico” clorpromazina (AMPLICTIL[®], LARGACTIL[®]).

A partir deste momento histórico, passaria a viver a Psiquiatria inédita euforia terapêutica, dando-se nas décadas seguintes, a mais espetacular reforma assistencial de que se tem notícia na Era Moderna desde que *Phillipe Pinel* introduzira o “tratamento moral”. Com a entrada em cena do LARGACTIL[®] e, logo de outros medicamentos similares, pôde iniciar-se gradual desativação dos asilos e antigos hospícios, e sua substituição por ambulatórios e serviços assistenciais mais ágeis e menos estigmatizantes, com hospitalização parcial ou de curta duração, além serem rapidamente ampliados os esforços para a reabilitação de milhares de esquizofrênicos crônicos, privados, até então, de um mínimo convívio social e familiar. Terapêuticas invasivas e rudimentares como a lobotomia, o eletrochoque, o choque cardiazólico, a insulino-terapia e a malarioterapia, além da contenção física como único recurso no manejo das agitações psicomotoras graves, puderam ser, pela primeira vez na História, substituídos por alternativas mais humanas, eficazes e seguras. Este movimento logo tomou dimensões mundiais, assumindo um caráter irreversível.

Mal se vislumbrava, na época, que os neurolépticos na verdade inauguravam nova disciplina que se mostraria extraordinariamente profícua: a moderna Psicofarmacologia, que tantos outros grupos de medicamentos, muitas vezes com descobertas casuais, coloca hoje à disposição do especialista, sob a forma de antidepressivos, ansiolíticos, hipnoindutores, estabilizadores do humor e novíssimos medicamentos utilizados nas *Demências*, em *Transtornos Alimentares*, *Transtornos de Déficit de Atenção*, etc.

Milhares de substâncias de diferentes grupos químicos foram sintetizadas em resposta ao interesse despertado na época pelo novo recurso terapêutico e em pouco mais de duas décadas, a partir da clorpromazina, dar-se-ia o licenciamento e comercialização de quase uma centena de diferentes antipsicóticos em todo o mundo.

Com o acúmulo da experiência clínica, no entanto, logo tornaram-se evidentes efeitos

neuroendócrinos e neuromotores indesejáveis, precoces e tardios, alguns irreversíveis ou potencialmente danosos, que limitavam o emprego clínico dos novos medicamentos, estimulando, assim, a contínua busca por compostos tão ou mais eficazes, mas sobretudo melhor tolerados.

No final da década de 80, caberia a *John Kane*, nos Estados Unidos, após sistemática investigação da clozapina em esquizofrênicos refratários, comprovar para a surpreendida comunidade científica internacional, não só a inédita amplitude de eficácia da substância, como também demonstrar que os efeitos motores extrapiramidais, vistos até então como inevitáveis, servindo até para nomear os neurolépticos, não eram, de modo algum, indissociáveis das ações terapêuticas, dando partida à intensa busca recente por novos antipsicóticos atípicos sem o risco de discrasias da clozapina. Como produto deste esforço de pesquisa já foram introduzidas a risperidona, amisulprida, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e o aripiprazol, os chamados “atípicos de segunda geração”. Tudo indica que, superadas as atuais barreiras de custo, estaríamos por ingressar em um novo período de euforia terapêutica, com renovação do prestígio das técnicas de reabilitação psicossocial e psicoterapias de modo geral, não só de modelo cognitivo-comportamental, como abordagens psicodinâmicas de *insight* ou de base analítica, consideradas, até aqui, como improdutivas ou inaplicáveis a estes pacientes.

Os novos antipsicóticos vieram decretar assim, de forma radical, a superação dos antigos paradigmas, impondo desafios inéditos no desenvolvimento de novos fármacos.

Seguindo a ordem de introdução, iniciamos este parte I pela clorpromazina e demais fenotiazinas (alifáticas, piperazínicas, piperidínicas e outras) e também pela similaridade estrutural, os tioxantenos. Em seguida, ocupamos das butirofenonas, difenilbutilpiperidinas/piperazinas, indóis, e, finalmente, das benzamidas. Na segunda parte daremos continuação ao exame com os diferentes subgrupos de benzo-heteroepinas (dibenzoxazepinas, dibenzoxepinas, dibenzazepinas, dibenzodiazepinas, tienobenzodiazepinas, dibenzotiazepinas, dibenzotiepinas e outras) além de compostos benzisoxazólicos, benzisotiazólicos, quinolinônicos e, finalmente, de compostos remanescentes com estrutura química singular ou ainda em desenvolvimento.

Histórico

Até a metade do século XX, afora a insulino e a eletroconvulsoterapia e mais



Henri Laborit 1914-1995

excepcionalmente o choque cardiazólico, a malarioterapia e a lobotomia frontal, os recursos terapêuticos biológicos de que se dispunha para o tratamento de estados psicóticos agudos (*Esquizofrenia, Fase Maníaca da Psicose Maníaco-Depressiva e Psicoses*

Orgânicas), limitavam-se a medicamentos sedativos e hipnóticos, dotados de forte e inespecífica ação depressora em todo o sistema nervoso central (SNC), e que em doses altas determinavam coma profundo com inibição dos centros

respiratórios do tronco cerebral. As substâncias mais empregadas eram o hidrato de cloral, o brometo de sódio (usado em sonoterapia desde o 1897), o amital sódico (introduzido por *Bleckwenn* em 1929), e uma mistura à base dos ácidos dietil e



Jean Delay 1907-1987

dipropenil-barbitúrico que se tornaria conhecida em todo o mundo como SOMNIFEN®, introduzida por *Kläsi* nos anos 20. Também se recorria a preparados à base de ópio, como o *Laudanum*, beveragem composta de vermute, ervas e ópio, considerada muito eficaz, amparada pelo prestígio de seu introdutor, o célebre neurologista inglês do século XVII, *Thomas Sydenham*.

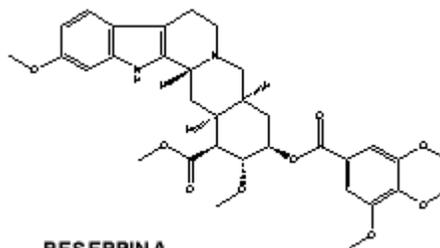
Os alcalóides da *Rauwolfia serpentina*, (reserpina, reserpidina, rescinamina, etc) -planta descoberta e pioneiramente empregada na Europa por *Leonhard Rauwolf* no século XVI mas, desde muito conhecida da medicina tradicional hindu- somente viriam a ser considerados para emprego

em psiquiatria com a síntese da reserpina pelos laboratórios da *Ciba* na Basileia, Suíça, no início da década de 50. A utilidade de extratos brutos obtidos a partir de raízes da planta - conhecida na Índia como "*Pagla-Ka-Dawa*" - na hipertensão arterial, já havia



Nathan S. Kline 1916-1982

sido registrada na literatura médica pelos médicos hindus *Ganneth Sen & Katrick Bose* em 1931 (01). O reconhecimento do potencial terapêutico antipsicótico da reserpina, (abandonado aliás, em razão da grande latência de ação, depressão com risco de suicídio, intensa sedação e hipotensão), somente se daria, porém, após seu emprego experimental nos psicóticos conduzido por *Nathan S. Kline* (06) em Nova Iorque, dois anos após a introdução da clorpromazina na França.



RESERPINA

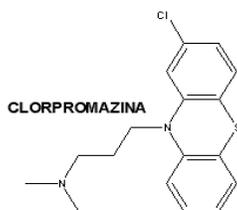
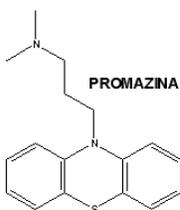
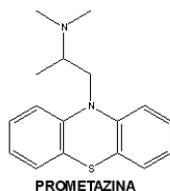
Como derivado sintético, com ação direta de bloqueio dopaminérgico e não por depleção dos depósitos centrais de monoaminas, como os alcalóides da *Rauwolfia*, a clorpromazina foi consagrada nas décadas seguintes como o primeiro antipsicótico moderno (01). Em doses terapêuticas, tanto a clorpromazina como a reserpina, mostravam uma inédita ação sedativa seletiva, espécie de tranquilização ou "indiferença emocional" aos estímulos, sem induzir a narcose ou coma como se observava então, com doses maiores de barbitúricos, sais de bromo, opiáceos

ou com o hidrato de cloral. Com isto inaugurava-se a nova era das substâncias "líticas" ou "neurolíticas",



AZUL DE METILENO

"neurolépticas", "ataráxicas", "tranqüilizantes maiores" ou como agora se denominam: "antipsicóticos".



A descoberta casual e o desenvolvimento destes novos agentes terapêuticos se devem, na verdade, ao intenso trabalho de investigação químico-farmacêutica desenvolvido na França após a II Guerra Mundial em busca de anti-histamínicos a partir de derivados da fenotiazina. A fenotiazina ou tiodifenilamina já era conhecida desde o início do século e empregada em agricultura e medicina humana e veterinária por suas propriedades anti-helmínticas (nematódios), servindo também de base no preparo de soluções conservantes de madeira. Dela foram extraídos compostos em grande número, inicialmente alguns corantes com emprego em medicina como o azul de metileno, e mais tarde, já no final da primeira metade do século, as primeiras substâncias com propriedades anti-histamínicas nos laboratórios da *Rhone Poulenc-Spécia*, em Paris, como a promazina (3276 RP), a dietazina e a prometazina (3277 RP). A primeira foi preterida por ser anti-histamínico muito débil, a dietazina aproveitada como medicamento antiparkinsoniano e a prometazina, além de ser adotada como medicamento antialérgico no final da década de 40, despertou interesse por seus efeitos sedativos e hipnóticos e passou a servir de base para a síntese de novos compostos.

Seguindo este caminho, a clorpromazina (4568 RP) foi sintetizada no dia 11 de dezembro de 1950 pelo químico *Paul Charpentier*, com os primeiros estudos pré-clínicos desenvolvidos por *Simone Courvoisier*. Na clínica, foi pioneiramente empregada pelo cirurgião francês nascido em Hanói, Vietnam, *Henri Laborit* (1914-1995), já trabalhando de volta a Paris com o anestesista *Pierre Huguenard* (08, 09). Eles haviam encomendado aos químicos da *Rhône*

Poulenc-Spécia uma substância com ação

depressora central ainda maior que a da prometazina que já empregavam, para compor ao lado da dietazina e da petidina (opiáceo sintético), um coquetel para ser utilizado em pré-indução anestésica de cirurgias, por gotejamento endovenoso. Mais tarde, esta solução composta tornar-se-ia mais conhecida como *Coquetel Lítico de Laborit*, consagrando a técnica anestésica precursora da moderna neuroleptanalgesia por eles criada, e denominada de "hibernação artificial".



Heinz E. Lehmann 1911-1999

Laborit & Huguenard não deixaram de notar a propriedade da nova substância em causar uma espécie de "indiferença emocional à dor", sem narcose, independentemente de suas propriedades sedativas e analgésicas, e chegaram a sugerir sua possível utilidade em doentes mentais. Vem deste inédito efeito por eles observado, a denominação "ataráxicos" para a nova classe de fármacos. Ataraxia em grego significa, nos vocabulários céptico e estoíco, estado em que a alma, pelo equilíbrio e moderação na escolha dos prazeres sensíveis e espirituais, atinge o ideal supremo da felicidade: a imperturbabilidade.

O crédito pela confirmação da utilidade da clorpromazina em psicóticos e o delineamento de propriedades farmacológicas únicas, com a sugestão em 1955 de uma nova classe de fármacos, foi atribuído aos autores franceses *Jean*

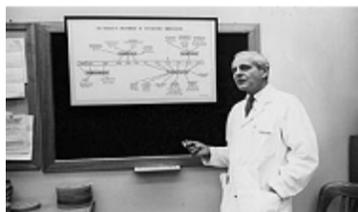


Pierre Deniker 1917-1999

Delay e seu assistente, *Pierre Deniker* (04). Em seis publicações de maio a julho de 1952, caberia a eles relatar pela primeira vez o emprego isolado da substância em cerca de 40 pacientes (03).

Contudo, o uso pioneiro em psiquiatria (caso de agitação maníaca), em associação a pentotal, petidina e eletroconvulsoterapia, deve-se,

rigorosamente, aos psiquiatras do Hospital militar de Val de Grâce, em Paris, *Joseph Hamon, Jean Paraire e Jean Velluz* no mês de fevereiro de 1952, mas só registrado em publicação (05) treze dias após o artigo original de *Laborit & Huguenard* (08). Fora da Europa, são dignos de registro os trabalhos pioneiros do berlinense *Heinz Lehmann* (1911-1999) com a clorpromazina no *Douglas Hospital* ligado à *Universidade McGill* em *Montreal*, Canadá, além dos de *Nathan Kline* (1916-1982) (06), nos Estados Unidos, com a reserpina, ambos publicados no ano de 1954.



Heinz E. Lehmann

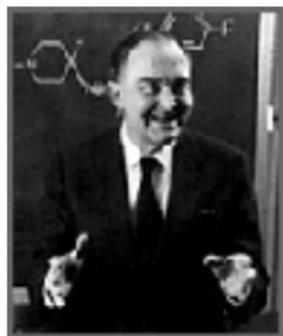
No Brasil, testemunhando a atualidade de nossa psiquiatria, são históricos os artigos com a clorpromazina de *Lucena e cols., 1956, no Recife;* de *Sampaio, 1955, em Salvador* e de *Vizzotto e cols., 1955, em São Paulo* (10, 11, 12).

Relativamente ao uso pioneiro da reserpina em psiquiatria, os artigos nacionais de *Campos e cols., 1954* e de *Krinsky e cols., 1955*, igualmente merecem menção (02, 07) por sua quase simultaneidade às publicações de *Kline* nos *EUA*.

Desde então foram desenvolvidos ainda nos anos 50 e nas décadas seguintes, novos compostos neurolépticos, com estrutura tricíclica ou não. Assim seriam a seguir, consagrados os tioxantenos, introduzidos por *Povl Viggo Petersen* e equipe em *Copenhagen* na Dinamarca, as butirofenonas (fenilbutilpiperidinas) e difenilbutilpiperidinas por *Paul Janssen* e equipe, em *Turnhout*, na Bélgica, bem como as benzamidas modificadas por *Louis Justin-Besançon* e colaboradores, na França.

Continuaram então a surgir novos grupos de neurolépticos até que, recentemente, a introdução dos atípicos, veio estabelecer novo padrão terapêutico mínimo a ser alcançado, como veremos em continuação.

O termo “neuroléptico” foi concebido em contraposição a “neuroplégico” (plegia = paralisia, ação curarizante) e guarda origem grega:



Paul Janssen 1926-

“neuro” refere-se a nervo e “leptic” é sufixo derivado de “*leptomai*” que significa controle, captura, contenção). Originalmente cunhado por *Jean Delay*, a denominação foi aprovada pelos especialistas, em votação realizada durante o II Congresso Mundial de Psiquiatria em 1955, superando os concorrentes “tranquilizante”, defendida pelos norte-americanos, e “ataráxico”. A escolha seria confirmada na maior parte do mundo, com exceção dos Estados Unidos e parte anglófona do Canadá, onde seriam consagradas as denominações “tranquilizantes maiores” ou “antipsicóticos”, com ênfase na sedação inespecífica ou na sua principal indicação.

Os efeitos motores (mais conhecidos na época como “sintomas de impregnação” e frequentemente utilizados como indicativos da obtenção de concentrações terapêuticas na falta de exames laboratoriais) chegaram a ser considerados como necessários para a melhora sintomatológica da psicose. Como hoje se sabe, tanto eles quanto os efeitos terapêuticos sobre sintomas positivos esquizofrênicos devem-se, de fato, ao bloqueio dopaminérgico D_2 central, só que em distintas áreas cerebrais (estriatais e límbicas, respectivamente).

A adjetivação “atípico” teve suas origens ainda nos anos 60 e 70 na experimentação animal, quando certos compostos, clinicamente eficazes, embora com brandos ou ausentes efeitos motores extrapiramidais, não reproduziam, em laboratório, o padrão típico de neuroléptico nos testes considerados definidores desta classe de fármacos. Os “neurolépticos atípicos” mostravam-se capazes de induzir a ptose palpebral de origem central, reduzir a motilidade espontânea dos animais, antagonizar os efeitos clássicos de agonistas dopaminérgicos como a apomorfina (estereotipias, emesis) e a anfetamina (estereotipias, movimentos de roer, hipercinesia), e em geral, em maior ou menor grau, bloquear as respostas condicionadas de alarme sem interferir na reação de fuga não-condicionada. Entretanto, mostravam-se incapazes de provocar a típica reação cataléptica – que tanto influenciara *Jean Delay* na escolha do nome- nas faixas de doses esperadas (em média, 2 a 3 vezes maiores que as terapêuticas). Estes “neurolépticos” especiais, precursores dos modernos atípicos, para os quais, posteriormente, cederiam a plena adjetivação (tioridazina, clotiapina, sulpirida, protipendil, loxapina, flupentixol e tantos outros como a melperona e a molindona) ainda hoje são eventualmente denominados de “antipsicóticos mais ou menos atípicos” (“*somewhat atypical antipsychotics*”).

O fato é que, tanto a clozapina como alguns dos atípicos atuais, ao atuarem de forma inédita, sobre sintomas considerados refratários – sintomas negativos, cognitivos e afetivos secundários da *Esquizofrenia*– vieram reformular prognósticos desfavoráveis e, mais importante, deixaram claro pela primeira vez de modo insofismável, ser possível a obtenção de resultados terapêuticos na ausência dos efeitos neuroendócrinos e extrapiramidais.

Sabemos hoje, graças aos atípicos, que efeitos adversos e terapêuticos podem ser inteiramente dissociados. A maioria dos novos antipsicóticos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina e ziprasidona), seja por ligação mais frouxa aos receptores D_2 com preferência pelos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos e mesocorticais (sintomatologia psicótica) em detrimento dos nigro-estriatais (efeitos motores) e túbero-infundibulares (liberação de prolactina), seja por suas propriedades antiserotoninérgicas simultâneas (antagonismo em receptores $5Ht_{2A}$ no *striatum* e no córtex e agonismo $5Ht_{1A}$) que lhes confere abrandamento dos efeitos motores e ampliação de suas ações terapêuticas, já provaram ser isto, perfeitamente possível.

Já algumas benzamidas de perfil atípico ou semi-atípico (sulpirida, amisulprida, remoxiprida), embora não possuam afinidade serotoninérgica, mostram seletividade límbica e agem como agonistas dopaminérgicos quando usadas nas faixas menores de dose, atuando também em receptores dopaminérgicos pré-sinápticos além dos pós-sinápticos.

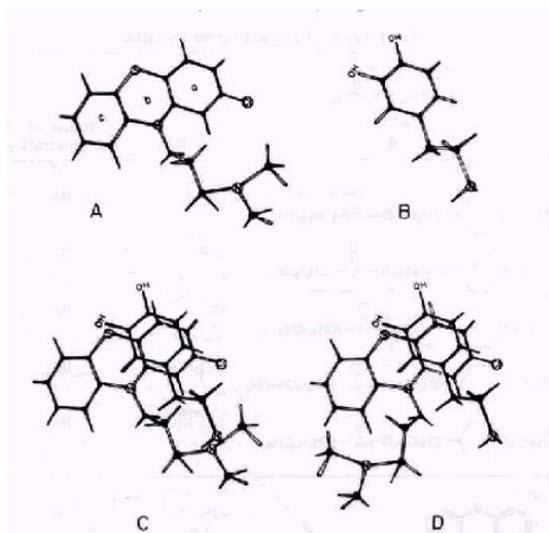
Referências Bibliográficas (Histórico)

01. Caldwell AE. *Historia de la Psicofarmacologia*. In: Clark WG & del Giudice J. *Principios De Psicofarmacologia*. Trad esp. La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975.
02. Campos JS et al. *Algumas observações sobre o emprego da Rauwolfia sello "wu" em psiquiatria*. Bol Inst Vital Brasil 1954; 5:199.
03. Delay J & Deniker P. *38 cas de psychoses traités par la cure prolongée et continué de 4568 RP*. Ann Méd Psychol 1952; 110:364.
04. Delay J, Deniker P & Harl JM. *Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective*. Ann Méd Psychol 1952; 110(2), 112-117.
05. Hamon J, Paraire J & Velluz J. *Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque*. Ann Méd Psychol 1952; 110(2): 331-335.
06. Kline NS. *Use of Rauwolfia Serpentina Benth in neuropsychiatric conditions*. Ann of N.Y. Acad of Sci 1954; 59, 107-132.

07. Krinsky S et al. *Sobre o emprego da reserpina em psiquiatria. Considerações preliminares*. Arq Dep Assist Psicop Esta S Paulo 1955; 21:5-19.
08. Laborit H, Huguenard P. *L'Hibernation artificielle para moyens pharmacodynamiques et physiques*. Press Méd 1951; 59: 1329.
09. Laborit H, Huguenard P & Alluaume R. *Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP)*. Presse Méd 1952; 60, 206-208.
10. Lucena J, Loreto G & Costa AS. *Resultados do tratamento de doentes mentais pelo Amplictil*. Neurobiologia 1956; 19(1-2): 1-20.
11. Sampaio N. *A clorpromazina em psiquiatria*. Bol Hosp Jul Mor 1955; 4:5.
12. Vizzotto S, Tomchinsky RB, Goes JF & Fiore LJ. *Dados preliminares sobre os resultados obtidos com a clorpromazina em Psiquiatria (71 casos)*. Arq Dep Assist Psicop Est S Paulo, 1955; 21:234.

I. Fenotiazinas

As fenotiazinas com ação antipsicótica são agentes bloqueadores centrais da dopamina e exercem esta ação, em maior ou menor grau, em todas as quatro grandes vias dopaminérgicas cerebrais. Seus efeitos extrapiramidais são vinculados à via *nigro-estriatal*; a elevação da prolactina e outros efeitos neuroendócrinos à sua ação na via *túbero-infundibular*, e efeitos antipsicóticos e eventuais efeitos adversos cognitivos ao bloqueio *mesolímbico* e *mesocortical*, respectivamente. É interessante notar em sua fórmula que as interações espaciais entre a cadeia lateral amino e a substituição na posição 2 no anel A produzem uma configuração molecular que imita a da dopamina, permitindo assim que elas se liguem fortemente a seus receptores.



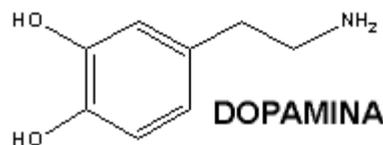
Conformações da clorpromazina (A) e dopamina (B) e sua superposição molecular (C) determinada em análises por cristalografia com Raio X. As letras a, b e c em (A) designam os anéis. (D) mostra a conformação em que a cadeia lateral alquila da clorpromazina está na posição *trans* (anel a e cadeia lateral amino) não permitindo superposição à dopamina.

Adicionalmente, explicam:

- 1) a maior potência das fenotiazinas com substituição trifluorometil em posição 2 sobre as com substituição cloro;
- 2) a maior atividade das fenotiazinas com cadeia lateral piperazínica sobre as com cadeias alquilamínicas;
- 3) a maior potência das hidroxietilpiperazinas sobre as piperazinas;

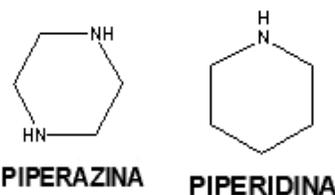
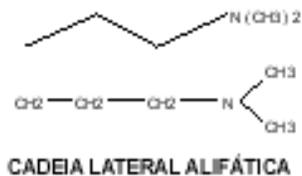
4) a maior potência dos isômeros *cis* sobre os *trans* entre os derivados tioxantênicos finalmente,

5) a localização crucial da substituição A no carbono 2 (45).



Os derivados fenotiazínicos, de acordo com a estrutura da cadeia lateral que se soma à estrutura tricíclica básica, são classificados em três grandes sub-grupos com potência antipsicótica e perfis de efeitos adversos diferentes:

1. *Alquilamínicos, dimetilamínicos ou com cadeia lateral alifática* (não-cíclica),
2. *Com cadeia lateral piperazínica* e
3. *Com cadeia lateral piperidínica*.



Os principais derivados fenotiazínicos com interesse para o psiquiatra, classificadas por sub-grupo, seriam:

I. Com cadeia lateral alifática:

Acepromazina, Alimemazina, Aminopromazina, ace, Clorpromazina, Etimemazina, Levomepromazina, Metiomeprazina, Metopromazina, Promazina, Prometazina e Triflupromazina;

II. Com cadeia lateral piperazínica:

Acetofenazina, Butaperazina, Carfenazina, Ciclofenazina, Clorimpifenina, Dixirazina, Flufenazina, Metofenazina, Oxaflumazina, Perazina, Perfenazina, Proclorperazina,

Tietilperazina, Tiopropazato, Tioproperazina e Trifluperazina;

III. Com cadeia lateral piperidínica: A-124, Mepazina, Mesoridazina, Nortioridazina, Pipamazina, Piperacetazina, Pipotiazina, Propericiazina, Sulforidazina e Tioridazina;

IV. Outros compostos não-tioxantênicos estruturalmente aparentados às fenotiazinas: Clomacram, Duoperona, Espiclomazina, Fluotraceno, Homofenazina, Oxipendil e Protipendil.

As fenotiazinas exercem também em maior ou menor grau, central e periféricamente, ações de bloqueio em outros receptores, tais como adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos e outros. Todas as fenotiazinas com ação de bloqueio dopaminérgico mesolímbico e mesocortical significativo têm eficácia antipsicótica e, com os necessários ajustes de dose de acordo com a potência relativa, serão igualmente eficientes no tratamento dos sintomas positivos da *Esquizofrenia* (alucinações, delírios, hiperinesia). A escolha terá de se norteiar mais pelo perfil de efeitos adversos de cada subgrupo e de cada substância com relação ao perfil de risco de um dado paciente, como se verá em detalhes em cada seção.

Nem todos os derivados fenotiazínicos apresentam ação antipsicótica relevante, porém, sendo aproveitados em outras indicações. Entre os dimetilamínicos, é o caso da prometazina, um anti-histamínico com forte ação adicional sobre os receptores muscarínicos, que só será examinada em maior detalhe nesta revisão, por seu habitual emprego nos hospitais psiquiátricos brasileiros como medicação anticolinérgica no alívio das distonias agudas ocasionadas pelos antipsicóticos típicos, muitas vezes uma outra fenotiazina. Mas, também é o caso da dietazina (*Fourneau 2987*, CASANTIN[®], LODIBON[®]) e etopropazina (*RP 3356*, PARKIN[®], PARSODIL[®]) aproveitadas como antiparkinsonianos; da fluoracizina (fluacizina, PHTORACIZINE[®]) como antidepressivo; das aceprometazina (*1664 CB*), dioxoprometazina (PROTANON[®]), clorfenetazina (ELROQUIL[®], MAROPHEN[®]), oxomemazina (*RP 6847*, DOSEGRAN[®]), propiomazina (*CB 1678*, PHENOCTYL[®]) e propionilpromazina (*CB 1497*, COMBILIN[®]), empregadas como medicação sedativo-hipnótica, antivertiginosa, antiemética, anti-histamínica ou parassimpaticolítica. A mequitazina (*LM-209*, INSTOTAL[®], METAPLEXAN[®], MIRCOL[®],

PRIMALAN[®], VIGIGAN[®], VIRGINAN[®]) é uma fenotiazina em que a cadeia lateral alifática é modificada pela presença de dois átomos de nitrogênio e um grupo aromático substituído e que também não apresenta propriedades antipsicóticas, tendo sido aproveitada apenas como broncodilatador.

A promazina (*RP 3276*, PRAZIN[®], SPARINE[®]) será examinada mais por interesse histórico, pois embora ainda esteja em uso em alguns países da Europa como antipsicótico, tem eficácia reconhecidamente inferior à da clorpromazina.

Farmacologia

A maioria dos pacientes psicóticos responde ao equivalente a 300 a 500mg/dia de clorpromazina com as doses mais altas trazendo maior risco de efeitos adversos imediatos e tardios, além de serem menos eficazes.

As fenotiazinas são bem absorvidas por via oral sofrendo intenso metabolismo hepático de primeira passagem e atingindo picos plasmáticos entre 2 a 4 horas. São muito lipofílicas, penetrando com facilidade a barreira hematoencefálica e acumulando-se no sistema nervoso central (SNC). Têm meia-vida longa, o que permite a administração única diária, dando-se preferência ao horário noturno para as substâncias com maior poder sedativo-hipnótico. A grande maioria dos metabólitos é farmacologicamente inativa mas há importantes exceções como a mesoridazina e a sulforidazina, por exemplo, que como metabólitos da tioridazina são ainda mais poderosos em suas ações de bloqueio dopaminérgico e alfadrenérgico que a droga-mãe. Por via parenteral, ao se evitar o metabolismo de primeira passagem, alcança-se potência 3 a 4 vezes maior, com picos plasmáticos entre 15 a 30 minutos, impondo-se redução nas doses administradas. Aliás, em clínica psiquiátrica, dificilmente encontra-se justificativa para recorrer-se à via endovenosa -excetuando-se graves agitações psicomotoras quando se deve dar preferência a benzodiazepínicos com ou sem o concurso de antipsicóticos de alta potência - já que o efeito antipsicótico é necessariamente gradual e o risco de efeitos adversos locais e sistêmicos consideravelmente maior, especialmente tratando-se das fenotiazinas de baixa potência, com seu forte perfil sedativo, anticolinérgico e antiadrenérgico e pacientes idosos, fisicamente debilitados ou virgens de tratamento.

A) Fenotiazinas Alquilamínicas, Dimetilamínicas ou Com Cadeia Lateral Alifática.

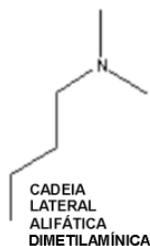
Trata-se do subgrupo original dos antipsicóticos fenotiazínicos ao qual pertence a clorpromazina e do qual foram derivados por substituição os compostos que deram origem aos subgrupos com cadeias laterais cíclicas ou

“aromáticas” (piperazínicas ou piperidínicas). O termo “alifáticos” refere-se a compostos orgânicos (alcanos) com estrutura linear, não-cíclica, como a cadeia alquil-dimetilamínica aqui representada.

As fenotiazinas alifáticas são substâncias com forte perfil sedativo, hipotensor e anticolinérgico. Também apresentam, secundariamente, propriedades anti-histamínicas, antieméticas e analgésicas em graus variados. Como antipsicóticos têm baixa potência, exigindo em geral, doses mais altas que as demais fenotiazinas piperazínicas e piperidínicas, mas demonstrando, proporcionalmente, menos efeitos extrapiramidais. A exceção fica com a tioridazina, uma fenotiazina piperidínica com tolerabilidade extrapiramidal superior. As alifáticas estão mais indicadas quando se deseja um antipsicótico sedativo-hipnótico com menor risco de extrapiramidalismo e não haja razões maiores para temer a hipotensão ortostática, seja pelo desenvolvimento prévio de tolerância, seja pela possibilidade de esquema posológico oral gradual na presença de uma boa higidez cardiovascular.

Antes do advento dos novos antipsicóticos, há evidências de que, no afã terapêutico, a preferência generalizada pelos compostos de maior potência, como piperazínicos e butirofenônicos, especialmente em megadoses, teria sido a causa do melhor reconhecimento da intensidade que efeitos adversos motores podem alcançar, sejam precoces (*Síndrome Neuroléptica Maligna, Distonias Agudas graves, Catatonia Medicamentosa, Acatias* com grande propensão ao suicídio), sejam tardios irreversíveis (*Discinesia, Distonia, Acatisia Tardia*).

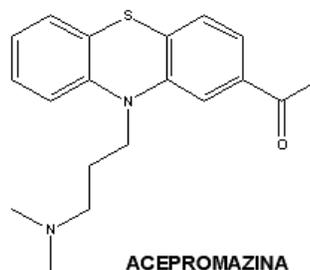
Hoje, há evidências de que talvez seja precipitado pensar numa retirada radical dos antipsicóticos fenotiazínicos de baixa potência



que, uma vez respeitadas as necessárias gradualidade e parcimônia nas doses, trazem a vantagem de dispensar o uso de medicação coadjuvante hipno-sedativa e anticolinérgica, ao mostrarem um risco menor de efeitos extrapiramidais, além das vantagens em grande escala representadas por seu baixo custo. Não é sem razão que a clorpromazina figura ainda, com grande destaque, na *Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde*. Aliás, recorde-se que a clozapina, "(...) neuroléptico tricíclico com cadeia lateral piperazínica (...)", como era descrita na 3ª edição alemã do manual de *Benkert & Hippus* de 1980 (07), compartilha muitas de suas propriedades com a clorpromazina e outras fenotiazinas alifáticas, mais do que com outros fenotiazínicos ou butirofenonas. A síntese desta substância, que três décadas mais tarde viria ser reabilitada na *Esquizofrenia Refratária* por *John Kane* e equipe (78) nos Estados Unidos, e assim inaugurando a era dos atípicos na clínica, fôra sintetizada originalmente no ano de 1958 na mesma linha de derivados tricíclicos inaugurada pela clorpromazina e que, como se sabe, fortuitamente redundou, à mesma época, na descoberta dos primeiros antidepressivos tri e tetracíclicos. Estes eles figuram a imipramina e a dibenzepina, que possuem estruturas muito próximas à da clozapina e outros antipsicóticos dibenzo-heteroepínicos como veremos. A clozapina, embora comprovando eficácia na clínica, mostrava-se incapaz de ocasionar efeitos extrapiramidais nos animais de experimentação (catalepsia), uma propriedade vista até então, como fundamental na confirmação do poder terapêutico de novos potenciais antipsicóticos.

ACEPROMAZINA

(ACEPROMAZINE, ACEPROMIZINA, ACETAZINE, ACETHYLPROMAZIN, ACETYLPROMAZINE, ACETILPROMAZINA, ACETOPROMAZINA)



10-[3-(dimetilamino)propil]-fenotiazin-2-il-metil-cetona ou:

Etanona, 1-(10-(3-(dimetilamino)propil)-10H-fenotiazin-2-il)- ou:

Cetona, 10-(3-(dimetilamino)propil)fenotiazin-2-il metil ou:

2-Acetil-10-(3-dimetilaminopropil)fenotiazina ou:
10-(3-Dimetilaminopropil)fenotiazina-3-etilona
ou:

10-(3-Dimetilaminopropil)fenotiazin-3-il metil cetona ou:

1-(10-(3-(Dimetilamino)propil)-10H-fenotiazin-2-il)etanona ou:

(AY-57062)(WY-1172)(SV-1522)(1522-CB),
(CAS RN 61-00-7).

Fórmula Molecular (FM): C₁₉-H₂₂-N₂-O-S

Doses Diárias (DD): 75 a 150mg Via Oral (VO)
(25, 99); 4,5 a 9mg VO.

(www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm);
30 a 80mg VO, 20 a 30mg Intramuscular
(IM)(143).

Empregada na clínica desde os anos 60, dotada de atividade antipsicótica, mas usada em alguns países apenas na medicina veterinária, como pré-anestésico ou como componente do esquema anestésico por inalação mais empregado em animais, ao lado do butorfanol, do tiopental e do halotano. Em alguns países da Europa também está licenciada para uso em seres humanos como antipsicótico ou hipno-sedativo mas os manuais e compêndios discordam muito acerca das faixas de dose. Nos anos 60 foi introduzida na França em associação com o 2-metil-2-propil-1,3-propanodiol-dicarbamato formando um preparado farmacêutico denominado mepronizina (FH 040-3) proposto como hipnótico não-barbitúrico, pelas propriedades sedativas da acepromazina (94, 132). Também é comercializada isoladamente sob a forma de maleato (PLEGICIL®).

Tem literatura muito escassa com poucas referências farmacocinéticas mas, apenas como referência, como componente do esquema anestésico para uso animal (cães, pôneis, etc), emprega-se na faixa de dose de 0.05mg/kg de peso, o que para um homem de 70kg, representaria algo em torno de 3,5mg. Este valor discorda muito das faixas de doses terapêuticas sugeridas em alguns manuais. A posologia da farmacopéia francesa para o maleato (v. acima), está mais condizente com as faixas de doses utilizadas na experimentação animal mas o colocaria como antipsicótico de alta potência o que é estranhável, tratando-se de uma fenotiazina dimetilamínica. Como ilustração, recentemente

foi descrito na literatura um caso de êxito letal por suicídio em que se encontraram concentrações de 0.6 microgramas/mililitro no sangue, 3 mcg/mL no fígado, 6.5 mcg/mL na bile com residuo estomacal de 2,5mg (148).

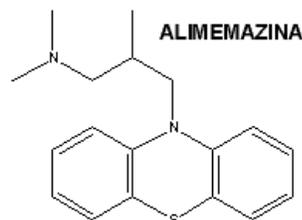
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

ANATRAN®; ANERGAN®; ATRAVET®;
ATSETOZIN® (RÚSSIA); LISERGAN®;
MEPRONIZINE®; NOCTRAN®;
NOTENQUIL®; NOTENSIL®; PLEGICIL®
(França) - maleato de; solução oral 3mg/ml;
PLEGICIN®; PLEGECYL®; PLEGICYL®;
PLIVAFEN®; SOPRINTIN® (Knoll);
SOPRONTIN® (Knoll); SUPPONIZINE® (França)
- supositórios; VETRANQUIL®.

ALIMEMAZINA

(LEVOPROMAZINA, METILPROMAZINA,
TRIMEPRAZINA, TRIMEPRAZINE)



10-[3-(dimetilamino)-2-metilpropil] fenotiazina
ou:

Fenotiazina, 10-(3-(dimetilamino)-2-metilpropil)-
ou:

10H-Fenotiazina-10-propanamina, N,N,beta-
trimetil- ou:

N,N,beta-Trimetil-10H-fenotiazina-10-
propanamina ou:

(RP 6549)(Bayer 1219),

(CAS RN 84-96-8).

FM: C₁₈-H₂₂-N₂-S

DD: 10 a 75mg VO (07); 50 a 300mg VO (25).

Muito assemelhada estruturalmente à levomepromazina (metotrimeprazina).

Mostra marcantes efeitos sedativos e forte ação anti-histamínica associados à ação neuroléptica. É antagonista H₁ com forte afinidade pelos receptores muscarínicos como a prometazina (87).

A hipotensão e taquicardia são bem menos acentuadas do que com a clorpromazina. Como outras fenotiazinas, liga-se às proteínas plasmáticas numa proporção em torno de 90%

(70). Seus principais metabólitos são o *sulfóxido de trimeprazina*, a *N-desmetil-trimeprazina* e a *3-hidróxi-trimeprazina*.

Age sobre a tireóide de ratos, com grande redução de T_3 e T_4 livres e aumento de *TSH*, por ter grande afinidade pelo iodo, formando derivados iodados (tanto a droga-mãe como os principais metabólitos, com a exceção do derivado hidroxilado) em concentrações na glândula bem superiores as encontradas no soro (136). No homem já foi responsabilizada pela formação de antígenos (*MHC classe II*) em células epiteliais tireoidianas estando assim, ao menos teoricamente, associada ao risco de desenvolvimento de tireoidite auto-imune (157).

Em psiquiatria, além de emprego como antipsicótico (140), foi proposta, do mesmo modo que *sulpirida*, a *tioridazina* e a *periciazina*, no tratamento da fase aguda da dependência pela cocaína e como alternativa aos hipnóticos tradicionais (79, 115).

Por seu efeito sedativo e boa tolerabilidade, também foi empregada com êxito no tratamento de curto prazo da *Dissonia do Freqüente Despertar*, em crianças pequenas na faixa de 1 a 3 anos (146).

Também tem sido usada (na dose de 3mg/k de peso) em associação com a *metadona* como esquema sedativo oral preparatório da pré-anestesia local em pequenas cirurgias em odontopediatria e cirurgia infantil e na profilaxia dos vômitos do pós-operatório (125). Embora ainda continue, na atualidade, sendo muito usada com esta indicação, a associação mencionada parece determinar maior indução de sono que o esquema alternativo composto por *midazolam* e *cetamina* (130). Como pré-anestésico, a *alimemazina* já esteve implicada em casos de hipertermia maligna (108) e depressão respiratória profunda (18). É também empregada como medicação antipruriginosa.

Foi confirmado adicionalmente que a *alimemazina* como diversas outras *fenotiazinas*, exerce ação bactericida e bacteriostática em várias cepas de bactérias *Gram* negativas e *Gram* positivas *in vitro* (30).

É empregada na clínica desde a década de 60 e já esteve, no passado, disponível comercialmente no Brasil (*TERALENE*[®], *Rhodia*, *Farmitália*), mas foi posteriormente descontinuada. Disponível na França na forma de *tartarato* (*TERALENE*[®]).

Não mais disponível comercialmente no Brasil.
Antigo TERALENE[®] (*Rhodia*)(*Farmitália*).

No Exterior:

NEDELTRAN[®]; *PANECTYL*[®]; *REPETIN*[®]; *REPELTIN*[®]; *TEMARIL*[®]; *TERALEN*[®] (Antiga União Soviética); *TERALENE*[®] (Alemanha) (França) - *Tartarato de*, 2,5mg/5ml - xarope; 25mg/5ml sol inj; 40mg/ml frs c/ 100ml; 40mg/ml frs c/ 30ml; comp 5mg; *TERALENE* *PECTORAL*[®] - xarope; *VALLERGAN*[®] (Noruega)(Índia); *VARIALGIL*[®] (Espanha).

AMINOPROMAZINA

(*AMINOPROMAZIN*, *AMINOPROMAZINE*, *PROQUAMEZINE*)



10-(2,3-Bis(dimetilamino)propil)fenotiazina ou:
10-[2, 3-bis(dimetilamino)propil]fenotiazina
fumarato (E- butenedioato) ou:
(*RP 3828*).
(*CAS RN 58-37-7*)
FM: C₁₉-H₂₅-N₃-S

É uma *fenotiazina* com cadeia lateral alifática ramificada com estrutura *dimetilamínica* dupla, introduzida nos anos 60.

Teria propriedades *neurolépticas* brandas, mas marcantes propriedades *anticolinérgicas* que acabaram por suscitar seu aproveitamento como *espasmolítico* na colite e na *dismenorréia* durante parte das décadas seguintes (98, 170, 171).

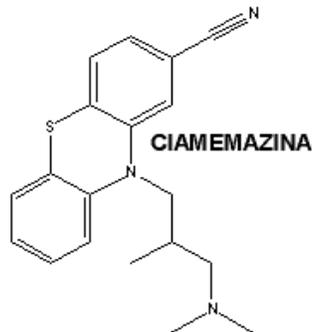
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

LISPAMOL[®] (*Specia*) (França) - (descontinuado).

CIAMEMAZINA

(CYAMEMAZINE, CYAMEPROMAZINE, KYAMEPROMAZIN)



10-(3-(Dimetilamino)-2-metilpropil)fenotiazina-2-carbonitrilo ou:

10H-Fenotiazina-2-carbonitrilo, 10-(3-(dimetilamino)-2-metilpropil)- ou: Fenotiazina-2-carbonitrilo, 10-(3-(dimetilamino)-2-metilpropil)- ou: (7204 RP) (RP 7204) (TH 2602).

(CAS RN 3546-03-0).

FM: C₁₉-H₂₁-N₃-S

DD: 50 a 300mg VO

(www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm); 25 a 300mg VO.

Fenotiazina estruturalmente aparentada à clorpromazina, utilizada como antipsicótico na França, já demonstrou eficácia no controle da dependência ao álcool induzida laboratorialmente em ratos, tendo como o lorazepam poder de reduzir as convulsões da abstinência (provavelmente pelo bloqueio 5H₃ (110). Não se dispõe de dados acerca das concentrações terapêuticas mas, em caso de intoxicação fatal relatado, foram encontrados níveis plasmáticos em torno de 9.8 microgramas/mililitro (161). Já foi implicada em hepatite medicamentosa aguda (13, 126, 128) e nefropatia granulomatosa intersticial aguda (131). Do mesmo modo que a levomepromazina e, ao contrário de diversos outros antipsicóticos, não teria suas concentrações elevadas pela administração concomitante de fluvoxamina (164).

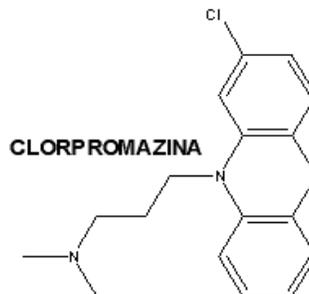
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

CIANATIL® TERCIAN® (França) - tartarato ácido, comp 25 e 100mg; sol oral 40mg/ml frs c/ 30ml; 50mg/5ml sol inj.

CLORPROMAZINA

(AMINAZINE, CHLORPROMAZINE, CPZ)



Fenotiazina, 2-cloro-10-(3-(dimetilamino)propil)- ou:

10H-Fenotiazina-10-propanamina, 2-cloro-N,N-dimetil- ou:

Cloro-3 (dimetilamino-3 propil)-10 fenotiazina [França] ou:

2-Cloro-10-(3-(dimetilamino)propil)fenotiazina ou:

3-Cloro-10-(3-dimetilaminopropil)fenotiazina ou: 2-Cloro-10 (3-dimetilaminopropil)fenotiazina [Itália] ou:

N-(3-Dimetilaminopropil)-3-clorofenotiazina ou: 10H-Fenotiazina-10-propanamina, 2-cloro-N,N-dimetil-ou:

(RP 4560, HL 5746, NSC 167745, SKF 2601-A), (CAS RN 50-53-3).

FM: C₁₇-H₁₉-Cl-N₂-S

DD: 100 a 1000mg VO (74); 30 a 800mg VO (80); 50 a 1200mg VO (27); 150 a 1000mg VO (122); 200 a 1600mg VO (102); 150 a 600mg VO (143); 150 a 500mg VO (07); 25 a 200mg IM (07).

Níveis Terapêuticos (NT): 30 a 100 ng/mL (102, 122); 30 a 500 ng/mL (80).

Farmacologia

É ainda hoje o mais estudado dos antipsicóticos que se encontram no mercado e utilizado não somente em psiquiatria como também como antiemético e anti-histamínico, assim como sedativo em pré-anestesia e medicação profilática da *emesis* do pós-operatório. É usada em associação com dexametasona no controle das náuseas e vômitos dos tratamentos rádio e quimioterápicos em oncologia mas, ultimamente, esta associação vem perdendo terreno para a ondansetrona, granisetrona e outros antagonistas 5H₃ seletivos (11, 152).

Já foi comprovado que as fenotiazinas, do mesmo modo que o haloperidol, são

antagonistas da calmodulina, tendo a capacidade de aumentar a resposta imunológica *in vivo* por estímulo da atividade linfocitária, possuindo também atividade citotóxica antineoplásica (51, 95) ainda sem a adequada exploração deste último potencial terapêutico (113). A calmodulina é uma proteína sensora de íons Ca^{++} presente em todas as células eucariotas, que ao ter seus quatro sítios de ligação ocupados, enovela-se em alfa-hélice e torna-se ativa para ligar-se a outras proteínas e assim modificar-lhes a atividade funcional respectiva.

A clorpromazina *in vivo* inibe a produção do fator necrotizante de tumores (09) e demonstra ação antioxidante, já tendo revelado utilidade como componente de soluções conservantes de órgãos humanos para transplante (150, 155). Suas propriedades analgésicas são historicamente bem conhecidas e seu uso por *dripping* endovenoso em cefaléias agudas primárias (soluto glicosado a 5% com 0.7mg/kg de CPZ até um máximo de 50mg e em nunca menos que 60 minutos), foi confirmado recentemente em nosso meio por *Da Costa* e colaboradores (28) no serviço de emergências da *Santa Casa de São Paulo*, com excelente eficácia e boa tolerabilidade.

É bem absorvida por via oral (início de ação em 30 a 60 minutos) mas tem considerável metabolismo de primeira passagem. A via parenteral (*IM*), com início de ação em 15 a 30 minutos, alcança concentrações bem maiores exatamente por esta razão e sua utilização, sem os cuidados descritos, pode redundar em graves acidentes de hipotensão. Os riscos são consideravelmente maiores nos pacientes virgens de tratamento, idosos ou com a administração endovenosa (*EV*). A absorção por via oral não parece ser influenciada por alimentos. Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas (90%), especialmente albumina, não sendo dialisável. Menos de 1% é excretado em forma não-modificada gerando pelo menos 12 diferentes metabólitos bem identificados, a maioria excretada pela urina, em forma conjugada ou não.

Sua meia-vida oscila em torno de 30 h. O intenso metabolismo de primeira passagem e a formação de numerosos metabólitos tornam de pouca utilidade clínica a quantificação laboratorial das concentrações plasmáticas. Entretanto, em levantamento hospitalar no Japão, *Tokunaga* e colaboradores (159) encontraram concentrações variando entre 21.8 a 92.4 ng/mL, tendo constatado correlação com as faixas de doses orais, o que se confirmaria também para outros antipsicóticos incluídos neste levantamento: levomepromazina, sulpirida, sultoprida, zotepina e

haloperidol, mas não sendo o caso da tioridazina, bromperidol e oxipertina, entre os estudados. Outro recente estudo mostrou uma interessante e constante correlação entre o efeito adverso "tremores das mãos" e níveis plasmáticos superiores a 46ng/mL de CPZ (23), sendo sugerido como parâmetro clínico na ausência de exames laboratoriais.

Como antipsicótico é considerada droga de referência, o protótipo do antipsicótico de baixa potência, por exigir as mais altas doses expressas em miligramas. São considerados também antipsicóticos de baixa potência todas as demais drogas que guardem equivalência de doses aproximada com a clorpromazina iguais ou até 4 vezes menos em mg, como a promazina, a levomepromazina e a tioridazina. Os antipsicóticos de alta potência (como o haloperidol, a flufenazina, a trifluoperazina ou o tiotixeno) teriam a mesma eficácia clínica em doses até 20 vezes menores e o trifluoperidol e o bemperidol até 100 vezes menores.

Como todo antipsicótico típico, exerce ação de antagonismo nos receptores dopaminérgicos D_2 centrais: sistemas mesolímbico (efeitos antipsicóticos), mesocortical (efeitos adversos cognitivos e agravamento dos sintomas negativos), sistema nigro-estriatal (efeitos extrapiramidais) e sistema túbero-infundibular (efeitos neuroendócrinos), agindo também, em menor grau, em receptores muscarínicos-colinérgicos (M_1), histamínicos (H_1) e alfadrenérgicos (α_1), o que explica a maior parte de seus numerosos efeitos adversos. Também atua como bloqueador de receptores $5Ht_2$ o que lhe confere utilidade, no tratamento da *Síndrome Serotoninérgica* (53, 54, 55) ao lado da ciproptadina, assim como outros antagonistas serotoninérgicos não-específicos como os benzodiazepínicos (19). Já demonstrou ocupar maciçamente, embora somente em doses altas, os receptores $5Ht_{2A}$ corticais, em proporção equivalente à clozapina em qualquer faixa de dose, e nitidamente superior à alcançada com a amissulprida, por exemplo (162).

Uma linha de pesquisa recente interessante é a que procura relacionar alguns efeitos dos antipsicóticos a sua ação sobre os receptores *NMDA* (*N-metil-D-aspartato*), um subtipo de receptor glutamatérgico. O glutamato é o principal aminoácido excitatório do *SNC* e por esta linha de pesquisa surgiram tentativas de uso da glicina (aminoácido não-essencial potencializador do glutamato endógeno como co-agonista obrigatório dos receptores *NMDA*) no papel de coadjuvante no tratamento da

Esquizofrenia, tentativas estas que teriam resultado em redução significativa adicional de sintomas negativos sem agravamento dos positivos (67).

Tanto a clorpromazina como a tioridazina funcionam em doses baixas nestes receptores, como agonistas e passam a exercer papel antagonista em doses altas. Tais efeitos não foram observados com drogas desprovidas de, ou com fraca ação antipsicótica como a promazina, a metoclopramida e a sulpirida (96).

Como todos os demais antipsicóticos de baixa potência, a CPZ tem efeitos adversos predominantemente sedativos e hipotensores (pelo forte bloqueio alfa adrenérgico) e anticolinérgicos (exercem um moderado bloqueio muscarínico) e, em doses baixas, mostram menor risco de agravamento dos sintomas negativos, sintomas extrapiramidais (inclusive *Discinesia Tardia*) e talvez *Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)* em comparação com os antipsicóticos de alta potência. Foi recentemente implicada em caso de SNM em nosso país (63), mas neste caso em particular, associada a haloperidol, e em paciente que também viria apresentar a mesma reação até com a olanzapina. Do Chile tem-se outro relato recente da síndrome após 2 aplicações de 50mg IM num paciente bipolar que vinha em uso clonazepam, lítio e de ácido valpróico (lembre-se que as duas últimas substâncias costumam elevar respectivamente a neurotoxicidade e as concentrações plasmáticas dos antipsicóticos e que a presença de *Transtorno Afetivo Bipolar* aumenta o risco de complicações extrapiramidais). Este paciente respondeu bem ao emprego de bromocriptina e dantrolene sódico em unidade de terapia intensiva (52).

Estudo comparativo recente com clozapina (até 300mg e CPZ até 600mg) em esquizofrênicos crônicos de idade avançada mostrou redução equiparável dos escores da PANSS (*Positive and Negative Symptoms Scale*) com tolerabilidade similar no curto prazo (69). A CPZ também já demonstrou possuir eficácia comparável à olanzapina na *Esquizofrenia Refratária*, embora com tolerabilidade pior (26).

Deve ser lembrado, porém, que o risco de *Discinesia Tardia* aumenta com a idade e o uso prolongado de antipsicóticos típicos (75) e que a CPZ, apesar da baixa potência, estaria entre os antipsicóticos que, comprovadamente, ligam-se fortemente aos receptores dopaminérgicos D_2 estriatais (como já confirmado *in loco* para trifluperazina, flufenazina, haloperidol, racloprida e risperidona), ao contrário da clozapina que se ligaria de modo débil, facilmente deslocável (do

mesmo modo aliás que outros atípicos ou semi-atípicos como olanzapina, quetiapina, melperona, perlapina, remoxiprida, molindona, sulpirida e sertindol) (139).

Como medicação sedativa, costuma apresentar, no início do tratamento, intensa sensação de cansaço e/ou sonolência e os pacientes devem ser aconselhados a absterem-se de dirigir veículos ou operar máquinas e equipamentos que exijam pleno estado de alerta e rapidez de reflexos. São comuns queixas de boca seca, constipação, visão embaçada, alterações do paladar, congestão nasal, elevação da temperatura corporal e ganho de peso. Mais raramente, icterícia colestática dose-independente, agranulocitose, anemia e trombose. Aliás, foi em dois casos de agranulocitose causada por clorpromazina que se inaugurou o uso terapêutico do "fator estimulante das colônias de granulócitos" ("*Agranulocyte colony stimulating factor*", *G-CSF*), hoje também empregado em casos semelhantes com a clozapina (81).

Não são raras manifestações cutâneas precoces que podem se agravar com exposição à luz solar (173), provavelmente pela formação de polímeros com ação inflamatória, pela exposição à radiação ultravioleta (144). Estas reações fototóxicas em geral remitem com a suspensão da CPZ e não costumam reaparecer com outros antipsicóticos fenotiazínicos ou não (90). Excepcionalmente ocasiona retinopatia pigmentar (107), mas opacificação precoce do cristalino não é de modo algum achado raro em pacientes tratados por várias décadas, e não regride. Estes efeitos seriam explicados por sua afinidade tanto pela eumelanina como pela neuromelanina e a presença da CPZ nas células nervosas pigmentares da pele, retina, ouvido interno e substância negra pode ser constatada por muito tempo após uma única dose. Por isto a presença de resíduos na córnea de doadores pode problematizar transplantes (14).

É droga considerada segura na porfíria aguda intermitente, ao lado do lítio e da prometazina, ao contrário de barbitúricos e fenitoína e, talvez do haloperidol, diazepam e imipramina (158). Já foi relacionada ao *Lupus Erythematosus* desencadeado por medicamentos (124), bem como hepatite medicamentosa com reação inflamatória do sistema porta (168). Contudo, recente levantamento no Reino Unido por Derby e colaboradores (40) não logrou encontrar mais do que 1.3/1000 dos pacientes com registro de hepatite medicamentosa, frequência bem menor do que a verificada com isoniazida (4/1000).

Também foi relacionada a quadros de *Delirium*, particularmente em crianças, idosos, usuários de drogas e/ou álcool, ou enfermos somáticos debilitados.

Já esteve relacionada à ocorrência de priapismo (73, 109) e colite aguda (47).

Laboratório

Pode determinar falso-positivo para gravidez, fenilcetonina e bilirrubina urinárias. Aumenta os testes de função hepática, níveis de enzimas cardíacas, colinesterase, colesterol, glicemia, prolactina, bilirrubina, iodo ligado a proteínas, *I-131*, *TSH* e cortisol (172). Já foi relatado achado de hipogamaglobulinemia reversível sem expressão clínica (01). Diminui taxas de hormônios no sangue e na urina. Produz resultado falso negativo para esteróides urinários, *17-hidróxi-córticosteróides* (80). Por se desdobrar em mais de 100 metabólitos finais, alguns com significativa atividade farmacológica, as medidas dos níveis plasmáticos são de pouco significado terapêutico. Alguns exames laboratoriais prévios (eventualmente repetidos ao longo do tratamento) são recomendáveis, tratando-se de pacientes idosos e/ou com história prévia de enfermidade somática, abuso de álcool ou drogas. Como rotina mínima sugere-se:

hemograma completo (para agranulocitose ou leucopenia, que mais freqüentemente se inicia entre a 40ª e a 100ª semana);

provas de função hepática e eletrocardiograma.

No *EKG* costuma deprimir *ST*, aumentar os intervalos *QT* e *PR* e pode causar alterações na condução *AV* (27).

Interações

Como a maioria dos medicamentos antipsicóticos, tem o poder de inibir a atividade da isoenzima *2D6* do citocromo *P 450*. Esta inibição se dá em menor grau que a determinada pela tioridazina e pela perfenazina, mas em grau superior, pela ordem, ao haloperidol, flufenazina, risperidona e clozapina (145). Diminui o efeito de anticoagulantes orais e determina aumento dos níveis séricos de propranolol, antidepressivos tricíclicos, drogas antimaláricas e valproato (recomenda-se substituição por haloperidol) e

diminui de cimetidina (usar ranitidina), além de barbitúricos (102).

Potencializa o efeito hipotensor do propranolol e do pindolol (101), mas reduz o da guanetidina e pode ocasionar hipertensão quando associada à metildopa. Aumenta os níveis plasmáticos de fenitoína por inibir seu metabolismo; aumenta as concentrações e a neurotoxicidade do lítio e por ele tem, reciprocamente, as concentrações plasmáticas e efeitos extrapiramidais acentuados. Reduz o efeito antiparkinsoniano da *L-Dopa*. Associações com outro antipsicótico costumam elevar os níveis de ambos por inibição metabólica enzimática. Antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (*ISRSs*) podem inibir o metabolismo dos antipsicóticos, levando a aumento de sintomas extrapiramidais, o que não foi constatado apenas com citalopram (156). Tricíclicos têm os níveis aumentados pela clorpromazina e por sua vez aumentam níveis dos antipsicóticos em geral (127), com risco maior de efeitos anticolinérgicos (122). Os antiácidos diminuem a absorção da *CPZ*. A cimetidina reduz inicialmente seus níveis (33%) mas inibe o metabolismo a médio prazo. Associações com carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital costumam reduzir níveis plasmáticos dos antipsicóticos em cerca de 50% pela poderosa indução do metabolismo por parte destas substâncias. Eleva os níveis plasmáticos de ácido valpróico, que por sua vez elevaria discretamente (6%) os níveis da *CPZ*, sendo preferível a associação deste antiepiléptico, usado em Psiquiatria como estabilizador do humor, ao haloperidol. Propanolol aumenta e sofre aumento em seus níveis de concentração sérica quando em associação (24). A *CPZ* aumenta os efeitos depressores no *SNC* de barbitúricos, opiáceos, drogas hipno-sedativas e álcool com risco de indução de coma com depressão respiratória. Interfere com a ação da insulina e hipoglicemiantes (redução) e com os níveis de glicemia (aumentando ou diminuindo). Como outras drogas que reduzem o limiar convulsivante, todos os compostos fenotiazínicos, inclusive *CPZ*, não devem ser administrados 48 a 72 horas antes e 24 horas após a utilização da metrizamida, como é de praxe na mielografia.

Não houve verificação de teratogenicidade, quer em estudos animais, quer em acompanhamento clínico de 819 mulheres no Canadá e Grã-Bretanha, com esta finalidade.

Nas superdosagens, como com outras fenotiazinas, a diálise carece de utilidade.

Contra-Indicações

Câncer de mama prolactino-dependente (1/3 dos casos de neoplasia mamária), glaucoma, hipertrofia de próstata, ileo paralítico, insuficiência hepática, renal, cardíaca ou respiratória, depressão da medula óssea, antecedentes de discrasia sanguínea ou hipersensibilidade, epilepsia, gravidez no 11 trimestre ou amamentação, estados pré-comatosos, *Doença de Parkinson*, *Discinesia Tardia*, *Diabetes*.

Cuidados Especiais

Pacientes cardiopatas, hipertensos, com arteriosclerose ou virgens de tratamento estão sujeitos à hipotensão ortostática que pode ser acentuada. Pacientes com lesão cerebral e/ou baixo limiar convulsivante (epilépticos, alcoolistas, dependentes de outras substâncias) podem desencadear convulsões. Exposição à radiação solar e/ou altas temperaturas traz o risco de insolação ou intermação, além de reações fotocutâneas. Pode ser incompatível com o uso de lentes de contato por diminuição da secreção lacrimal.

No Brasil:

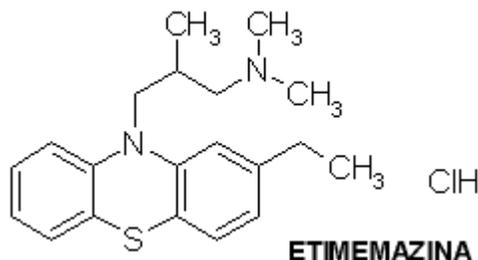
AMPLICTIL® (*Rhodia Farma*) - Cloridrato (Clor.) de; comprimidos (comp) de 25mg e 100mg; caixas (cxs.) com (c/) 20; solução (sol) oral a 4%, frascos (frs) c/ 20ml (1 gota = 1mg); solução injetável (sol inj) 5mg/ml, ampolas (amps.) de 5ml c/ 25mg; cxs. c/ 5. *Rhodia Farma Ltda.* Av. das Nações Unidas 22428 (04795916) São Paulo SP (011) 546-6822 (011) 523-6391. CLORPROMAZINA (*União Química*)® - Clor. de; comp 100mg; cxs. c/ 100. *União Química Farmacêutica Nacional S.A.* Av. dos Bandeirantes 5386 (04071900) São Paulo SP (011) 5586-2000 (011) 5585-9755. CLORPROMAZINA (*Vital Brasil*)® - Clor de; comps 100mg;cxs. c/ 20 envel 10 comps; amp de 5ml c/ 25mg; cxs c/ 50. *Instituto Vital Brazil S.A.* Rua Vital Brazil Filho 64 (24230340) Niterói, RJ (021)711-0012 /711-3131;(021)38-551 (021)714-3198.; LONGACTIL® (*Cristália*) - Clor. de; comps. de 25 e 100mg; cxs. c/ 20, 50, 100 ou 200; amps. c/ 25mg; embal 5,10,15,25,50 ou 100; frs 20ml c/ 40mg/ml. *Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.* Av. Paoletti 363 (13970000) Itapira São Paulo (019)863-9500 (98)7026;(019) 863-9580.

No Exterior:

AMINAZIN® CHLORDERAZIN® CHLOR-PROMANYL® CHLOR-PZ® CONTOMIN® ELMARIN® ESMIND® FENACTIL® FENAKTYL® FRACTION AB® HIBANIL® HIBERNAL®; LARGACTIL® (Canadá) (França) - cloridrato de, comp 25 e 100mg; sol inj 25mg/ml; sol oral 40mg/ml frs c/ 30 e 125ml. LARGACTYL® LARGATREX® (França) - maleato ácido + heptaminol (dilatador coronariano) + trihexifenidil (antiparkinsoniano) - comp 25 e 100mg; sol oral.; MEGAPHEN® PHENACTYL® PLEGOMASINE® PRAZIL® PRAZILPROMACTIL® PROM® PROMACTIL® P ROMAZIL® PROPAPHENIN® PROZIL® PROZIN® PSYCHOZINE® SANOPRON® THORAZINE® (Canadá)(USA) (*SmithKline Beecham*) clorid, comp 25mg; THORAZINE-SUPPOSITORIES® TORAZINA® WINTERMIN®

ETIMEMAZINA

(ETHYLISOBUTRAZINE, ETYMEMAZINE)



10-(3-(Dimetilamino)-2-metilpropil)-2-etilfenotiazina, cloridrato ou:

10H-Fenotiazina-10-propanamina, 2-etil-N,N,beta-trimetil-, monoclórdrato (9CI) ou:

2-Etil-N,N,beta-trimetil-10H-fenotiazina-10-propilamina monoclórdrato ou:

Fenotiazina, 10-(3-(dimetilamino)-2-metilpropil)-2-etil-, monoclórdrato ou:

2-Etil-10-(3-dimetilamino-2-metilpropil)fenotiazina cloridrato ou:
(RP 6484)

(CAS RNs 3737-33-5; 33150-87-7)

FM: C₂₀-H₂₆-N₂-S.Cl-H

DD: 40 mg (98).

É o derivado etil da alimemazina. Esta fenotiazina é descrita pelo banco de dados do *Instituto Lundbeck* como um “neuroléptico atípico” com propriedades analgésicas e que já foi empregado para tratamento de dores severas, ansiedade e agitação (98).

Como outras fenotiazinas e butirofenonas com forte perfil sedativo, também foi aproveitada em *Medicina Veterinária* como medicação pré-anestésica (93).

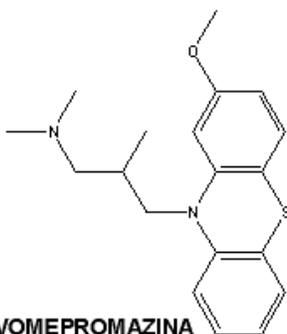
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

Antigos NUITAL[®] (*Vaillant-Defresne*) (França) – compo 5mg. (Retirado) e SERGETYL[®] (*Vaillant-Defresne*) (França) – compo 10mg. (Retirado)

LEVOMEPRMAZINA

(LAEVOMEPRMAZINE,
METHOTRIMEPRAZINE)



LEVOMEPRMAZINA

Fenotiazina, 10-(3-(dimetilamino)-2-metilpropil)-2-metóxi-, (-)- ou:

10H-Fenotiazina-10-propanamina, 2-metóxi-N,N,beta-trimetil-, (-)- ou:

10H-Fenotiazina-10-propanamina, 2-metóxi-N,N,beta-trimetil-, (R)- ou:

(-)-10-(3-(Dimetilamino)-2-metilpropil)-2-metóxi-fenotiazina ou:

(RP 7044)(Bayer 1213)(CL 36467)(CL 39743)(CL 53212),

(CAS RN 60-99-1).

FM: C₁₉-H₂₄-N₂-O-S

DD: 100 a 1000mg VO; 5 a 20mg IM (143).

NT: 32 a 160 ng/ml (159); 20 a 140 ng/ml (05).

Antipsicótico de baixa potência, aparentada estruturalmente à alimemazina e à prometazina, com intensa ação anti-histamínica, sedativa, hipotensora (particularmente acentuada por via parenteral em pacientes idosos e/ou virgens de tratamento), antiálgica (comparável à dos opiáceos) (119) e hipotermizante (cerca de 3 vezes mais potente que a da clorpromazina), moderada ação anticolinérgica (5 a 30 vezes maior que a da flufenazina ou perfenazina) (60), antiemética e fraca ação extrapiramidal. Demonstrou grande afinidade pelos receptores α_1 -adrenérgicos e serotoninérgicos 5HT₂ mais

intensamente que clozapina e clorpromazina com afinidade α_2 superior à da clorpromazina (92).

Como outros fenotiazínicos, possui ação bacteriostática (86), já comprovada em estudo nacional (48). Apesar do marcante efeito sedativo, determina pouca inibição respiratória e tem sido usada como medicação pré-analgésica e através de inalação, na asma brônquica grave com bronco-espasmo histaminérgico (100, 116, 120). Outras aplicações clínicas incluem síndrome carcinóide, dores crônicas em geral e do canceroso terminal em particular (153), neuralgia do trigêmeo, cialgia, neuralgia intercostal, herpes-zoster (56) e Síndrome do Membro Fantasma, além de grandes queimados (117, 121). Também encontra aplicação como anestésico em obstetria, registrada por autores nacionais (114). Mostra-se superior à petidina no tratamento da dor do infarto agudo do miocárdio com evolução significativamente mais favorável, tanto no curto como no médio prazo (32, 112). Foi equivalente à meperidina na enxaqueca grave sem o inconveniente da farmacodependência induzida pelos opiáceos (147). Também é empregada em doses médias orais acima de 250mg, com boa tolerabilidade, no tratamento da abstinência de heroína (137).

A levomepromazina não é comercializada nos EUA, mas responde ainda por grande número das prescrições no Japão (172), diversos países da Europa continental como a Suíça (167), além de Grã-Bretanha, Canadá (onde é mais conhecida como metotrimetrazina) e do Brasil. Tem utilidade na insônia sem risco de induzir dependência como hipnóticos barbitúricos e hipnoindutores. Tem sido empregada juntamente com prometazina e barbitúricos no tratamento da dependência da heroína e da morfina (38, 165). Em psiquiatria começou a ser utilizada inicialmente apenas nos pacientes com intolerabilidade à clorpromazina mas já demonstrou maior eficiência que todos os outros antipsicóticos convencionais em casos de *Esquizofrenia Refratária*, alguns dos quais só haviam respondido à zotepina (64, 90, 92).

Contra-indicada no coma, insuficiência hepática, na hipersensibilidade às fenotiazinas e nas discrasias sanguíneas. Como com clorpromazina, recomenda-se a realização de hemograma e provas de função hepática regularmente no primeiro ano de tratamento com a imediata suspensão da droga a qualquer sinal de icterícia ou de agranulocitose, tais como: estomatite e glossite ulcerosa, febre e infecções de repetição (03, 50). Por sua ação anticolinérgica, tem contra-indicação relativa no glaucoma e na

hipertrofia prostática. Já esteve implicada em ileo paralítico fatal (169) e em priapismo, isoladamente (12) ou em associação com haloperidol (43). Exige cuidados especiais em cardiopatas, pacientes com arterioesclerose ou epilepsia. Cabe fazer aos pacientes advertência quanto à direção de veículos e operação de máquinas e equipamentos que exijam pleno estado de alerta. Não costuma alterar o eletrocardiograma. Reações cutâneas por fotossensibilidade ou alergia são extremamente raras e estudos *in vitro* não confirmaram fototoxicidade como ocorre com a imensa maioria dos antipsicóticos fenotiazínicos e tioxantênicos (no que tem a companhia, aliás, da tioridazina, flupentixol e zuclopentixol) (42). Já foi implicada em lesões oculares da mácula (39) mas tem substituído a clorpromazina com sucesso, em pacientes com reações fotocutâneas e oculares (10, 90).

Sofre intenso metabolismo de primeira passagem com apenas cerca de 1% da droga sendo eliminada não-modificada pela urina. Cerca de 10% o são na forma *sulfóxido*, metabólito que carece de atividade antipsicótica, ao contrário do derivado desmetilado *N-mono-desmetil-levomepromazina* mas, como este, ainda mostrando os mesmos efeitos autonômicos da droga-mãe (29). Os restantes 90% são eliminados sob a forma de pelo menos 10 metabólitos polares com local de hidroxilação incerto. Como ocorre com a clorpromazina, tem numerosos metabólitos, alguns farmacologicamente ativos e seus níveis séricos não constituem parâmetro confiável para finalidades terapêuticas. Contudo, há autores que estabelecem os níveis terapêuticos na faixa de 32 a 160ng/ml (159). Superdosagem fatal já foi descrita com níveis da droga-mãe em torno de 410ng/ml e da desmetilmetotrimetoprimazina e do sulfóxido de metotrimetoprimazina em 200 e 180ng/ml. (05). Já foi evidenciado que tem efeito inibidor intenso da isoenzima *CYP 2D6*, interferindo no metabolismo do citalopram, em uma de suas fases, mediada por esta enzima: de *desmetilcitalopram* para *didesmetilcitalopram* (57). A respeito da interação com outros *ISRS* também já foi registrada em pelo menos um caso, a ocorrência de convulsões em associação com fluvoxamina (58), embora não se tenha podido confirmar um aumento nas concentrações plasmáticas da levomepromazina quando em associação com este antidepressivo (164).

Do mesmo modo que com a clorpromazina e os outros fenotiazínicos bloqueadores *alfa*₁-adrenérgicos, nos casos de superdosagem, com hipotensão em primeiro

plano, não se deve empregar a epinefrina, pois ocorre rápido agravamento desta, devendo recorrer-se à hidratação com solução salina e administração de norepinefrina ou fenilefrina, apenas.

No Brasil:

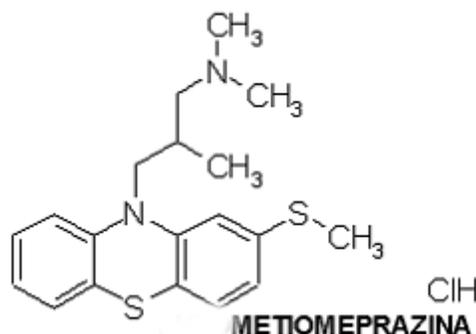
LEVOZINE® (*Lab. Cristália*) - Maleato; comp 25mg (cx c/ 200) e 100mg (cx c/ 100); fr 20ml c/ 40mg/ml, cx c/ 1 e 10 fr. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Av. Paoletti 363 (13970000) Itapira SÃO PAULO (019) 863-9500 (98) 7026 (019) 863-9580. NEOZINE® (*Rhodia Farma*) - Clor; comps de 25 e 100mg, cxs c/ 20; sol inj 5mg/ml, amp 5ml c/ 25mg, cxs c/ 5; solução oral a 4% (1mg/ml), fr 20ml. Rhodia Farma Ltda. Av. das Nações Unidas 22428 (04795916) São Paulo SÃO PAULO (011) 546-6822 (011) 523-6391.

No Exterior:

DEBIL® DEDORAN® HIRNAMIN®
HIRNAMINE® LEVIUM® LEVOMEPRAZINE®
LEVOMEPRMAZIN® LEVOPROMAZIONI®
LEVOPROME® LEVOPROMETAZINE®
LEVOTOMIN® LEVOZIN® MEPROMAZINE®
MILEZIN® MINOZINAN® NEUROCIL®
(Alemanha) NIRNAMINE® NIRVAN®
NOCINAN® NOMIZAN® NORZINAN® NOVO-
MEPRAZINE® NOZINAN® (Itália) (Polônia)
(Canadá) (França) clorid, sol inj 25mg/ml, amp 1ml; sol oral 40mg/ml fr c/30 e 125ml.
NOZINAN® (França)-maleato, comp 2, 25 e 100mg. NOZINANE® SINOGAN® SINOGAN®
TISERCIN® (Rússia) (Romênia) VERACTIL®
(Noruega) TISERCINETTA® (Hungria).

METIOMEPRAZINA

(LEVOMETIOMEPRAZIN,
LEVOMETHIOMEPRAZINE,
LEVOMETIOMEPRAZINA,
METHIOMEPRAZINE)



(+)-10-(3-Dimetilamino-2-metilpropil)-2-(metiltio)fenotiazina ou:
 2-Metiltio-10-(2-metil-3-dimetilaminopropil)fenotiazina ou:
 (-)-10-(3-Dimetilamino-2-metilpropil)-2-(metiltio)fenotiazina ou:
 10H-Fenotiazina-10-propanamina, N,N,beta-trimetil-2-(metiltio)-
 Fenotiazina, 10-(3-(dimetilamino)-2-metilpropil)-2-(metiltio)-, (+-)- ou:
 (10584 RP) (RP 10584) (SKF 6270)
 (CAS RNs 7009-43-0; 13405-77-1; 1759-09-)
 FM: C₁₉-H₂₄-N₂-S₂

Derivado fenotiazínico dimetilamínico com um radical metiltio, classificado no *ChemidPlus* como antiemético e antipsicótico (22).

Foi introduzido na década de 70 por pesquisadores japoneses (72) e teria demonstrado o menor potencial de indução de hiperplasia mamária em ratas, uma medida indireta da liberação de prolactina, entre diversas outras fenotiazinas (de maior para menor hiperplasia: tioridazina, clorpromazina, prometazina, propericiazina, perfenazina e metiomeprazina) (71).

Não consta da literatura o relato de ensaios clínicos para pleno desenvolvimento como antipsicótico.

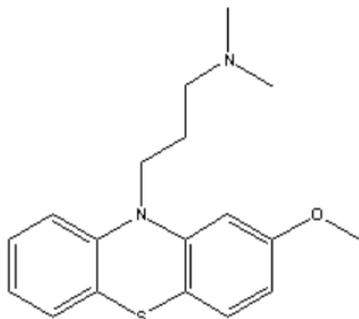
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

PHENACEDA® (Japão)

METOPROMAZINA

(METHOPROMAZINE,
METHOXYPROMAZINE)



METOPROMAZINA

10-(3-Dimetilaminopropil)-2-metóxi-
 fenotiazina, 10-(3-(dimetilamino)propil)-2-metóxi
 ou:
 fenotiazina, 10-(3-(dimetilamino)propil)-2-metóxi
 ou:

2-Metóxi-10-(3'-dimetilaminopropil)fenotiazina
 ou:

(RP 4632) (CL-22373),
 (CAS RN 61-01-8).
 FM: C₁₈-H₂₂-N₂-O-S

Embora já conhecida desde a década de 60, quando era submetida no Japão a ensaios farmacêuticos preliminares ao lado da levomepromazina (49), tem até hoje muito poucas referências na literatura quanto a seu emprego clínico como antipsicótico e não antecipa nenhuma espécie de vantagem ou especificidade com relação a outras fenotiazinas dismetilamínicas amplamente utilizadas e melhor conhecidas. Como outras fenotiazinas, já foi relacionada a reações de fotossensibilidade, além de opacificação do cristalino (105, 106).

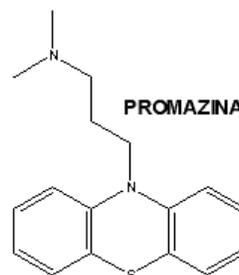
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

MOPAZIN® MOPAZINE® NEOPROMA®
 TENTONE® TENTON®.

PROMAZINA

(PROMAZINE)



N-Dimetilamino-1-metiletil tiodifenilamina ou:
 N-(3-Dimetilaminopropil)fenotiazina ou:
 10-(3-(Dimetilamino)propil)fenotiazina ou:
 (RP 3276)(WY 1094)(NSC 31447)(HSDB 3172),
 (CAS RN 58-40-2).
 FM: C₁₇-H₂₀-N₂-S
 DD: 25 a 1000mg VO (74); 75 a 1000mg VO
 (143); 100 a 600mg VO (07, 99);
 10 a 200mg VO (25).

Tem a fórmula estrutural da clorpromazina sem o átomo de cloro. Foi demonstrado que em esquizofrênicos crônicos, diferentemente do observado nos pequenos animais de experimentação, constitui-se a promazina, no principal metabólito da clorpromazina, por descloração (141). É um neuroléptico muito débil com pouca ação de

bloqueio D_2 , marcantes efeitos antieméticos e anti-histamínicos, mas virtualmente sem ação nos receptores glutamatérgicos do subtipo *NMDA*, do mesmo modo que sulpirida e metoclopramida e inversamente à tioridazina e clorpromazina (96). Como outras fenotiazinas, possui atividade antimicrobiana (31) e de sua estrutura básica foram desenvolvidos compostos com ação antiprotozoária (anti-*Trypanosoma* e anti-*Leishmania*) (20), o que parece característica geral dos tricíclicos.

Embora menos freqüentemente que com a clorpromazina, pode determinar hipotensão e taquicardia. Tem fototoxicidade bem mais baixa (16% de hemólise induzida por radiação ultravioleta *A in vitro*, em comparação com 98% da clorpromazina, 100% da dixiridazina, perazina, perfenazina, trifluoperazina, clorprotixeno e 84% da flufenazina e ainda menor que a da prometazina (25%) (42) por isto, deve ter preferência em seguida à levomepromazina na escolha do fenotiazínico, quando se tenha razões para temer reações fotocutâneas. Demonstrou citotoxicidade menor que a clorpromazina em estudos com hepatócitos de rato *in vitro* (133). Não obstante, na Austrália, o uso em parturientes foi relacionado a maior ocorrência de icterícia neonatal (76). Do mesmo modo que clorpromazina e outros antipsicóticos, pode causar agranulocitose (02).

Tem as concentrações cerebrais aumentadas, assim como as de seus metabólitos principais (sulfóxido e derivado desmetilado) pela administração concomitante de amitriptilina e imipramina, particularmente da primeira, que tem, reciprocamente, elevadas as concentrações plasmáticas (155). No rato a administração concomitante de carbamazepina (potente indutor enzimático) inicialmente eleva seus níveis (1 & 3 horas) para depois (a partir da 3^o a 6^o hora) gradualmente reduzi-los significativamente (154).

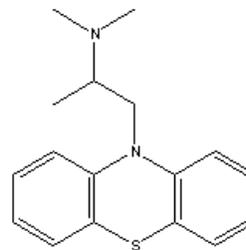
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

SPARINE[®] (CANADA) (Reino Unido)
 (USA) (*Wyeth-Ayerst*) - cloridrato de, comp 25, 50 e 100mg. AMPAZINE[®] BEROPHEN[®]
 ESPARIN[®] LIRANOL[®] NEO-HIBERNEX[®]
 PRAZIN[®] PRAZINE[®] PROMANYL[®]
 PROZINE[®] (USA) PROMAZIONON[®]
 PROMWILL[®] PROPАЗINUM[®] PROTACTYL[®]
 ROMTIAZIN[®] SINOPHENIN[®] TALOFEN[®]
 TOMIL[®] VEROPHEN[®]

PROMETAZINA

(FENETAZINA, PROMETHAZINE, ISOPROMETHAZINE)



PROMETAZINA

10-[3-(dimetilamino)-2-metil-propil]-fenotiazina
 ou:

Fenotiazina, 10-(2-dimetilaminopropil)- ou:
 10H-Fenotiazina-10-etanamina, N,N,alfa-trimetil-
 ou:

Dimetilamino-isopropil-fenotiazina ou:
 N-Dimetilamino-2-metiletil tiodifenilamina ou:
 (2-Dimetilamino-2-metil)etil-N-
 dibenzoparatiazina ou:

N-(2'-Dimetilamino-2'-metil)etilfenotiazina ou:
 10-(2-(Dimetilamino)-2-metiletil)fenotiazina ou:

10-(2-(Dimetilamino)propil)fenotiazina ou:
 N,N-alfa-Trimetil-10H-fenotiazina-10-etanamina
 ou:

(3277 RP) (3389 RP) (4182 RP) (BRN 0088554)
 (A-91033) (Lilly 01516) (Lilly 1516) (SKF 1498)
 (WY 509),

(CAS RN 60-87-7)

FM: $C_{17}H_{20}N_2S$

DD: 25 a 100mg (como antialérgico)

Disponível para prescrição desde 1946, foi o derivado fenotiazínico a partir do qual os cientistas franceses chegaram casualmente aos primeiros antipsicóticos sintéticos como a promazina e a clorpromazina, embora ele mesmo não mostre ação antipsicótica, do mesmo modo que diversas outras alquilaminas empregadas como medicamentos anti-histamínicos, anticolinérgicos (com ação antiparkinsoniana), gastrointestinais ou sedativos opcionais, como aceprometazina, dietazina, dioxoprometazina, etopropazina, oxomemazina, propiomazina e propionilpromazina.

Possui ação anti-histamínica (H_1), adrenolítica e anticolinérgica. Empregada como antiemético na *hiperemesis gravidarum* e no pós-operatório, além da prevenção das náuseas ocasionada por movimento (embarcações, transporte rodoviário e até astronautas em viagens espaciais (33), e como medicação antipruriginosa e sedativa (pré-anestésico e hipnótico) em

medicina humana e veterinária. Carece de efeitos antipsicóticos, mas ainda assim é classificada como neuroléptico tricíclico em muitos manuais, porque de fato é uma fenotiazina com cadeia lateral alifática e mostra pronunciado efeito sedativo. Por outro lado, recentemente foi envolvida em *Síndrome Neuroléptica Maligna* na Filadélfia (21). Há um outro caso na literatura, apressadamente atribuído a um único dia de tratamento com paroxetina, mas que tudo indica ter sido determinado pelo uso prévio, por várias semanas, de prometazina (66). Já esteve implicada no desenvolvimento de hipertermia com alucinações em criança, em pelo menos um caso (41) e reação distônica aguda em adolescente (35). Reações extrapiramidais foram descritas mesmo com a administração por via oral (138), assim como quadros tóxicos com agitação, ataxia e alucinações eventualmente foram registrados com preparados para uso tópico (142). É comercializada no Brasil primariamente para o tratamento das diversas manifestações da alergia, inclusive reações inflamatórias alérgicas por mordeduras de animais peçonhentos e picadas de insetos, apesar dela própria estar eventualmente implicada em dermatite alérgica de contato (04, 104), reações anafilactóides (06) e agranulocitose (44). Seu marcante efeito anticolinérgico central consagrou-a como droga mais usada no tratamento das manifestações extrapiramidais distônicas agudas, superando o biperideno (AKINETON[®]), na maioria dos hospitais psiquiátricos brasileiros. É muito utilizada em crianças como medicamento estimulador do apetite e como hipnótico mas, de acordo com recente estudo (103), seu uso continuado nesta última indicação, poderia envolver importante risco de apnéia e *Síndrome da Morte Súbita Infantil* ao reduzir movimentos espontâneos necessários à garantia da desobstrução das vias aéreas superiores durante o sono. Nos idosos teria o inconveniente, como poderosa droga anticolinérgica periférica e central que é, de interferir no rendimento cognitivo, efeito já comprovado experimentalmente em adultos saudáveis (68, 118). No Brasil, como em muitos outros países, é um medicamento de venda livre, mas a livre comercialização de preparados contendo prometazina (GOODNIGHT[®]), como preparados hipnóticos populares, foi severamente criticada na Nova Zelândia pelo aumento significativo de casos de intoxicações por superdosagens após sua liberação (08). A este respeito, registre-se que há relato recente na literatura de boa resposta ao flumazenil

(antagonista benzodiazepínico) em caso de coma pela prometazina (123).

Tem demonstrado utilidade, ao menos como coadjuvante, no tratamento da eritroblastose fetal (59), da osteoporose (83, 129, 163), da enxaqueca em particular (65) e da dor crônica em geral, além de ter suficientemente comprovada sua ação como tripanomicida (46), antibactericida (85), com utilidade inclusive na tuberculose e como droga citotóxica (77).

Confirmou-se recentemente que, como outros antipsicóticos fenotiazínicos, é principalmente metabolizada pela enzima *CYP 2D6* do complexo *P 450* (111) isoenzima cuja atividade inibiria, assim como o fazem outros anti-histamínicos (61).

No Brasil:

FENERGAN[®](*Rhodia Farma*) - clorid., comp 25mg, cx c/ 20; amp 2ml c/ 50mg, frs c/ 25. Rhodia Farma Ltda. Av. das Nações Unidas 22428 (04795916) São Paulo, SÃO PAULO. (011) 546-6822, (011) 523-6391.

PAMERGAN[®](*Cristália*) - clorid., comp 25mg, blister c/ 20, cx c/ 200 e com 2000 comp; amp 2ml c/ 50mg, cx c/ 50. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Av. Paoletti 363 (13970000) Itapira - SÃO PAULO (019) 863-9500, (98) 7026, (019) 863-9580.

CLORIDRATO DE PROMETAZINA[®] (*Instituto Biochimico*) - comp. cx. c/20 e 200 de 25mg; amp. cx. c/50 e 100 de 2ml c/50mg cada. Instituto Biochimico Ltda. Rua Luigi Galvani 70 7^o andar (04575020) São Paulo, SÃO PAULO. (011) 5505-3536, (011) 5505-3540.

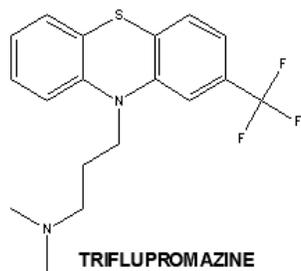
PROMETAZINA[®] (*EMS*) - clorid., sol. inj. amp. c/50 e 100 de 2ml. Comp. revest. cx. c/20. EMS Ind. Farmacêutica Ltda. Rua Com. Carlo Mario Gardano 450 (09720470) S.B. do Campo, SÃO PAULO. (011) 448-1677 R.1056, (011) 448-1297.

No Exterior:

APROBIT[®] ATOSIL[®] AVOMINE[®] DIMAPP[®] DIPHERGAN[®] DIPRAZINE[®] DIPROZIN[®] FARGAN[®]FENAZIL[®]HIBERNA[®] HISTARGAN[®] IERGIGAN[®] ISOPHENERGAN[®] LERCIGAN[®] LERGIGAN[®] FENAZIL[®] PHARGAN[®] PHENARGAN[®] PHENSEDYL[®] PILPOPHEN[®] PIPOLPHEN[®]* PROAZAIMINE[®] PROCIT[®]PROMAZINAMIDE[®] PROMETASIN[®] PROMETAZIN[®]PROMETHAZIN[®]SYNALGOS[®] TANIDIL[®] THIERGAN[®] VALERGINE[®] VALLERGINE[®].

TRIFLUPROMAZINA

(TRIFLUOPROMAZINE, TRIFLUPROMAZINE)



Fenotiazina, 10-(3-(dimetilamino)propil)-2-(trifluorometil)- ou:

10-[3-dimetilamino-propil]-2-trifluorometil-fenotiazina ou:

10H-Fenotiazina-10-propanamina, N,N-dimetil-2-(trifluorometil)- ou:

N,N-Dimetil-2-(trifluorometil)-10H-fenotiazina-10-propanamina ou:

(SKF 4648) (MC 4703) (NSC 14959) (NSC 17473) (HSDB 3407),
(CAS RN 146-54-3, base), (CAS RN 1098-60-8, cloridrato).

FM: C₁₈-H₁₉-F₃-N₂-S.Cl-H

DD: 20 a 150mg. (73, 143); 20 a 200mg. (07); 50 a 150mg. (99).

Antipsicótico de potência intermediária. Na molécula da clorpromazina, o átomo de cloro é substituído por um grupo trifluorometila, o que acentua o efeito sedativo em 2 a 3 vezes. Introduzida na década de 60 e substituída em grande parte pela levomepromazina, seu uso se limitou à medicina geral como pré-anestésico e antiemético. Nesta última indicação, mostrou-se uma opção inferior à metoclopramida tanto em eficácia quanto em tolerabilidade (134). Tem os mesmos efeitos cardiocirculatórios da clorpromazina com maior propensão a sintomas extrapiramidais. Como a prometazina, tem sido usada também como medicação sedativa antes e durante o trabalho de parto. Seu efeito *in vitro* anti-*Trypanosoma cruzi*, juntamente com o da clorpromazina, foi experimentalmente confirmado por pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) em Manguinhos, Rio de Janeiro, muito embora seu aproveitamento seja limitado pela citotoxicidade das doses necessárias para observação do efeito (34).

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

FLUMAZIN[®] FLUOROFEN[®] NEOPRIN[®]
NIVOMAN[®] PSYQUIL[®] VESPRIN[®](USA)
VETAME[®] SIQUIL[®]

Referências Bibliográficas (Fenotiazinas Alifáticas):

01. Abe S, Suzuki T, Hori T, Baba A, Shiraishi H. Hypogammaglobulinemia during antipsychotic therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52(1):115-7.
02. Akintonwa DA. A new concept in the relationship between biochemical reaction mechanisms and molecular basis of agranulocytosis. *Biochem Med* 1984; 32(2):151-60.
03. Ananth JV, Lehmann HE, Ban TA. Agranulocytosis associated with methotrimeprazine (Nozinan) administration: a report of three cases. *Can Med Assoc J* 1970; 102(12):1286-7.
04. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL. Allergic contact dermatitis to some medicaments. *Contact Dermatitis* 1985; 12(5):263-9.
05. Avis SP, Holzbecher MD. A fatal case of methotrimeprazine overdose. *J Forensic Sci* 1996; 41(6):1080-1.
06. Baldo BA, Harle DG, Fisher MM. In vitro diagnosis and studies on the mechanism(s) of anaphylactoid reactions to muscle relaxant drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985; 4(2):139-45.
07. Benkert O & Hippus H. *Farmacoterapia Psiquiátrica*. Trad Esp 3ª ed alemã, EUNSA, Pamplona, 1981.
08. Bergman J, Wallman P. Promethazine overdose: is it a "Goodnight" after all? *N Z Med J* 1998; 111(1069):246-8.
09. Bertini R, Garattini S, Delgado R, Ghezzi P. Pharmacological activities of chlorpromazine involved in the inhibition of tumour necrosis factor production in vivo in mice. *Immunology* 1993 Jun; 79(2):217-9.
10. Bloom D, Krishnan B, Thavundayil JX, Lal S. Resolution of chlorpromazine-induced cutaneous pigmentation following substitution with levomepromazine or other neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87(3):223-4.
11. Bosi A, Guidi S, Messori A, Saccardi R, Lombardini L, Vannucchi AM, Fanci R, Rossi-Ferrini P. Ondansetron versus chlorpromazine for preventing emesis in bone marrow transplant recipients: a double-blind randomized study. *J Chemother* 1993; 5(3):191-6.
12. Bourgeois M. Priapisms during neuroleptic drug administration (3 cases). *Nouv Presse Med* 1972; 1(17):1161.
13. Cadranet JF, Bonnard P, Cazier A, di Martino V, Pras V, Devergie B, Biour M. Cyamazine-induced acute hepatitis after unique massive intake: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(4):451-3.
14. Cahane M, Chen V, Avni I. Persistent chlorpromazine deposits in donor corneal tissue after corneal transplantation. *Cornea* 1997; 16(5):588-9.
15. Caldwell AE. Historia de la Psicofarmacologia. In: Clark WG & del Giudice J. *Principios De Psicofarmacologia*. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975.
16. Campos JS et al. Algumas observações sobre o emprego da *Rauwolfia sello* "wu" em psiquiatria. *Bol Inst Vital Brasil* 1954; 5:199.
17. Castro SL, Soeiro MN, De Meirelles M de N. *Trypanosoma cruzi*: effect of phenothiazines on the parasite and its interaction with host cells. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87(2):209-15.

18. Chambers FA, O'Leary E, Gormley PK, Flynn NM. Delayed profound respiratory depression after premedication with trimeprazine. *Anaesthesia* 1992; 47(7):585-6.
19. Chan BS, Graudins A, Whyte IM, Dawson AH, Braitberg G & Duggin GG. Serotonin syndrome resulting from drug interactions. *Med J Aust* 1998; 169(10):523-5.
20. Chan C, Yin H, Garforth J, McKie JH, Jaouhari R, Speers P, Douglas KT, Rock PJ, Yardley V, Croft SL, Fairlamb AH. Phenothiazine inhibitors of trypanothione reductase as potential antitrypanosomal and antileishmanial drugs. *J Med Chem* 1998; 41(2):148-56.
21. Chan-Tack KM. Neuroleptic malignant syndrome due to promethazine. *South Med J* 1999; 92(10):1017-8.
22. CHEMIDPLUS DATABASE. Disponível em: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/emplxyqy.html>.
23. Chetty M, Gouws E, Miller R & Moodley SV. The use of a side effect as a qualitative indicator of plasma chlorpromazine levels. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(1-2):77-82.
24. Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ & Creelman W. Drug interactions in psychiatry. 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
25. Clark WG & del Giudice J. Principios De Psicofarmacologia. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975.
26. Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, Richardson C, Peszke M, Lingle J, Hegerty J, Love R, Gounaris C, Zaremba S. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155(7):914-20.
27. Cordioli AV (ed) - Psicofármacos. Consulta rápida. 2^a ed. Artes Médicas, Porto Alegre, 2000.
28. Da Costa AR, Monzillo PH, Sanvito WL. Uso da clorpromazina no tratamento da cefaléia num serviço de emergências. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56(3B):565-8.
29. Dahl SG, Hall H. Binding affinity of levomepromazine and two of its major metabolites of central dopamine and alpha-adrenergic receptors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1981; 74(2):101-4.
30. Dastidar SG, Jairaj J, Mookerjee M, Chakrabarty AN. Studies on antimicrobial effect of the antihistaminic phenothiazine trimeprazine tartrate. *Acta Microbiol Immunol Hung* 1997; 44(3):241-7.
31. Dastidar SG, Chakrabarty P, Mookerjee M, Ganguly M, Chakrabarty AN. Studies on the existence of synergism between different antibiotics and a phenothiazine tranquilizer, promazine, possessing antimicrobial property. *Acta Microbiol Immunol Hung* 1994; 41(1):41-9.
32. Davidsen O, Lindeneg O, Walsh M. Analgesic treatment with levomepromazine in acute myocardial infarction. A randomized clinical trial. *Acta Med Scand* 1979; 205(3):191-405.
33. Davis JR, Jennings RT, Beck BG, Bagian JP. Treatment efficacy of intramuscular promethazine for space motion sickness. *Aviat Space Environ Med* 1993; 64(3 Pt 1):230-3.
34. De Castro SL, Soeiro MN, De Meirelles M de N - Trypanosoma cruzi: effect of phenothiazines on the parasite and its interaction with host cells. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 87(2):209-15, 1992.
35. DeGrandi T, Simon JE. Promethazine-induced dystonic reaction. *Pediatr Emerg Care* 1987; 3(2):91-2.
36. Delay J & Deniker P. 38 cas de psychoses traités par la cure prolongée et continué de 4568 RP. *Ann Méd Psychol* 1952; 110:364.
37. Delay J, Deniker P & Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Ann Méd Psychol* 1952; 110(2), 112-117.
38. Denber HCB. Manual de Psicofarmacologia Clinica. Trad esp, Paidós, Buenos Aires, 1980.
39. Deodati F, Bec P, Labro JB, Arne JL, Chambon P. Maculopathy and levomepromazine. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1973; 86(0):191-7.
40. Derby LE, Gutthann SP, Jick H, Dean AD. Liver disorders in patients receiving chlorpromazine or isoniazid. *Pharmacotherapy* 1993; 13(4):353-8.
41. Dollberg S, Hurvitz H, Kerem E, Navon P, Branski D. Hallucinations and hyperthermia after promethazine ingestion. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78(1):131-2.
42. Eberlein-König B, Bindl A, Przybilla B. Phototoxic properties of neuroleptic drugs. *Dermatology* 1997; 194(2):131-5.
43. Eikmeier G. Priapism in neuroleptic therapy. *Nervenarzt* 1987; 58(12):771-2.
44. Engel H. Allergic agranulocytosis due to promethazine. *Dtsch Med Wochenschr* 1976; 101(30):1128-31.
45. Feinberg AP, Snyder SH. Phenothiazine drugs: structure-activity relationships explained by a conformation that mimics dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72(5):1899-903.
46. Fernandez AR, Fretes R, Rubiales S, Lacuara JL, Paglini-Oliva P. Trypanocidal effects of promethazine. *Medicina (B Aires)* 1997; 57(1):59-63.
47. Filloux MC et al. Phenothiazine-induced acute colitis: a positive rechallenge case report. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22(4): 244-5.
48. Fortes ZB, De Carvalho MH. Ensaio microbiológico de alguns derivados fenotiazínicos usando diferentes cepas de *Bacillus subtilis*. *Rev Bras Pesqui Med Biol* 1976; 9(4):183-6.
49. Fujisawa S, Kawabata S. Pharmaceutical studies on phenothiazine derivatives. VI. Photodegradation of methopromazine, levomepromazine, and its sulfoxide. *Yakugaku Zasshi* 1966; 86(6):514-21.
50. Garzotto N, Burti L, Tansella M. A fatal case of pancytopenia due to levomepromazine. *Br J Psychiatry* 1976; 129:443-5.
51. Ghosh N, Chattopadhyay U. Enhancement of immune response by phenothiazine administration in vivo. *In Vivo* 1993; 7(5):435-40.
52. Giacaman P, Andresen M, Gareca N, Bitran J, Dougnac A. Malignant neuroleptic syndrome, medical-psychiatric approach. *Rev Med Chil* 1997; 125(2):195-9.
53. Gillman PK. Successful treatment of serotonin syndrome with chlorpromazine. *Med J Aust* 1996; 165(6):345-6.
54. Gillman PK. Serotonin syndrome: history and risk. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12(5):482-91.
55. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999; 13(1):100-9.
56. Gobel H, Stadler T. Treatment of post-herpes zoster pain with tramadol. Results of an open pilot study versus clomipramine with or without levomepromazine. *Drugs* 1997; 53 Suppl 2:34-9.
57. Gram LF, Hansen MG, Sindrup SH, Broesen K, Poulsen JH, Aaes-Jorgensen T, Overo KF. Citalopram: interaction studies with levomepromazine, imipramine, and lithium. *Ther Drug Monit* 1993; 15(1):18-24.
58. Grinshpoon A, Berg Y, Mozes T, Mester R, Weizman A. Seizures induced by combined levomepromazine-fluvoxamine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8(1):61-2.
59. Gusdon JP Jr. The treatment of erythroblastosis with promethazine hydrochloride. *J Reprod Med* 1981; 26(9):454-8.
60. Hals PA, Hall H, Dahl SG. Muscarinic cholinergic and histamine H1 receptor binding of phenothiazine drug metabolites. *Life Sci* 1988; 43(5):405-12.
61. Hamelin BA, Bouayad A, Drolet B, Gravel A, Turgeon J. In vitro characterization of cytochrome P450 2D6 inhibition by classic histamine H1 receptor antagonists. *Drug Metab Dispos* 1998; 26(6):536-9.

62. Hamon J, Paraire J & Velluz J. Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque. *Ann Méd Psychol* 1952; 110(2): 331-335.
63. Hanel RA, Sandmann MC, Kranich M, De Bittencourt PR. Neuroléptico Maligno: relato de caso com recorrência associada com o uso de olanzapina. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56(4):833-7.
64. Harada T, Otsuki S, Sato M, Wake A, Fujiwara Y, Kashihara K, Fukuda K. Effectivity of zotepine in refractory psychoses: possible relationship between zotepine and non-dopamine psychosis. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20(1 Spec No):47-51.
65. Harden RN, Rogers D, Fink K, Gracely RH. Controlled trial of ketorolac in tension-type headache. *Neurology* 1998; 50(2):507-9.
66. Heinemann F, Assion HJ, Hermes G, Ehrlich M. Paroxetine-induced neuroleptic malignant syndrome. *Nervenarzt* 1997; 68(8):664-6.
67. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring symptoms of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56(1):29-36.
68. Hindmarch I, Shamsi Z, Stanley N, Fairweather DB. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(2):200-6.
69. Howanitz E, Pardo M, Smelson DA, Engelhart C, Einsenstein N, Stern RG & Losonczy MS. The Efficacy and Safety of Clozapine versus Chlorpromazine in Geriatric Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(1): 41-4.
70. Hu OY, Gfeller E, Perrin JH, Curry SH. Relative bioavailability of trimeprazine tablets investigated in man using HPLC with electrochemical detection. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38(3):172-6.
71. Itoh T. Dose-related response of mouse mamma to some phenothiazine drugs. *J Toxicol Sci.* 1978 May;3(2):147-52.
72. Ito T, Koseki Y, Ando F, Saka M, Nakaya S. Proceedings: Acute and subacute toxicities of levomethiomeprazine. *Jpn J Pharmacol.* 1974;24(0):s:39.
73. Jackson SC, Walker JS. Self-administered intraurethral chlorpromazine: an unusual cause of priapism. *Am J Emerg Med* 1991; 9(2):171-5.
74. Janicak, PG. *Handbook of Psychopharmacotherapy.* Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia, 1999.
75. Jeste DV, Lacro JP, Palmer B, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP. Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156(2):309-11.
76. John E. Promazine and neonatal hyperbilirubinaemia. *Med J Aust* 1975; 2(9):342-4.
77. Jones GR. Successful cancer therapy with promethazine: the rationale. *Med Hypotheses* 1996; 46(1):25-9.
78. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY & the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double blind comparison with Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiat* 1988; 45:789-796.
79. Kaye K, Hansen T, Godtliebsen OB. Controlled clinical investigation of trimeprazine as a sleep-inducer in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11(3):163-7.
80. Keltner NL & Folks DG. *Psychotropic Drugs.* 2nd ed, Mosby, St. Louis, 1997.
81. Kendra JR, Rugman FP, Flaherty TA, Myers A, Horsfield N, Barton A, Russell L. First use of G-CSF in chlorpromazine-induced agranulocytosis: a report of two cases. *Postgrad Med J* 1993; 69(817):885-7.
82. Kline NS. Use of Rauwolfia Serpentina Benth in neuropsychiatric conditions. *Ann of N.Y. Acad of Sci* 1954; 59, 107-132.
83. Kocian J. Advances in the pharmacotherapy of osteoporosis. *Vnitr Lek* 1995; 41(3):207-9.
84. Krinsky S et al. Sobre o emprego da reserpina em psiquiatria. Considerações preliminares. *Arq Dep Assist Psicop Esta S Paulo* 1955; 21:5-19.
85. Kristiansen JE, Mortensen I. Antibacterial effect of four phenothiazines. *Pharmacol Toxicol* 1987; 60(2):100-3.
86. Kristiansen JE, Vergmann B. The antibacterial effect of selected phenothiazines and thioxanthenes on slow-growing mycobacteria. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 1986; 94(6):393-8.
87. Kubo N, Shirakawa O, Kuno T, Tanaka C. Antimuscarinic effects of antihistamines: quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Jpn J Pharmacol* 1987; 43(3):277-82.
88. Laborit H, Huguenard P. L'Hibernation artificielle para moyens pharmacodynamiques et physiques. *Press Méd* 1951; 59: 1329.
89. Laborit H, Huguenard P & Alluaume R. Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP). *Presse Méd* 1952; 60, 206-208.
90. Lal S, Bloom D, Silver B, Desjardins B, Krishnan B, Thavundayil J, Thompson T. Replacement of chlorpromazine with other neuroleptics: effect on abnormal skin pigmentation and ocular changes. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18(4):173-7.
91. Lal S, Nair NP. Is levomepromazine a useful drug in treatment-resistant schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85(3):243-5.
92. Lal S, Nair NP, Cecyre D, Quirion R. Levomepromazine receptor binding profile in human brain--implications for treatment-resistant schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87(6):380-3.
93. Lamberth JL. Droperidol, ethyl isobutrazine and pethidine as premedicants for weaner pigs. *Aust Vet J.* 1968 Jul;44(7):333-4.
94. Le Borgne Y. On the effects of a new hypno-sedating, non-barbituric agent, FH 040-3 in sleep disorders. *J Med Bord* 1967; 144(9):1356-8.
95. Lialiaris T, Pantazaki A, Sivridis E, Mourelatos D. Chlorpromazine-induced damage on nucleic acids: a combined cytogenetic and biochemical study. *Mutat Res* 1992; 265(2):155-63.
96. Lidsky TI, Yablonsky-Alter E, Zuck LG, Banerjee SP. Antipsychotic drug effects on glutamatergic activity. *Brain Res* 1997; 764(1-2):46-52.
97. Lucena J, Loreto G & Costa AS. Resultados do tratamento de doentes mentais pelo Amplictil. *Neurobiologia* 1956; 19(1-2): 1-20.
98. Lundbeck Institute.Database. Disponível em www.luinst.org.
99. Madalena JC. *Psicofarmacologia Clínica Básica.* Fundo Editorial Byk-prociencx. São Paulo, 1975.
100. Madsen F, Faurschou P, Banning AM, Engel AM, Sjogren P, Rosetzky A. The protective effect of inhaled levomepromazine (Nozinan) on histamine-induced bronchial constriction. *Pulm Pharmacol* 1993; 6(2):129-36.
101. Markowitz JS, Wells BG, Carson WH. Interactions between antipsychotic and antihypertensive drugs. *Ann Pharmacother* 1995; 29(6):603-9.
102. Maxmen JS & Ward NG. *Psicotrópicos.* Consulta Rápida. Trad 2^{ed}, Artes Médicas, Porto Alegre, 1998.
103. McKelvey GM, Post EJ, Jeffery HE, Wood AK. Sedation with promethazine profoundly affects spontaneous airway protection in sleeping neonatal piglets. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26(11):920-6.
104. Meneghini CL, Angelini G. Elastotic and citrine skin following an allergic photo-contact dermatitis in a child. *Contact Dermatitis* 1975; 1(5):301-5.
105. Merville MP, Piette J, Decuyper J, Calberg-Bacq CM, van de Vorst A. Phototoxicity of phenothiazine derivatives. II.

- Photosensitized cross-linking of erythrocyte membrane proteins. *Chem Biol Interact* 1983; 44(3):275-87.
106. Merville MP, Decuyper J, Piette J, Calberg-Bacq CM, Van de Vorst A. *In vitro* cross-linking of bovine lens proteins photosensitized by promazines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(5):573-80.
107. Mitchell AC, Brown KW. Chlorpromazine-induced retinopathy. *Br J Psychiatry* 1995; 166(6):822-3.
108. Moyes DG. Malignant hyperpyrexia caused by trimeprazine. Case report. *Br J Anaesth* 1973; 45(11):1163-4.
109. Mutlu N, Ozkurkucugil C, Culha M, Turkan S, Gokalp A. Priapism induced by chlorpromazine. *Int J Clin Pract* 1999; 53(2):152-3.
110. Naassila M, Legrand E, d'Alche-Biree F, Daoust M. Cyamemazine decreases ethanol intake in rats and convulsions during ethanol withdrawal syndrome in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 140(4):421-8.
111. Nakamura K, Yokoi T, Inoue K, Shimada N, Ohashi N, Kume T, Kamataki T. CYP2D6 is the principal cytochrome P450 responsible for metabolism of the histamine H1 antagonist promethazine in human liver microsomes. *Pharmacogenetics* 1996; 6(5):449-57.
112. Nielsen FE, Nielsen SL, Knudsen F, Lyngborg K. Levomepromazine (Nozinan) and pain therapy in acute myocardial infarction. *Ugeskr Laeger* 1989; 151(32):2048.
113. Nordenberg J, Fenig E, Landau M, Weizman R, Weizman A. Effects of psychotropic drugs on cell proliferation and differentiation. *Biochem Pharmacol* 1999; 58(8):1229-36.
114. Novo JL, Menegoci JC, Balsamo SB, Rozas A, Neme B. Experiência clínica com o uso de uma clorfenotiazinilescopina-levomepromazina-metilbutiferenio-dipirona no trabalho de parto. *Matern Infanc (Sao Paulo)* 1970; 29(4):425-9.
115. Oftsti E. Alimemazine (Vallergran) an alternative to traditional hypnotic drugs. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1975; 95(31):1796-7.
116. Olsen AK, Pedersen JE, Banning AM. Inhalation of levopromazine (Nozinan) in the treatment of status asthmaticus. *Ugeskr Laeger* 1995; 157(26):3770-1.
117. Ortiz MFB, Santo-Domingo CJ. Treatment of pain in burn patients. *Arch Neurobiol (Madr)* 1984; 47(2):73-84.
118. Parrott AC, Wesnes K. Promethazine, scopolamine and cinnarizine: comparative time course of psychological performance effects. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 92(4):513-9.
119. Patt RB, Proper G, Reddy S. The neuroleptics as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9(7):446-53.
120. Pedersen JE, Olsen A, Banning A. Inhalation of levomepromazine in severe acute asthma. *Lancet* 1994; 344(8929):1095-6.
121. Peters WJ, Friedman J. Methotrimeprazine for burn patients. *Can Med Assoc J* 1983; 128(8):894, 897.
122. Pies RW. *Handbook of Essential Psychopharmacology*. American Psychiatric Press, Washington, 1998. 35. Price EJ, Venables PJ. Drug-induced lupus. *Drug Saf* 1995; 12(4):283-90.
123. Plant JR, MacLeod DB. Response of a promethazine-induced coma to flumazenil. *Ann Emerg Med* 1994; 24(5):979-82.
124. Price EJ, Venables PJ - Drug-induced lupus. *Drug Saf* 12(4):283-90, 1995.
125. Puttick N, Van der Walt JH. The effect of premedication on the incidence of postoperative vomiting in children after E.N.T. surgery. *Anaesth Intensive Care* 1987; 15(2):158-62.
126. Rager P, Coscolluela D, Deviers D. Drug hepatitis. Possible role of cyamemazine. *Presse Med* 1983; 12(31):1941.
127. Rasheed A, Javed MA, Nazir S, Khawaja O. Interaction of chlorpromazine with tricyclic anti-depressants in schizophrenic patients. *JPMA J Pak Med Assoc* 1994; 44(10):233-4.
128. Remy AJ, Larrey D, Pageaux GP, Ribstein J, Ramos J, Michel H. Cross hepatotoxicity between tricyclic antidepressants and phenothiazines. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(4):373-6.
129. Rico H, Gomez M, Revilla M, Gonzalez-Riola J, Seco C, Hernandez ER, Villa LF, Gervas JJ. Effects of promethazine on bone mass and on bone remodeling in ovariectomized rats: A morphometric, densitometric, and histomorphometric experimental study. *Calcif Tissue Int* 1999; 65(4):272-5.
130. Roelofse JA, Louw LR, Roelofse PG. A double blind randomized comparison of oral trimeprazine-methadone and ketamine-midazolam for sedation of pediatric dental patients for oral surgical procedures. *Anesth Prog* 1998; 45(1):3-11.
131. Roy S, Noblet C, Fillastre JP, Godin M, Joly P, Lauret P, Francois A, Hemet J. Acute interstitial granulomatous nephropathy secondary to the administration of a phenothiazine: cyamemazine. *Nephrology* 1994; 15(3):265-6.
132. Royer P, Tonnel M, Galland S, Dormagen C. Mepronizine and insomnia. *Ann Med Nancy* 1965; 4:650-7.
133. Salhab AS, Dujovne CA. Toxicity of promazine and chlorpromazine to isolated rat hepatocytes and its modification by liposome entrapment. *Pharmacology* 1986; 33(6):311-21.
134. Saller R, Hellenbrecht D. Benefit and risk of high-dose metoclopramide in comparison to high-dose haloperidol or triflupromazine in cisplatin-induced vomiting. *Klin Wochenschr* 1985; 63(9):428-32.
135. Sampaio N. A clorpromazina em psiquiatria. *Bol Hosp Jul Mor* 1955; 4:5.
136. Sauvage MF, Rousseau A, Marquet P, Dumeirain F, Raby C, Lachatre G. *In vitro* and *in vivo* study of the antithyroid side effects of trimeprazine. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 158(2):125-31.
137. Schanda H, Presslich O, Hermann P, Walcher R. Inpatient withdrawal treatment of heroin addicts with neuroleptics. *Wien Klin Wochenschr* 1982; 94(2):43-8.
138. Schwinghammer TL, Kroboth FJ, Juhl RP. Extrapyramidal reaction secondary to oral promethazine. *Clin Pharm* 1984; 3(1):83-5.
139. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998; 3(2):123-34.
140. Sep-Kowalik B. Theralene as an antipsychotic drug in the light of our clinical observations. *Neurol Neurochir Psychiatr Pol* 1966; 16(10):1173-7.
141. Sgaragli G, Ninci R, Della Corte L, Valoti M, Nardini M, Andreoli V, Moneti G. Promazine. A major plasma metabolite of chlorpromazine in a population of chronic schizophrenics. *Drug Metab Dispos* 1986; 14(2):263-6.
142. Shawn DH, McGuigan MA. Poisoning from dermal absorption of promethazine. *Can Med Assoc J* 1984; 130(11):1460-1.
143. Shepherd M, Lader M, Rodnight R. *Psicofarmacologia Clinica*. Trad espan, Ed Acribia, Saragoça, 1972.
144. Shigehara N, Kakegawa H, Miyataka H, Matsumoto H, Isobe A, Satoh T. Inflammatory activity of polymeric photoproducts of chlorpromazine. *Biol Pharm Bull* 1993; 16(6):576-8.
145. Shin JG, Soukhova N & Flockhart DA. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms *in vitro*: preferential inhibition of CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(9):1078-84.
146. Simonoff EA, Stores G. Controlled trial of trimeprazine tartrate for night waking. *Arch Dis Child* 1987; 62(3):253-7.
147. Stiell IG, Dufour DG, Moher D, Yen M, Beilby WJ, Smith NA. Methotrimeprazine versus meperidine and dimenhydrinate in the treatment of severe migraine: a

randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 1991; 20(11):1201-5.

148. Stowell LL. Suicide with the veterinary drug acepromazine. *J Anal Toxicol* 1998; 22(2):166-8.

149. Subra G, Noyer J, Legros P. Study of a non-barbiturate hypnotic "FH 040-3" (mepronizine) in a psychiatric setting. *Encephale* 1967; 56(5):469-79.

150. Sundberg R, Ar'Rajab A, Ahren B. Improved liver preservation with UW solution by chlorpromazine donor pretreatment. *Transplant Proc* 1990; 22(2):508.

151. Svenson KA. Pharmacological characterization of dopamine D3 and D4 receptor ligands. *European Neuropsychopharmacology* 1997; 7(1002):S121-S122.

152. Sykes AJ, Kiltie AE, Stewart AL. Ondansetron versus a chlorpromazine and dexamethasone combination for the prevention of nausea and vomiting: a prospective, randomised study to assess efficacy, cost effectiveness and quality of life following single-fraction radiotherapy. *Support Care Cancer* 1997; 5(6):500-3.

153. Sykes NP, Oliver DJ. Isotonic methotrimeprazine by continuous infusion in terminal cancer care. *Lancet* 1987; 1(8529):393-4.

154. Syrek M, Wojcikowski J, Daniel W. Effect of carbamazepine on the pharmacokinetics of promazine. *Pol J Pharmacol* 1996; 48(6):601-8.

155. Syrek M, Wojcikowski J, Daniel WA. Promazine pharmacokinetics during concurrent treatment with tricyclic antidepressants. *Pol J Pharmacol* 1997; 49(6):453-62.

156. Syvalahti EK, Taiminen T, Saarijarvi S, Lehto H, Niemi H, Ahola V, Dahl ML, Salokangas RK. Citalopram causes no significant alterations in plasma neuroleptic levels in schizophrenic patients. *J Int Med Res* 1997; 25(1):24-32.

157. Takorabet L, Ropars A, Stasiuk L, Raby C, Charreire J. Phenothiazine-induced increase in thyroid autoantigens and costimulatory molecules on thyroid cells: a pathophysiological mechanism for drug-induced autoimmunity? *Clin Exp Immunol* 1998; 111(2):415-21.

158. Tishler PV. The effect of therapeutic drugs and other pharmacologic agents on activity of porphobilinogen deaminase, the enzyme that is deficient in intermittent acute porphyria. *Life Sci* 1999; 65(2):207-14.

159. Tokunaga H, Kudo K, Imamura T, Jitsufuchi N, Ohtsuka Y, Ikeda N. Plasma concentrations of antipsychotic drugs in psychiatric inpatients. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1997; 51(6):417-22.

160. Tokunaga Y, Wicomb WN, Concepcion W, Nakazato P, Collins GM, Esquivel CO. Successful 20-hour rat liver preservation with chlorpromazine in sodium lactobionate sucrose solution. *Surgery* 1991; 110(1):80-6.

161. Tracqui A, Kintz P, Jamey C, Mangin P. Toxicological data in a fatality involving cyamemazine. *J Anal Toxicol* 1993; 17(6):386-8.

162. Trichard C, Paillere-Martinot ML, Attar-Levy D, Recassens C, Monnet F, Martinot J. Binding of antipsychotic drugs to cortical 5-Ht2A receptors: a PET study of chlorpromazine, clozapine, and amisulpride in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155(4):505-8.

163. Tyan ML. Effect of promethazine on lumbar vertebral bone mass in postmenopausal women. *J Intern Med* 1993; 234(2):143-8.

164. Vandel S, Bertschy G, Baumann P, Bouquet S, Bonin B, Francois T, Sechter D, Bizouard P. Fluvoxamine and fluoxetine: interaction studies with amitriptyline, clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients. *Pharmacol Res* 1995; 31(6):347-53.

165. Vilalta J, Treserra J, Garcia-Esteve L, Garcia-Giralt M, Cirera E. Methadone, clonidine and levomepromazine in the treatment of opiate abstinence syndrome: double-blind clinical trial in heroin-addicted patients admitted to a general hospital for organic pathology. *Med Clin (Barc)* 1987; 88(17):674-6.

166. Vizzotto S, Tomchinsky RB, Goes JF & Fiore LJ. Dados preliminares sobre os resultados obtidos com a clorpromazina em Psiquiatria (71 casos). *Arq Dep Assist Psicop Est S Paulo*, 1955; 21:234.

167. Viroil P, Robert PA, Meister P, Oros L, Baumann P. Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32(1):29-37.

168. Wang CK, Liu JD, Lin SY, Liao LY, Cheng NY, Wang CS, Siau CP, Chen PH. Drug-induced liver disease--a review of 14 cases. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1995; 11(4):213-9.

169. Warnes H, Lehmann HE, Ban TA. Adynamic ileus during psychoactive medication: a report of three fatal and five severe cases. *Can Med Assoc J* 1967; 96(15):1112-3.

170. Wasfy A. Attempt at a study of the effect of aminopromazine (3828 RP) on uterine cervix dilation. *Gynecol Obstet (Paris)*. 1968 Nov-Dec;67(5):553-8.

171. Wasfy A. Combination in perfusion of a spasmolytic phenothiazine derivative (aminopromazine) and oxytocics in hemorrhage from low insertion of the placenta. *Gynecol Obstet (Paris)*. 1967 Sep-Oct;66(4):483-8.

172. Wik G. Effects of neuroleptic treatment on cortisol and 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyl glycol levels in blood. *J Endocrinol* 1995; 144(3):425-9.

173. Wolf ME, Richer S, Berk MA, Mosnaim AD. Cutaneous and ocular changes associated with the use of chlorpromazine. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31(8):365-7.

174. Yamauchi K, Baba K, Ikegami N, Miyaoka H, Kamijima K. A survey of drug utilization in psychiatric hospitals in Japan: the basic analysis of the current status of prescription patterns. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1998; 100(1):51-68.

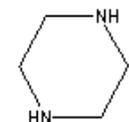
B) Fenotiazinas Piperazínicas

A piperazina é substância ainda hoje empregada como um eficaz vermífugo que age por bloqueio da atividade neuromuscular no *Ascaris lumbricoides* e *Enterobius vermicularis*, dois parasitas comuns nas infestações por nematóides em nosso meio.

As fenotiazinas piperazínicas têm um perfil de efeitos adversos diferente das alifáticas. Causam menos sedação e hipotensão, têm efeitos anticolinérgicos muito fracos, mas são potentes bloqueadores dopaminérgicos centrais (de potência intermediária a alta), com ação antipsicótica e efeitos extrapiramidais acentuados.

O perfil do grupo assemelha-se muito ao de butirofenonas com fraca ação alfadrenérgica e muscarínica.

Nesta seção serão examinadas dezesseis substâncias pertencentes a este grupo com ação antipsicótica: acetofenazina, butaperazina, carfenazina, ciclofenazina, clorimpifenina, dixirazina, flufenazina, metofenazina, oxafumazina, perazina, perfenazina,



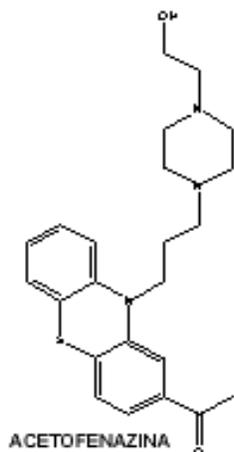
PIPERAZINA

proclorperazina, tietilperazina, tiopropazato, tioproperazina e trifluoperazina.

Destas, apenas encontram-se em comercialização como antipsicóticos no Brasil a flufenazina (cloridrato para uso oral e enantato, para aplicações intramusculares de depósito: ANATENSOL[®], FLUFENAN[®] e ANATENSOL DÉPÔT[®], FLUFENAN DÉPÔT[®]) e trifluoperazina (dicloridrato, para uso oral: STELAZINE[®]). No passado já foram aqui comercializadas a perfenazina (em associação com a amitriptilina, MUTABON[®]) e a tioproperazina (MAJEPTIL[®]), este último um potente neuroléptico recomendado exclusivamente para uso hospitalar.

ACETOFENAZINA

(ACEPHENAZINE, ACETOPHENAZINE, ACETOPERFENAZINA, PHENTOXATE)



10-{3-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-propil}-fenotiazin-2-il maleato de metilcetona ou:

Etanona, 1-(10-(3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propil)-10H-fenotiazin-2-il)-, (Z)-2-butenodioato (1:2) (sal) ou:

Etanona, 1-(10-(3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propil)-10H-fenotiazin-2-il)- ou: 2-Acetil-10-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazinil)propil)-10H-fenotiazina dimaleato ou:

Cetona, 10-(3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propil)fenotiazin-2-il metil, dimaleato ou:

Cetona, 10-(3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propil)fenotiazin-2-il metil, maleato (1:2) (sal) ou: (SCH 6673).

(CAS RN 2751-68-0, base; 5714-00-1, dimaleato). FM: C₂₃-H₂₉-N₃-O₂-S; dimaleato: C₂₃-H₂₉-N₃-O₂-S.2C₄-H₄-O₄.

DD: 20 a 40mg; 40 a 80mg (53, 262).

Antipsicótico típico de potência intermediária com poucos efeitos autonômicos e perfil muito semelhante ao da perfenazina.

Os efeitos adversos mais comuns, como quase todos os demais derivados fenotiazínicos piperazínicos, incluem fadiga, sonolência, ganho de peso, convulsões, inquietude, tremores e efeitos extrapiramidais em geral.

Do mesmo modo que a perfenazina e a trifluoperazina, foi sugerida em doses baixas, como medicação coadjuvante nas depressões ansiosas (123) além do clássico emprego como antipsicótico (40, 122).

Na antiga classificação dos neurolépticos da escola francesa, era incluída entre os neurolépticos “ativadores” e chegou a ser sugerida para uso em crianças e adolescentes autistas mas nunca se chegou a confirmar uma utilidade diferencial nesta indicação (53).

Foi muito utilizada no Canadá, onde até recentemente permanecia licenciada para uso humano.

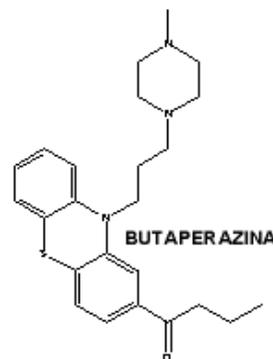
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

TINDAL[®] (Canadá) - dimaleato de, comp 20mg.

BUTAPERAZINA

(BUTAPERAZINE)



3-n-Butiril-10-(3'-N-metil-piperazino-N'-propil)fenotiazina ou:

2-Butiril-10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)fenotiazina ou: N-(gama-(4'-Metil-1'-piperazinil)propil)-3-butirilfenotiazina ou:

1-(10-(3-(4-Metil-1-piperazinil)propil)-10H-fenotiazin-2-il)-1-butanona ou: 1-(10-(3-(4-Metil-1-piperazinil)propil)fenotiazin-2-il)-1-butanona ou:

1-Butanona, 1-(10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)-10H-fenotiazin-2-il)- ou:
1-Butanona 1-(10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)fenotiazin-2-il)- ou:
(AHR-712)(Bayer 1362)
(CAS RN 653-03-2).
FM: C₂₄-H₃₁-N₃-O-S

Introduzida na década de 60 como boa parte dos antipsicóticos fenotiazínicos mais recentes. Como outras fenotiazinas piperazínicas, também foi aplicada em baixas doses como medicação ansiolítica alternativa (260), além do emprego como antipsicótico tanto na *Esquizofrenia Crônica* quanto *Aguda* (31, 51, 52, 95, 121, 147).

A constatação de que as reações distônicas com a butaperazina ocorriam na fase declinante das concentrações plasmáticas levou *Garver* e seus colegas a sugerirem que tais reações seriam consequência da perda do balanço dopamino-colinérgico em drogas com potência diferente nas duas ações de bloqueio (90). Seus achados foram confirmados por *Kolbe* e sua equipe que constataram altos níveis estriatais e mesolímbicos de *ácido homovanílico* e *ácido 3,4-dihidroxifenilacético*, 24 a 48 horas após a administração de uma única dose de butaperazina a ratos (40mg/kg de peso), confirmando um aumento do "turn-over" da dopamina. Eles explicaram as reações distônicas, que ocorriam na maioria das vezes no período crítico de 20 a 28 horas, como resultado da exposição de receptores normais ou supersensibilizados a uma liberação sináptica aumentada de dopamina (157).

Como já foi dito, as fenotiazinas piperazínicas costumam causar efeitos extrapiramidais muito mais frequentes e intensos que as alquilamínicas e possuem menor ação anticolinérgica que estas.

Também foi com ensaios utilizando a butaperazina que *Garver* e colaboradores demonstraram que as concentrações da droga nos eritrócitos sanguíneos poderiam constituir um parâmetro mais confiável do que as concentrações plasmáticas, correlacionando-se melhor com a eficácia terapêutica (43, 89, 91).

A butaperazina aumenta a liberação de prolactina por bloqueio dopaminérgico túbero-infundibular como todos os demais antipsicóticos típicos (106).

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

EMEREX[®], MEGALECTIL[®], RANDOLECTIL[®], REPOISE[®], RIKER 59S[®], RIKER 595[®], TYRYLEN[®] (Alemanha) - maleato de.

CARFENAZINA

(CARFENAZINE, PROKETAZINE, PROQUETAZINA)



4-[3-(2-propionil-10-fenotiazinil)-propil]-1-piperazina etanol maleato ou:
(WY-2445).

(CAS RN 2622-30-2)

FM: C₂₄-H₃₁-N₃-O₂-S.

DD: 25 a 400mg (53); 100 a 400mg (262) ; 50 a 400mg (63).

Fenotiazina de potência intermediária, que durante o "boom" das substâncias neurolépticas, chegou a ser bastante ensaiada em pacientes esquizofrênicos, não só na Polônia (133, 152) e na antiga Checoslováquia (306) como também nos países ocidentais (58, 111, 222, 234, 278). Entretanto, desde o final dos anos 60, não teve sua experimentação clínica sistemática ampliada (25). Até recentemente encontrava-se licenciada como antipsicótico no Canadá (PROKETAZIN[®]).

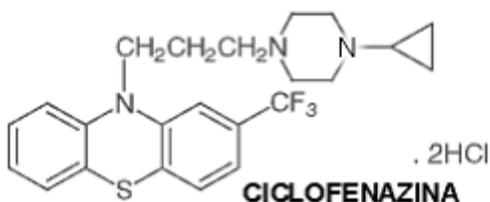
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

PROKETAZIN[®](*Wyeth*)(Canadá)(USA) - maleato de carfenazina.

CICLOFENAZINA

(CYCLOPHENAZINE)



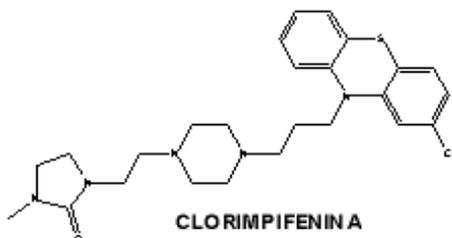
10-[3-(4-ciclopropil-1-piperazinil)-propil]-2-trifluorometil-10H-fenotiazina, dicloridrato ou: (Lilly 60284).

Trata-se de um neuroléptico fenotiazínico com estrutura ciclopiperazínica que não alcançou pleno desenvolvimento clínico como antipsicótico sendo utilizado exclusivamente como agente antidopaminérgico central em ensaios laboratoriais (86).

Não disponível comercialmente.

CLORIMPIFENINA

(CHLORIMIPHENE, CHLORIMIPHENINE, CHLORIMPIPHENINE, IMICLOPAZINE)



2-Imidazolidinona, 1-(2-(4-(3-(2-cloro-10H-fenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinil)-etil)-3-metil, dicloridrato ou:

2-Imidazolidinona, 1-(2-(4-(3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinil)etil)-3-metil, dicloridrato ou:

1-(2-(4-(3-(2-Cloro-10H-fenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinil)-etil)-3-metil-2-imidazolidinona ou:

1-(2-(4-(3-(2-Clorofenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinil)etil)-3-metil-2-imidazolidinona ou:

(ASTA P 4241) (NSC 113426).

(CAS RN 7224-08-0)

FM: $C_{25}H_{32}ClN_5O_2S$; $C_{25}H_{32}ClN_5O_2S \cdot 2Cl \cdot H$ (dicloridrato)

Fenotiazina com um radical terminal imidazolidinônico (imidazolidona ou etileno-uréia, $C_3H_6N_2O$) em sua cadeia lateral piperazínica. Sua estrutura lateral assemelha-se à

do sertindol (antipsicótico atípico do grupo imidazolidinônico), embora neste caso não vinculada a uma estrutura tricíclica como nesta fenotiazina e com anel piperidínico ao invés de piperazínico no caso do atípico.

É citada na revisão de *Caruso Madalena* (186), mas na verdade foi muito pouco estudada. Entre as raras referências da literatura, situam-se artigos nacionais com seu emprego na *Esquizofrenia Crônica* (190) e até como ansiolítico em quadros não-psicóticos (189, 305). Cite-se também o artigo alemão de *Reimer & Christiani* (241) de 1967, com relato de sua experimentação clínica.

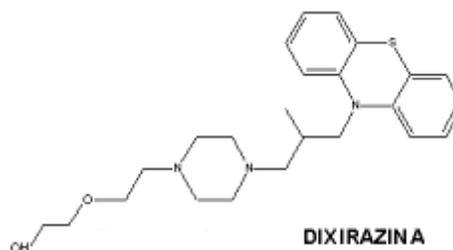
Chegou a alcançar comercialização na Europa.

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior: Antigo PONSITAL® (Alemanha).

DIXIRAZINA

(DIXIRIDAZINE, DIXYRAZINE)



Etanol, 2-(2-(4-(2-metil-3-fenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinil)etox-i)- ou:

10-{12-metil-3[4-(hidroxi-etoxi-etil)-1-piperazinil]-propil}-fenotiazina ou:

10-(2-Metil-3-(1-hidroxi-etoxi-etil-4-piperazinil)propil)fenotiazina ou:

2-(2-(4-(2-Metil-3-(10H-fenotiazin-10-il)propil)piperazin-1-il)-etóxi)etanol ou:

10-(3-(4-Hidroxi-etoxi-etil-1-piperazinil)-2-metilpropil)fenotiazina ou:

(2-Metil-3-(1-hidroxi-etoxi-etil-4-piperazinil)propil)-10-fenotiazina ou:

2-(2-(4-(2-Metil-3-fenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinil)etóxi-etanol ou:

(UCB 3412)(BRN 0768050).

(CAS RN 2470-73-7)

FM: $C_{24}H_{33}N_3O_2S$

DD: 30 a 150mg (16, 186); 25 a 150mg (262).

Introduzida nos anos 60 na Europa (Bélgica, Alemanha, Itália e países escandinavos). Tem destacado efeito ansiolítico com atividades

antipsicótica e extrapiramidal fracas. Utilizada na Itália em associação com a amitriptilina no tratamento da *Depressão Ansiosa* (185). A associação dixeridazina/clomipramina, mostrou ser mais eficaz e melhor tolerada do que clomipramina isoladamente no *Transtorno do Pânico* em estudo norueguês recente (80). Em outro estudo a associação com imipramina alcançou melhores resultados do que imipramina/placebo ou imipramina/diazepam em pacientes ambulatoriais com *Depressão Maior* primária não-agitada (81).

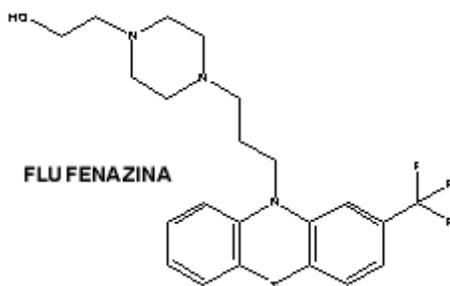
Tem menos efeitos adversos que a clorpromazina mas a sensação de fadiga é uma queixa comum no início do tratamento. É tão fototóxica quanto à perfenazina, trifluoperazina, perazina, clorprotixeno e clorpromazina e pelo menos 4 vezes mais que a prometazina e 7 vezes mais do que a promazina (75). Tem potente ação antiemética e, por esta propriedade, vem sendo empregada por via endovenosa na Escandinávia na profilaxia das náuseas e vômitos do pós-operatório (155) e da quimioterapia (286) em crianças e adultos.

Por via oral alcança baixa biodisponibilidade que pode ser aumentada com a ingestão de alimentos (176). Já esteve implicada em agranulocitose (254) e em pelo menos 4 casos de grave reação dermatológica com iciose, blefaro-conjuntivite, alopecia e despigmentação capilar, ainda que reversível com 2 meses de interrupção do tratamento, mas registrada somente com o uso de altas doses (237).

Não disponível comercialmente no Brasil. No Exterior:
ESUCOS® - comps de 10 e 25mg.

FLUFENAZINA

(FLUPHENAZINE, PHTHORPHENAZINE)



1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-(trifluorometil)-10H-fenotiazin-10-il)propil)- ou:
1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-(trifluorometil)fenotiazin-10-il)propil)- ou:

10-{3[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]-propil}-2-trifluorometil-fenotiazina ou:
10-(3-(2-Hidroxietyl)piperazinopropil)-2-(trifluorometil)fenotiazina ou:
10-(3'-(4''-(beta-Hidroxietyl)-1''-piperazinil)-propil)-3-trifluorometilfenotiazina ou:
1-(2-Hidroxietyl)-4-(3-(trifluorometil-10-fenotiazinil)propil)-piperazina ou:
Fenotiazina, 10-(3-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil)propil)-2-(trifluorometil)- ou:
1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-(trifluorometil)-10H-fenotiazin-10-il)propil)- ou:
2-(Trifluorometil)-10-(3-(1-(beta-hidroxietyl)-4-piperazinil)propil)fenotiazina ou:
4-(3-(2-(Trifluorometil)-10H-fenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinoetanol ou:
4-(3-(Trifluorometil-10-fenotiazinil)-propil)-1-piperazinoetanol ou:
4-(3-(2-Trifluorometil-10-fenotiazinil)-propil)-1-piperazinoetanol ou:
(SQ 4918) (SQ 16144)(SK&F 7172-A2).
(CAS RN 69-23-8)
FM: C₂₂H₂₆F₃N₃O-S
DD: 0.20 a 0.25mg/k VO (175); 0.5 a 40mg VO (146); 2 a 20mg VO (232); 2 a 15mg VO (262); 2,5 a 20mg VO. (198);
5 a 40mg VO (135); 5 a 60mg VO e 12,5 a 100mg IM 3/3 semanas (decanoato) (258); 1 a 15mg VO e 12,5 a 50mg IM.
Níveis Terapêuticos (NT): 0.2 a 2ng/mL (232); 0.13 a 2.8ng/mL (146); 1 a 2.8ng/mL (136); 0.2 a 3ng/mL (198); 1 a 3ng/mL (72); acima de 1ng/mL (175).

É um antipsicótico de alta potência com ação de antagonismo em receptores dopaminérgicos de subtipo D₂ e D₁, ao contrário do haloperidol e da perfenazina, drogas com ação praticamente desprezível em D₁ (143) ou da sulpirida e outras benzamidas, bloqueadores seletivos D₂-like (100). Como se sabe, desde que foi proposta a hipótese de uma "up-regulation" desbalanceada dos receptores D₂ no *striatum* na etiologia da *Discinesia Tardia*, determinada, por exemplo, com o uso de antagonistas D₂ potentes e exclusivos, passou a ser vista como propriedade desejável para um antipsicótico, o poder de simultâneo bloqueio de D₁ como tipicamente se constata, por exemplo, com a clozapina.

Além das propriedades antipsicóticas em seres humanos, a flufenazina, como outras fenotiazinas, é dotada de ações citotóxicas (255) e antimicrobianas *in vitro* (27). Também demonstrou a propriedade, com notável potência entre outros neurolépticos, em inibir a formação de úlceras de *stress* nos animais de

experimentação (doses eficazes até 100 vezes menores que a clorpromazina, a tioridazina e a espiperona) (112).

Após a ingestão de uma dose oral única do cloridrato de flufenazina por voluntários adultos saudáveis verifica-se pico plasmático em torno de 2.8 +/- 0.5h, com meia-vida terminal de eliminação de 33.1 +/- 8.1h (205). Na abordagem conhecida como "neuroleptização rápida", sugerida na terapêutica dos quadros agudos graves, a administração parenteral do cloridrato não demonstra vantagens em termos de rapidez ou intensidade da eficácia antipsicótica, registrando-se apenas maiores efeitos extrapiramidais (55). Há evidências de que seu metabolismo possa sofrer considerável variação interindividual dando lugar à formação de diferentes metabólitos com graus variáveis de atividade, o que pode explicar diferenças de resposta clínica nos indivíduos com doses iguais, relativizando a utilidade absoluta do controle das concentrações plasmáticas da droga-mãe e dos metabólitos mais comuns (119, 298). Os principais metabólitos ativos (*hidróxido* e derivado *N-desmetilado*, mas não o *sulfóxido*), mostram forte ação em D_2 e receptores α_1 -adrenérgicos (109), embora muito pouca nos receptores muscarínicos colinérgicos e histaminérgicos H_1 , ao contrário das fenotiazinas alquilamínicas ou alifáticas (110). Entretanto, estudo recente demonstrou que contribuem com apenas 1% para a ação de bloqueio dopaminérgico final, bastando, portanto, a mensuração dos níveis plasmáticos da lipofílica flufenazina (128), que costumam se correlacionar bem com suas concentrações cerebrais (09).

Quanto a sua ação na atividade das isoenzimas do citocromo *P 450*, do mesmo modo que a grande parte dos antipsicóticos, inibe a atividade da isoenzima *CYP 2D6* do citocromo *P 450*, mas também, em menor proporção, a *CYP 1A2* (264).

Por via oral, além do emprego como antipsicótico (320), também foi sugerida, à semelhança de outras fenotiazinas piperazínicas, como medicação ansiolítica em doses baixas (49, 243, 316). Os antipsicóticos de alta potência costumam ser menos sedativos e causar menos hipotensão e efeitos atropínicos que os de baixa potência. Talvez por isto lhes tenham sido atribuídas pela escola francesa propriedades "ativadoras" que os tornaria particularmente úteis nos pacientes crônicos com sintomas negativos, embora somente em doses baixas (134, 250, 299). Em associação com a amitriptilina ou nortriptilina, foi muito ensaiada e utilizada como coadjuvante no tratamento das depressões

ansiosas (168, 307), inclusive no Brasil (MOTIVAL[®] - compo nortriptilina 10mg + flufenazina 0,5mg) (227, 295). Também tem sido preconizada para a tensão pré-menstrual (223) e dos quadros ansiosos do climatério feminino (56), além de neuropatia diabética (13, 101, 202, 206) e *Síndrome do Cólon Irritável* (163). Também foi considerada opção superior ao haloperidol no tratamento dos "tics" na *Síndrome de Gilles de La Tourette* (269) e, possivelmente, alternativa para esquizofrênicos com alucinações refratárias (15).

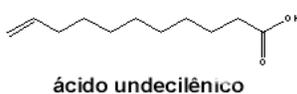
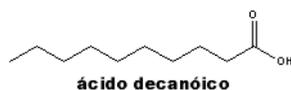
Celebrizou-se, porém, como o primeiro neuroleptico a ser apresentado na forma do sal enantato em preparação de depósito ("*dépôt*"), com ação prolongada a ser renovada por aplicações intramusculares quinzenais, que logo foi ensaiada no Brasil (183, 301). Mais tarde seria introduzida a forma decanoato (159) que, embora represente inequívocas vantagens em termos de duração de ação e tolerabilidade, nunca alcançaria comercialização em nosso país.

Na fase de manutenção em regime ambulatorial, a não obediência às prescrições orais por parte dos pacientes e os graves e repetidos conflitos entre familiares que o fato costuma gerar, transforma-se, para muitos pacientes esquizofrênicos, razão do agravamento da enfermidade com freqüentes re-hospitalizações. O uso de preparados *dépôt* pode dar a eles a oportunidade de fazer do seu tratamento uma questão mais pessoal, apenas entre ele e seu médico. A maioria dos pacientes costuma reagir positivamente a esta alternativa, sentindo-se protegida e concretamente atendida. Em nossa experiência, esta fórmula, com o paciente trazendo as ampolas à consulta, e o próprio médico encarregando-se de aplicar o medicamento, além de garantir maior eficiência e menor chance de falhas e/ou complicações ao tratamento, costuma ser um fator extremamente poderoso para fortalecimento da relação médico-paciente, estimulando uma participação mais responsável do último e, assim, colaborando para sua reabilitação psicossocial, objetivo primordial a médio e longo prazo do tratamento da *Esquizofrenia*. A utilização do *dépôt* garante a continuidade do tratamento em pacientes com baixa adesão, além de contornar problemas de absorção gastrointestinal (pequena proporção de pacientes) e do intenso metabolismo de primeira passagem que sofrem todas as fenotiazinas, especialmente nos "metabolizadores rápidos", propiciando níveis mais estáveis de concentrações plasmáticas.

Estas vantagens, com a conseqüente redução das reinternações, têm sido ressaltadas,

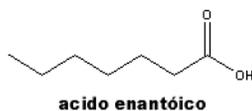
repetida e enfaticamente, na literatura especializada (64, 113, 169, 173, 296, 314), inclusive em nosso meio (14, 29). Contudo, sem justificativas racionais para o fato, especialmente quando se leva em conta a inexistência de preparados semelhantes com os novos antipsicóticos, constata-se grande subutilização do *dépôt*, considerando todas as suas vantagens em termo de custo, eficácia, comodidade e segurança.

É sabido que as melhores preparações *dépôt* são obtidas com os ésteres do ácido decanóico, palmítico ou undecilênico que permitem aplicações mais espaçadas que os ésteres do ácido enantóico

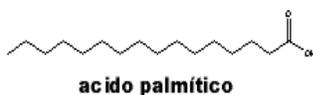


(enantatos). Estes ácidos de longas cadeias moleculares,

dissolvidos em viscoso ou óleo de sésamo (óleo extraído das sementes da *Sesamum indicum* L., planta rica em lecitina, com



propriedades antioxidantes) são absorvidos lentamente do tecido muscular para sofrer rápida hidrólise. Após uma única aplicação, o pico plasmático com o enantato é obtido



em 2 a 3 dias e a meia-vida aparente de eliminação alcança de 3,5 a 4 dias. Com a forma decanoato, o pico plasmático é obtido já no primeiro dia e a meia-vida aparente de eliminação alcança 6,8 a 9,6 dias após uma única injeção (137). Embora não haja evidência da superioridade em eficácia antipsicótica de um preparado sobre outro (28, 48, 171), o decanoato além da comodidade de maior intervalo nas aplicações, propicia curvas de concentração mais aplainadas, o que representa eficácia mais constante além de melhor tolerabilidade diante de maior oscilação das concentrações com a preparação enantato (153). O decanoato de flufenazina, apesar de originalmente experimentado no Brasil ainda na década de 70 por *Caruso Madalena* (187) e da comodidade de aplicação representada, como já foi dito, nunca chegou a ser por aqui comercializado, sendo preterido pelo enantato de flufenazina, bastante investigado desde 1964 (227). Mais recentemente, houve tentativa de introdução

internacional do éster isobutírico da flufenazina ou isobutirato de flufenazina (composto *GYKI-22441* ou *Flufenazina-4-clorofenoxi-isobutirato éster*), mas o *Institute for Drug Research* de Bupapeste, Hungria, responsável por seu desenvolvimento, parece ter abandonado a iniciativa (150, 240).

As doses de *dépôt* são em geral calculadas em torno de 10 a 15 vezes a dose oral diária eficaz. A periodicidade das aplicações situa-se entre 1/2 (enantatos e fluspirileno) ou 3/4 semanas (decanoatos: bromperidol, haloperidol, flufenazina, flupentixol, perfenazina, zuclopentixol; palmitatos e undecilinatos: pipotiazina). No caso da flufenazina, calcula-se que para uma dose oral diária de 2,5mg de cloridrato, seriam necessários aproximadamente 25mg quinzenais de enantato. Entretanto, há notícias de pacientes mantidos livres de sintomas com doses muito menores, de até 6,25mg (1/4 de ampola).

Não faltam defensores para a utilização do *dépôt* nas reagudizações da *Esquizofrenia* e não somente na fase de manutenção (04) e este parece ser um fato consumado aqui e alhures. Recente levantamento nos 21 hospitais sob a responsabilidade do *Escritório Regional de Saúde Mental do Estado de Nova Iorque* revelou que preparados *dépôt* ocupavam de 12 a 39% das prescrições de neurolépticos para pacientes hospitalizados (50). É preciso lembrar, porém, que estas formulações exigem um período em torno de 3 meses para a obtenção de concentrações plasmáticas estáveis ("*steady state*"). Por este motivo, é necessário recorrer-se à complementação oral no início do tratamento, até que se possa estabelecer com segurança a dose ótima de manutenção. Já nesta fase, as doses médias utilizadas podem ser significativamente reduzidas (116, 118, 130, 131, 194, 259, 297, 318) ou as aplicações espaçadas (42) de forma gradual, sem aumento das chances de recaídas, e contribuindo para reduzir muito o risco de *Discinesia Tardia*. Estudos recentes têm demonstrado que as recidivas nestes pacientes, mais do que à continuidade ou o emprego de maiores doses de antipsicóticos, estariam ligados a fatores próprios da enfermidade, à personalidade pré-mórbida, ou ao contexto sócio-familiar (277, 281) além dos concomitantes abuso de álcool e drogas ilícitas (94, 289), comorbidade freqüente, embora nem sempre considerada ou investigada. *Heresco-Levy* e sua equipe de *Jerusalém*, encontraram três fatores significativamente preditores de recaída num grupo de pacientes ambulatoriais submetidos à redução de doses

(10mg versus 35mg de decanoato de flufenazina de 4 em 4 semanas por 2 anos), em ordem de importância:

- 1) história de psicose crônica,
- 2) sexo masculino e
- 3) curta duração dos episódios (117).

Este deve ser considerado o grupo com maior risco.

O fato é que há, seguramente, pelo menos uma grande parcela de pacientes que poderiam se beneficiar muito do tateamento de uma dose mínima eficaz de *dépôt* (143) e que, não podendo ser identificada *a priori*, justifica após a remissão da fase aguda uma prática generalizada de cuidadosa redução, com ou sem o concurso da medicação oral e do controle plasmático (mais útil no caso do decanoato) (193) propiciando, ao longo do tempo, menos efeitos adversos neurocognitivos e afetivos e menor risco de extrapirimalismo (156).

Na apresentação *dépôt* a flufenazina tem sido utilizada não somente no tratamento ambulatorial de manutenção de esquizofrênicos com baixa adesão (184, 267), como também se constitui em recurso para controle, a médio prazo, das hipercinesias subagudas de psicóticos maníacos, esquizofrênicos (304, 313) e deficientes mentais (10, 38) e, até no manejo da conduta sexual desviante (12). Também seria uma medida a considerar na *Esquizofrenia Refratária* em altas doses (244).

Convém, porém, lembrar que há ressalvas para o emprego de preparados *dépôt* em crianças menores de 12 anos e, mesmo tratando-se de adultos, há que se ter alguns cuidados. A fim de evitar reações locais de inflamação, enduração e fibrose, recomenda-se estrita assepsia além de uso alternado de pelo menos quatro grupos musculares (deltóides e glúteos, direitos e esquerdos). Também deve se evitar massagear com vigor o local após a aplicação, embora se tenha verificado que estas medidas não chegam a modificar a farmacocinética da preparação. Previamente à compressão do êmbolo, é indispensável aspirar-se algum ar para o interior da seringa (até 0,5 cc além do conteúdo da ampola do medicamento), para ser com este injetado profundamente no músculo, formando um êmbolo aéreo com a finalidade de impedir qualquer refluxo da solução. Além das perdas em princípio ativo, tais refluxos são responsáveis por irritação e inflamação local, contribuindo para a gradual formação da espessa e dolorosa massa de fibrose observada em alguns pacientes com aplicações repetidas. Também deve ter-se o cuidado antes de pressionar o êmbolo da seringa

em certificar-se, através de pequena aspiração adicional, de que não foi puncionado nenhum vaso, evitando assim as complicações da administração endovenosa ou endoarterial acidental.

Nos casos de reação inflamatória, rara tomando-se os cuidados descritos, deve-se empregar, com moderação, compressas mornas podendo também fazer-se necessário o uso de analgésicos e antiinflamatórios. Abscessos eventuais que ainda assim ocorram, serão melhor tratados com punção e curativos renovados, do que com antibióticos por via sistêmica.

Antes do advento dos antipsicóticos atípicos, as depressões pós-psicóticas, eventualmente relacionadas aos efeitos adversos dos preparados *dépôt*, eram contornadas com o uso coadjuvante de antidepressivos e/ou se necessário, eletroconvulsoterapia, além de redução nas doses e espaçamento das aplicações. Tradicionalmente emprega-se a imipramina nesta indicação (271), mas foram sugeridas a desipramina (120) e mais recentemente fluoxetina. Recorde-se que esta última tem a capacidade de elevar significativamente as concentrações plasmáticas dos antipsicóticos fenotiazínicos, requerendo, assim, correspondente ajuste de doses (98).

No Brasil, tratando-se de preparados para uso *dépôt*, além do enantato de flufenazina para aplicações em intervalos quinzenais, encontra-se disponível, como se verá, o decanoato de haloperidol (HALDOL DECANOATO[®]), uma butirofenona, do palmitato de pipotiazina (PIPORTIL[®]) uma fenotiazina piperidínica, e mais recentemente, do decanoato de zuclopentixol (CLOPIXOL[®]), um tioxanteno, todos para aplicações mensais. No exterior estão disponíveis também o decanoato de flupentixol (DEPIXOL[®]) (tioxanteno) e os decanoatos de flufenazina (MODECATE DÉPÔT[®], PROLIXIN DECANOATE[®]) (com duração de ação de 3 a 4 semanas) e perfenazina (TRILAFON DECANOATE[®]), além do fluspirileno (REDEPTIN[®], com 1 a 2 semanas, 1,5 semana em média), uma difenilbutilpiperidina com longa meia-vida, que, ao contrário dos demais, não é apresentado como éster, mas como um preparado galênico micronizado, propiciando uma lenta absorção do princípio ativo.

Espera-se para breve, nas Américas, o lançamento do primeiro atípico na apresentação preparado parenteral de depósito, com tecnologia de formulação inovadora: a risperidona *dépôt*

(RISPERDAL® CONSTA™) já licenciada na maioria dos países europeus e países da Ásia.

Convém porém lembrar que, assim como o haloperidol e grande parte das fenotiazinas piperazínicas, a flufenazina é antipsicótico de alta potência. Estes antipsicóticos, particularmente na forma *dépôt*, possuem maior risco de efeitos extrapiramidais (acatisia, distonias agudas e tardias e *Discinesia Tardia*) (11, 61, 92, 96, 210), bem como intermação, hipertermia e *Síndrome Neuroléptica Maligna* (41, 47, 102, 107, 164, 201, 273), eventualmente fatais (11, 166). Também foram apontadas *Reações Catatoniformes* (44, 93, 216); *Depressão* (60), além de redução do desempenho cognitivo (252), registrando-se uma maior impulsividade suicida estreitamente relacionada à acatisia em alguns pacientes (70). Além disso, como regra para a quase totalidade dos antipsicóticos típicos, tem a flufenazina tido sido responsabilizada por disfunção sexual e/ou amenorréia/galactorréia causada pela hiperprolactinemia (08, 36), além de ganho ponderal (139, 197, 268). Ainda que raramente, pode também determinar icterícia colestática (125, 276), priapismo (83) e transtornos da coagulação (322). Como outros fenotiazínicos, já foi implicada em retinopatia (151, 238) e também mostra fototoxicidade alta (75).

Todavia, ao lado da molindona e do haloperidol, figura entre os antipsicóticos menos propensos a desencadear convulsões (196).

No Brasil:

ANATENSOL® (*Bristol-Myers Squibb*) - Clor. de; drágeas de 1mg; cxs c/ 20. ANATENSOL DÉPÔT® (*Bristol-Myers Squibb*) - Enantato de; amps de 1ml c/ 25mg; cxs c/ 25. Bristol-Myers Squibb Brasil S.A. Rua Carlos Gomes 924 (04743903) São Paulo SÃO PAULO (011) 882-2000 /882-2516 (011) 247-1258.

FLUFENAN® (*Cristália*) - Clor. de; comps de 5mg; frs. c/ 20 e 200. FLUFENAN DÉPÔT® (*Cristália*) - enantato de, amps de 1ml c/ 25mg; embs c/ 25 e 50. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Av. Paoletti 363 (13970000) Itapira SÃO PAULO (019) 863-9500 (98) 7026 (019) 863-9580.

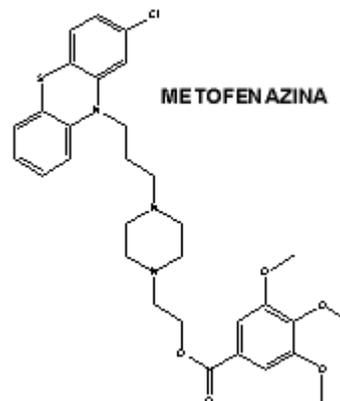
No Exterior:

DAPOTUM®, ELINOL®, LYOGEN®, MODECATE DÉPÔT® (França) - decanoato de flufenazina, sol inj 25mg/ml, amp 1 e 5ml, para uso IM, 3 em 3 ou 4 em 4 semanas. MODECATE® (Reino Unido), MODITEN® (Reino Unido), MODITEN® (França) - dicloridrato de flufenazina, comps de 25 e 100mg;

sol oral 4%. MODITEN ACTION PROLONGÉE® (França) – enantato de flufenazina, sol inj, amp de 4ml c/ 100mg; sol inj, amp de 1ml c/ 25mg, para aplicações IM de 2 em 2 ou de 3 em 3 semanas. MOTIVAL® (França) - dicloridrato de flufenazina, comps. de dicloridrato de flufenazina 0,5mg em associação com cloridrato de nortriptilina 10mg, para tratamento da *Depressão Maior*. OMCA®, PACINOL®, PERMITIL® (Canadá)(USA) (*Schering/White*) - cloridrato de, comp 10mg. PROLIXIN® (Canadá)(USA) (*Apothecon*) cloridrato de, comp 1; 2.5; 5 e 10mg. PROLIXIN ENANTHATE®, DECANOATE® (Canadá), PROLIXINE®, SEVINOL®, SIQUALINE®, SIQUALON®, TENSOFIN®, TRANCIN®, VALAMINA®, VESPAZINE®.

METOFENAZINA

(METOFENAZATE, METOFENAZATO, METHOPHENAZINE)



Ácido Benzoico, 3,4,5-trimetóxi-, 2-(4-(3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinil) etil éster ou:

2-(4-(3-(2-Clorofenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinil)etil 3,4,5-trimetóxi benzoato ou: 1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil)-, 3,4,5-trimetóxi benzoato ou:

(BRN 0773134)(T 5).
FM: C₃₁-H₃₆-Cl-N₃-O₅-S
(CAS RN 388-51-2)

Parente estrutural das benzamidas, foi ensaiada desde os anos 60, na Hungria, nas náuseas e vômitos do pós-operatório (310), embora na Alemanha e antiga Checoslováquia também como antipsicótico (215, 217, 231).

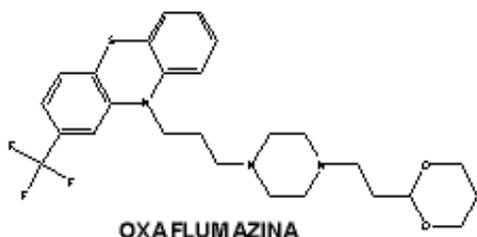
Mais recentemente vem sendo utilizado preferencialmente, como agente inibidor seletivo

da calmodulina, na pesquisa da fisiologia cardiovascular.

Não disponível comercialmente no Brasil.
No Exterior: FRENOLON®.

OXAFUMAZINA

(OSSAFUMAZINA, OXAFUMAZINE)



10-(3-(4-(2-m-Dioxaniletíl)-1-piperazinil)propil)-
2-(trifluorome-til) fenotiazina
(CAS RN 16498-21-8)
FM: $C_{26}H_{32}F_3N_3O_2S$
DD: 150 a 350mg VO; 50 a 150mg IM.

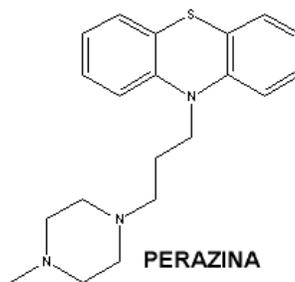
É uma fenotiazina piperazínica trifluorada como a flufenazina, mas com ação antipsicótica em potência intermediária. Como as demais fenotiazinas, é bem absorvida pelo trato digestivo (22), mas sofre intenso metabolismo de primeira passagem, exigindo doses orais 2 a 3 vezes superiores às parenterais. Foi introduzida no final dos anos 60 por *Boissier* e colaboradores (21) e clinicamente ensaiada (ensaios abertos não-controlados) em comprimidos de 10 e 100mg para uso oral e ampolas com 25mg para uso intramuscular, logo no início da década seguinte pelo próprio *Deniker* e colaboradores (66, 67). Seu perfil foi situado como intermediário entre a “sedativa” proclorperazina e a “incisiva” flufenazina nos termos classificatórios da antiga escola francesa, mas com propriedades secundárias analgésicas, anti-histamínicas e espasmolíticas, o que costuma ser mais freqüente entre fenotiazinas alifáticas (266). Segundo observações clínicas naturalísticas, teria uma ação desinibitória ou ativadora nas faixas de dose inferiores (20 a 80mg/dia) mas nas doses superiores (150 a 300mg) um perfil completo de efeitos extrapiramidais e sedação, embora com boa tolerabilidade cardiovascular.

Não consta comercialização ou desenvolvimento atual.

Não disponível comercialmente no Brasil ou no Exterior.

PERAZINA

(PERAZINE)



10-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-fenotiazina
ou:
10-(3-(4-Metilpiperazin-1-il)propil)fenotiazina
difendizoato ou:
10H-Fenotiazina, 10-(3-(4-metil-1-
piperazinil)propil)- ou:
Fenotiazina, 10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)
ou:
N-Metil-piperazinil-N'-propil-fenotiazina ou:
N-(3-(4-Metil-1-piperazinil)propil)fenotiazina ou:
(P 725).
(CAS RN 84-97-9)
FM: $C_{20}H_{25}N_3S$
DD: 75 a 600mg. (16) ; 200 a 800mg (30)
NT: 100 a 230ng/mL.

Antipsicótico de baixa a intermediária potência, com rápido início de ação, investigado desde a década de 60 e muito utilizado na Alemanha desde então (256, 257). Efeitos colaterais semelhantes aos da clorpromazina, com efeitos extrapiramidais talvez um pouco mais acentuados (14%) mas muito menores que os observados com haloperidol (56%) de acordo com o grande levantamento de *Grohmann* e colaboradores (104). O que não impediu, porém, que já tenha sido implicada em caso de *Distonia Tardia* com blefaroespasmos em paciente virgem de tratamento com antipsicóticos (181). Também já foi responsabilizada por casos de agranulocitose (105, 126, 209), hepatite aguda, rabdomiólise e pancitopenia (226). Tem elevada fototoxicidade.

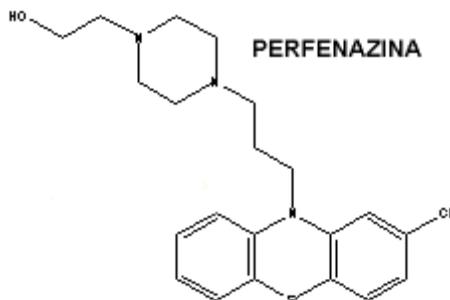
Há ensaios que encontraram eficácia equivalente e tolerabilidade extrapiramidal ligeiramente superior ao antipsicótico atípico zotepina (69). Achados, confirmados em outros estudos comparativos com estas duas substâncias (211, 311).

Alta taxa de ligação às proteínas do plasma (95%) como todas as drogas psicoativas com estrutura tricíclica. Uma pretensa pequena ação antidepressiva nunca pôde ser satisfatoriamente confirmada.

Não disponível comercialmente no Brasil.
No Exterior: PERNAZINE®, PSYTOMIN®,
TAXILAN®.

PERFENAZINA

(CHLORPERPHENAZINE, CHLORPIPAZINE,
ETAPERAZINA, ETHAPERAZINE,
PERPHENAZINE)



10-{3-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]-propil}-
2clor-fenotiazina ou:

1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-cloro-10H-fenotiazin-
10il)propil)-ou:

4-(3-(2-Cloro-10H-fenotiazin-10-il)propil)-1-
piperazinoetanol- ou:

2-Cloro-10-3-(1-(2-hidroxietyl)-4-
piperazinil)propil fenotiazina ou:

1-(2-Hidroxietyl)-4-(3-(2-cloro-10-
fenotiazinil)propil)piperazina ou:

gama-(4-(beta-Hidroxietyl)piperazin-1-il)propil-2-
clorofenotiazina ou:

1-(2-Idrossietyl)-4,3-(2-cloro-10-
fenotiazil)propilpiperazina [Itália] ou:
(SCH 3940)(NSC 150866) (HSDB 3379).
(CAS RN 58-39-9)

FM: C₂₁-H₂₆-Cl-N₃-O-S

DD: 2 a 60mg (135); 6 a 24mg (262); 8 a 20mg
(16);

2 a 16mg (53) ; 8 a 30mg. (186)

NT: 1 a 5nmol/L (221); 2 a 6nmol/L (165).

Antipsicótico de alta potência com mais efeitos extrapiramidais e menos hipotensão do que a clorpromazina, mas ainda assim gozando da reputação de possuir propriedades "ativadoras" para alguns autores (191).

Ao contrário da flufenazina e do mesmo modo que a sulpirida, virtualmente não teria ação nos receptores dopaminérgicos do subtipo D₁ (79).

Possui meia-vida plasmática relativamente curta (8 a 12 h) para o padrão de uma fenotiazina piperazínica. Tem metabolismo de primeira passagem acentuado e seu principal

metabólito é o derivado *sulfóxido*. A vida terminal média após dose única de 5 a 6mg por via endovenosa é de 9,5 horas. As concentrações plasmáticas relacionadas com atividade antipsicótica sem efeitos adversos importantes, foram estabelecidas por Omerov (221) em 1 a 5 nmol/L e Larsen & Hansen (165) em 2 a 6 nmol/L. Em que pese haver grande discordância de outros autores sobre a confiabilidade e utilidade clínica das mensurações das concentrações plasmáticas para os fenotiazínicos em geral, quando administrados por via oral, Thomsen e colegas demonstraram a utilidade que este procedimento pode ter em casos de resposta insatisfatória ao tratamento por via parenteral, ou pelo alto risco de efeitos adversos com preparados *dépôt* que costumam propiciar níveis mais altos, cumulativos e duradouros (293). Calcula-se que até 10% dos pacientes mais idosos (por redução de hepatócitos e/ou fluxo sanguíneo hepático acentuando eventuais defeitos genéticos) seriam carentes da isoenzima CYP 2D6 (*debrisoquina/esparteina-hidroxilase*), a principal enzima hepática responsável pelo metabolismo da maioria dos antidepressivos e antipsicóticos tricíclicos, o que aumenta muito o risco de efeitos adversos e interações com os medicamentos psicoativos mais usados nesta população. Este é particularmente o caso da perfenazina, potente inibidor da atividade desta enzima e em grau menor também da CYP 1A2 (236, 264). Foram verificadas concentrações de perfenazina duas vezes maiores, em média, entre os pacientes deficientes da CYP 2D6 ("metabolizadores pobres") (179).

Recentes comparações com a sulpirida e com zuclopentixol oral, em estudos multicêntricos duplo-cegos com psicóticos agudos, mostrou uma eficácia e tolerabilidade muito próximas destas substâncias (172, 242), mas a risperidona demonstra superioridade no tratamento de reagudizações em esquizofrênicos crônicos (127).

Ainda na década de 60, nos países escandinavos, a perfenazina foi introduzida na forma *dépôt* (enantato) para o tratamento de longo prazo na *Esquizofrenia* (108) e goza ainda de prestígio na Europa, embora nunca tenha sido licenciada no Brasil. Mais recentemente, a preparação decanoato confirmou ser mais eficaz e melhor tolerada, propiciando níveis plasmáticos mais estáveis (TRILAFON DECANOATE®) (154, 165). Estudo multicêntrico duplo-cego comprovou equivalência com o decanoato de haloperidol, tanto em tolerabilidade quanto em eficácia (65).

Até passado recente limitou-se a ser comercializada, no país, pela *Schering*, em

associação com a amitriptilina para tratamento de depressões ansiosas e/ou com sintomas psicóticos: os antigos MUTABON A® e MUTABON D®. Esta associação que data dos anos 60 com o nome comercial de ETRAFON® em países da Europa (274), sempre gozou de muito sucesso entre os clínicos e ainda hoje está disponível nos Estados Unidos (TRIAVIL®-Merck) em cinco apresentações: comprimidos com 2/10 (2mg de perfenazina/10mg de amitriptilina), 2/25, 4/10, 4/25 e 4/50.

Embora continue confirmando superioridade sobre as duas drogas usadas isoladamente na *Depressão com Sintomas Psicóticos* (279), recentemente se demonstrou que a associação da perfenazina com a fluoxetina poderia ser tão eficaz como com a amitriptilina com a vantagem adicional de ser melhor tolerada (245) mas por outro lado, a potencialização da amitriptilina, observada com a perfenazina, por elevação das concentrações de nortriptilina (principal metabólito ativo) não se verifica, por exemplo, com o zuclopentixol, embora também metabolizado, ao menos em parte, pela CYP 2D6 (178), conferindo assim, algum respaldo às observações naturalísticas dos antigos clínicos. É importante frisar que outras associações de antipsicóticos com antidepressivos também já demonstraram eficácia na *Depressão com Sintomas Psicóticos* (315), mas a associação com a paroxetina (potente inibidor da CYP 2D6) costuma aumentar de 2 a 13 vezes as concentrações de perfenazina (225). No caso de recorrer-se a um outro inibidor seletivo da recaptção de serotonina, é preferível associar-se o citalopram, com o qual não revelou interação significativa (290).

Celebrizou-se também em preparados antieméticos, mas as doses necessárias costumam ser mal toleradas por seus efeitos extrapiramidais, mais intensos do que os de outros bloqueadores dopaminérgicos como a metoclopramida ou mesmo as fenotiazinas alifáticas. De qualquer modo, vem sendo gradualmente substituída nesta indicação por antieméticos novos como granisetrona e ondansetrona (85).

Também é empregada em neurologia, como outros neurolépticos, no tratamento das *Coréias de Sydenham* e de *Huntington* e pela ação analgésica, na *Neuralgia Pós-Herpética* crônica. Também demonstra utilidade no alívio de algias cicatriciais severas do pós-operatório (54, 309). Mostrou ser eficaz e bem tolerada em psicótico portador de *Porfíria Intermitente Aguda* (282), uma condição freqüentemente desencadeada ou agravada por barbitúricos e outros medicamentos

psicoativos (diazepam, imipramina), fato que costuma problematizar o tratamento das complicações psiquiátricas amiúde observadas.

Eleva a prolactina como todos os antipsicóticos típicos. Tem potencial fototóxico elevado (180) e já esteve implicada em *Diabetes Insipidus* transitório (23). A *Discinesia Tardia*, um risco grande em pacientes de mais idade e/ou com doses superiores a 8mg, poderia ter sua instalação evitada ou sua gravidade reduzida pelo monitoramento de sinais precoces ainda nos primeiros dias de tratamento, com o emprêgo de instrumentos clínicos padronizados, como a *Escala de Simpson* ("*Simpson Extrapyramidal Side Effect Scale*") conforme demonstrado por Sweet (287). Também foi responsabilizada por *Síndrome Neuroléptica Maligna* tanto na forma clássica, exigindo hemodiálise (218) como atípica, sem febre (174). A associação perfenazina/amitriptilina também já esteve implicada em caso de hipertermia com rhabdomiólise e insuficiência renal com seqüelas cerebelares (provavelmente caso de *Síndrome Neuroléptica Maligna*) (168).

Com relação a outros efeitos adversos, já foi registrado o desencadeamento de comportamento cleptomaniaco (90), priapismo (45, 292) e soluços ("*hicups*"), um sintoma que, quando grave e persistente costuma ser tratado preferencialmente por neurolépticos (207). Do mesmo modo que outras fenotiazinas, também já foi relacionada a casos de *Lupus Erythematosus* de origem medicamentosa (99, 280) e, ainda bem recentemente, à temível *Anemia Aplástica* (pancitopenia e depressão da medula óssea na ausência de células sanguíneas anormais) (224).

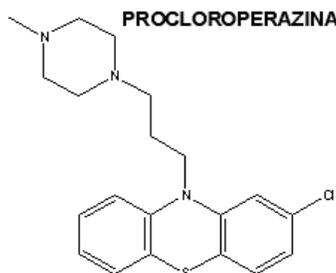
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

DECENTAN®, EMESINAL®, ETAPERAZIN®, ETRAFON® (Canada), FENTAZIN® (Reino Unido), MUTANXION® (França) - comp c/ 4mg em associação com 10mg de cloridrato de amitriptilina. MUTASPLINE® (França) - comp c/ 2mg em associação com 25mg de clor. de amitriptilina. PERATSIN®, THILATAZIN®, TRANQUISAN®, TRIFARON®, TRILAFON® (Canada)(USA)(Schering) - comp 4mg. TRILIFAN® (França) - comp 4 e 16mg. TRILIFAN RETARD® (França) - sol inj de 100mg/ml, para uso IM, de 0,5 a 3ml de 2 em 2 ou de 4 em 4 semanas. TRIPHENOT®, TRIPTAFEN®.

PROCLORPERAZINA

(CAPAZINE, CHLORMEPRAZINE,
CHLORPERAZINE, CLORPERAZINA,
METERAZINE, PROCHLOROPERAZINE,
PROCLORPEMAZINA)



2-cloro-10-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-
fenotiazina ou:

10H-Fenotiazina, 2-cloro-10-(3-(4-metil-1-
piperazinil)propil)- ou:

Fenotiazina, 2-cloro-10-(3-(4-metil-1-
piperazinil)propil)- ou:

Cloro-3 (N-metilpiperazinil-3 propil)-10
fenotiazina [França] ou:

2-Cloro-10-(3-(1-metil-4-piperazinil)propil)-
fenotiazina ou:

(RP 6140)(SKF 4657)(Bayer A 173).

(CAS RN 58-38-8)

FM: C₂₀-H₂₄-Cl-N₃-S

DD: 25 a 250mg (Rhodia, 53); 15 a 100mg (262);
30 a 250mg

(www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm).

Introduzida em 1956, logo celebrou-se como medicamento antiemético. Embora possua atividade antipsicótica, atualmente, só esporadicamente é empregada nesta indicação (82).

Em dose única tem uma meia-vida de 8h, aproximadamente, após lenta absorção gastrointestinal e intenso metabolismo de primeira passagem, alcançando baixa biodisponibilidade. Seu emprego repetido pode elevar a meia-vida para algo em torno de 18h e fazendo surgir ação anti-histamínica, provavelmente por formação de metabólito(s) ativo(s) já que em dose única, não se observa esta propriedade (132). Existem preparados para uso oral, mais rapidamente absorvidos pela circulação sistêmica e melhor tolerados, com menores riscos de regurgitação no paciente com náuseas e/ou vômitos (24, 312).

Já foi demonstrado que a farmacocinética pode variar bastante, pelo menos nos pacientes pediátricos em quimioterapia para câncer (214).

Ainda empregada no Reino Unido como antiemético, em particular na radioterapia e quimioterapia do câncer e na prevenção de vômitos do pós-operatório, além de antivertiginoso na *Síndrome de Menière*. Como outras fenotiazinas tende a ser superada nesta indicação por novas substâncias, entre os quais os compostos do grupo da ondansetrona já mencionados, com ação mais específica e menor ação sedativa central (19, 39, 68, 160, 235, 308), embora não haja ainda total unanimidade nesta superioridade (46) e os custos destes novos medicamentos sejam proibitivos para alguns pacientes. Nos vômitos da quimioterapia do câncer, chega-se a sugerir no manejo desta extrema e consternante situação, especialmente em crianças, associações com múltiplas drogas, como, por exemplo, escopolamina, em forma de "patch" cutâneo, proclorperazina, por via oral, e, simultaneamente, lorazepam, ondansetrona e dexametasona por via endovenosa (114). Tem-se recorrido com êxito, diga-se de passagem, até mesmo ao *tetra-hidrocanabinol* (dronabinol) principal alcalóide da *Cannabis* (*maconha*, *marijuana*), isoladamente (103), ou em associação com a proclorperazina (233). O MARINOL[®] foi recentemente licenciado no Canadá para pacientes adôlescentes nesta indicação.

Por outro lado, a proclorperazina por via endovenosa, sob a forma do sal *edisilato*, mostrou ser uma opção segura e eficaz no tratamento emergencial de enxaquecas agudas graves (141, 239, 261), e com maior segurança e menores doses em associação com *diidroergotamina* (248).

Parece possuir efeitos cardiovasculares mínimos (apenas taquicardia postural), mas deve ser lembrado que compartilha com outras fenotiazinas a capacidade em ocasionar opacificação do cristalino (142).

Mesmo em doses únicas, a acatisia é freqüente (69, 284) e reações distônicas foram observadas (20) no uso repetido ou prolongado, ainda que apenas como antiemético, havendo registro de casos de *Discinesia Tardia* (03). Há, também, na literatura, um registro de *Discinesia diafragmática* ("flutter") com comprometimento da dinâmica respiratória (37). Uma associação com a metoclopramida, como terapia antiemética em paciente com idade avançada e disfunção cerebral prévia, provocou uma síndrome extrapiramidal severa permanente (parkinsonismo acrescido de *Distonia Tardia*), implicando talvez mais tarde, sua morte (77). Casos como esse, vêm reforçar a recomendação de cautela no emprego da associação de bloqueadores dopaminérgicos, especialmente quando se tratar de pacientes

idosos e/ou com suspeita de lesão cerebral. Há registro de *Síndrome Neuroléptica Maligna* atribuída à associação de proclorperazina com droperidol (18), mas também com a fenotiazina empregada isoladamente (192, 229), até mesmo em paciente submetido a cirurgia para transplante de medula óssea (88). Como outras fenotiazinas, também já foi implicada em colestase crônica (182) e demonstra potencial fototóxico (220).

Não disponível comercialmente no Brasil.

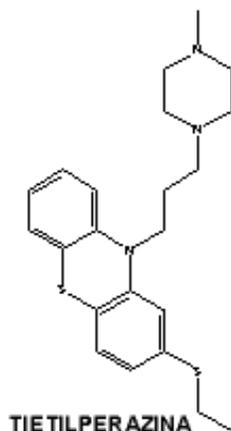
Antigo TEMENTIL® (Rhodia) - dimaleato, comp 25mg, frs c/ 20 e 250 comps.

No Exterior:

COMPAZINE® (USA)(Smith-Kline Beecham) - comp 5, 10 e 25mg; COMPAZINE EXPANSULE® (USA)(Smith-Kline Beecham) - cáps 10 e 15mg; EMELENT®, KRONOCIN®, METERAZIN®, NIPODAL®, NOVAMIN®, TEMENTIL® (França) - mesilato de, 40mg/ml sol oral, 1mg/gt, 40gts/ml. ; STEMETIL®.

TIETILPERAZINA

(ETHYLTHIOPERAZINE,
THIETHYLPERAZINE)



10H-Fenotiazina, 2-(etiltio)-10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)- ou:

Fenotiazina, 2-(etiltio)-10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)- ou:

3-Etilmercapto-10-(1'-metilpiperazinil-4'-propil)fenotiazina ou:

2-(Etiltio)-10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)fenotiazina ou:

(GS 95, maleato de) (HSDB 3400).

(CAS RN 1420-55-9)

FM: C₂₂-H₂₉-N₃-S₂

DD: 50 a 300mg.

Classicamente um antiemético fenotiazínico (246) mas que foi ensaiado como antipsicótico de potência intermediária na antiga Checoslováquia (302) (3 vezes mais potência que a clorpromazina). Também é citado como neuroléptico por *Niemegeers* (219). Possui fraca ação antiadrenérgica como o pimozida em contraposição à tioridazina e propericiazina (158). Mencionado como antipsicótico também por *Schaller-Clostre & Dunant* (253), não faltando na literatura, relatos de reações extrapiramidais distônicas agudas (62, 87), hemidistonia crônica seguindo-se a reação distônica aguda (138), acatisia (02, 76), *Discinesia Tardia* (73, 149, 285), e até mesmo *Síndrome Neuroléptica Maligna* (35).

Há também diversas referências na literatura a seu uso como antivertiginoso, apesar do anuário de avaliação de medicamentos da *Associação Médica Americana (AMA Drug Evaluations Annual, edição de 1994, pág. 457)* negar sua utilidade na prevenção das vertigens ou náuseas ligadas ao movimento (transporte rodoviário, embarcações) embora classificando-a como antagonista dopaminérgico com utilidade como antiemético na anestesia ou quimioterapia do câncer.

Foi recentemente implicada em caso de *Lupus* medicamentoso (294).

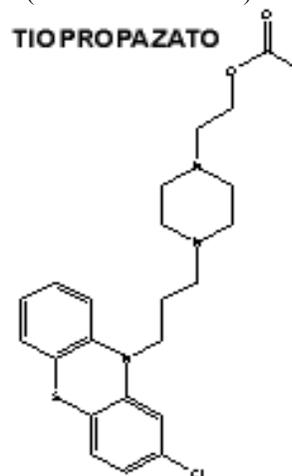
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

TORECAN® (Sandoz)(Europa)(Israel)(Paquistão), TORESTEN® (Japão).

TIOPROPAZATO

(THIOPROPAZATE)



4-[3-(2-clorofenotian-10-il)-propil]-1-piperazinetil ou:
 1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil)-, acetato (éster) ou:
 1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-cloro-10H-fenotiazin-10-il)propil)-, acetato (éster) ou:
 N-(beta-Acetoxietil)-N'-(gama-(2'-cloro-10'-fenotiazinil)pro- pil) piperazina ou:
 1-(2-Acetoxietil)-4-(3-(2-cloro-10-fenotiazinil)propil) piperazina ou:
 10-(3-(1-(2-Acetoxietil)-4-piperazinil)propil)-2-clorofenotiazina ou:
 2-Cloro-10-(3-(1-(2-acetoxietil)-4-piperazinil)propil)fenotiazina ou:
 4-(3-(2-Clorofenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinoetanol acetato ou:
 1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil)-, acetato (éster) ou:
 1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-cloro-10H-fenotiazin-10-il)propil)-, acetato (éster) ou:
 (SC 7105)(HSDB 3401).
 (CAS RN 84-06-0)
 FM: C₂₃-H₂₈-Cl-N₃-O₂-S
 DD: 15 a 30mg (262).

Teve iniciada sua experimentação como antipsicótico na Europa, no fim da década de 60 (303).

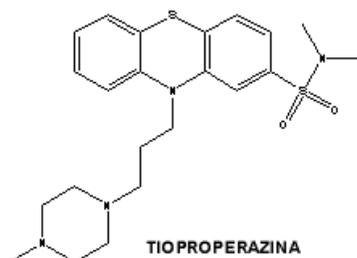
Desde então, porém, a maioria dos ensaios relatados na literatura tratam de seu emprego apenas na *Discinesia Tardia* (como diversos outros antipsicóticos o foram antes de descobrir-se que a melhora observada era passageira e seguida de piora do quadro a médio e longo prazo). Pelas mesmas razões, também foi proposto nas *Coréias*, córeo-atetose e até mesmo na acatisia (06, 34, 59, 144, 161, 199, 270, 275).

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior: DARTALAN[®], DARTAL[®].

TIOPROPERAZINA

(THIOPROPERAZINE, THIOPERAZINE, TIOPROFERAZINA)



10-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-fenotiazina-2-dimetilamida sulfonato ou:
 10H-Fenotiazina-2-sulfonamida, N,N-dimetil-10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)-ou:
 Fenotiazina-2-sulfonamida, N,N-dimetil-10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)- ou:
 2-dimetilsulfamida-(10-(3-1-metilpiperazinil-4)propil)-fenotiazina ou:
 (RP 7843)(SKF 5883)
 (CAS RN 316-81-4)
 FM: C₂₂-H₃₀-N₄-O₂-S₂
 DD: 5 a 30mg (16); 5 a 40mg (Rhodia); 3 a 30mg (186); 30 a 60mg (262); 5 a 40mg (www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm).

Antipsicótico de alta potência. Segundo *Benkert & Hippus* (16), o mais potente do grupo das fenotiazinas, com freqüentes e intensos efeitos extrapiramidais, que deveria ter uso limitado ao ambiente hospitalar.

Foi-lhe atribuída ação desinibidora e/ou timoanaléptica, do mesmo modo que à carpiramina e à sulpirida (204, 230).

Comercializado no passado no Brasil, após ser aqui inicialmente experimentado ainda na década de 60 (227), inclusive em casos de *Esquizofrenia Catatônica* (228).

Mesmo após a reabilitação da clozapina, foi sugerida em associação com haloperidol para a *Esquizofrenia Refratária* (300).

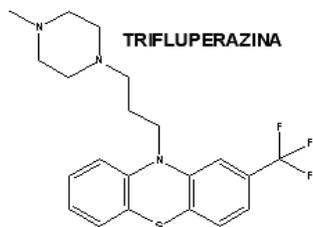
Foi também empregada no controle dos vômitos pós-operatórios (177), na *Coréia* (33, 140) e até sintomas obsessivos da *Síndrome Pós-Encefalítica* em altas doses (162). Há registro na literatura de melhoras dramáticas na reto-colite ulcerativa (167).

Não mais disponível comercialmente no Brasil.
 Antigo MAJEPTIL[®] (Rhodia) - sol oral 4% (1 gota = 1mg), fr 10ml.

No Exterior: MAJEPTIL[®] (França) - dimesilato, comp 100mg; sol oral 40mg/ml, frs conta-gotas 10ml e 125ml. CEPHALMIN[®], MAJEPTYL[®], MAZEPTYL[®], MEGEPTIL[®], SULFENAZIN[®], VONTIL[®].

TRIFLUPERAZINA

(FLUOPERAZINE, MODALINA,
TRIFLUOROMETHYLPERAZINE,
TRIPHTHAZINE, TRIFTAZINA, TRIPERAZINE)



10-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-trifluorometil-fenotiazina ou:
10H-Fenotiazina, 10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)-2-(trifluorometil)- ou:
Fenotiazina, 10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)-2-(trifluorometil)- ou:
10-(gama-(N'-Metilpiperazino)propil)-2-trifluorometilfenotiazina ou:
10-(3-(4-Metil-1-piperazinil)propil)-2-(trifluorometil)fenotiazina ou:
Trifluorometil-10-(3'-(1-metil-4-piperazinil)propil)fenotiazina ou:
2-Trifluorometil-10-(3'-(1-metil-4-piperazinil)propil)fenotiazina ou:
(RP 7623)(SKF 5019)(HSDB 3195).
(CAS RN 117-89-5)

FM: C₂₁H₂₄F₃N₃S

DD: 2 a 60mg (135); 3 a 30mg (186); 5 a 25mg (262); 5 a 30mg (57, 232); 6 a 15mg (16); 6 a 50mg (198); 5 a 80mg (146).

NT: 1 a 2.5ng/mL (232); 1 a 2.3ng/mL (136, 198).

Antipsicótico de alta potência, com marcantes efeitos extrapiramidais como de praxe nestes casos. Mais conhecido na Rússia e países da antiga União Soviética como triftazina ("triphthazine"). Largamente empregado como antipsicótico por via oral, nas fases aguda e crônica da *Esquizofrenia*. Figura como o 4º antipsicótico mais utilizado nos Estados Unidos de 1976 a 1985, atrás apenas da tioridazina, do haloperidol e da clorpromazina (317). Uma enquete entre psiquiatras norte-americanos publicada em 1975 dava conta de ser, à época, a droga preferida para fazer par com a clorpromazina, quando se optava por associar neurolépticos (263). Atualmente, ainda é usada em vários países apenas em associação com a tranilcipromina (antidepressivo do grupo *IMAO*) para tratamento de quadros depressivo-ansiosos. No Brasil, a associação foi originalmente investigada por *Caruso Madalena* ainda na segunda metade da década de 60 (188), e até

recentemente, comercializada pelo laboratório *Enila* com o nome fantasia de STELAPAR N° 1® (10mg de tranilcipromina + 1mg de trifluoperazina) e STELAPAR N° 2® (10mg de tranilcipromina + 2mg de trifluoperazina). O laboratório também disponibiliza a substância pura (STELAZINE®), que desde o início da década de 60 foi investigada em nosso meio como antipsicótico (227). Atualmente ao que parece, há problemas em sua distribuição comercial. Demonstrou utilidade também em associação com a amitriptilina, no manejo da dor intratável (74).

Recente estudo multicêntrico duplo-cego com placebo demonstrou a eficácia em doses de 2 a 6mg/dia, isoladamente, no tratamento de curto prazo do distúrbio de ansiedade generalizada com perfil de efeitos adversos comparável nos dois grupos (203). Embora com um respaldo experimental incerto e sem maior base farmacodinâmica, tem-se atribuído a esta e outras fenotiazinas potentes, um efeito "ativador" ou desinibidor quando em pequenas doses (134). Como outros neurolépticos, demonstra utilidade sintomatológica na *Coréia* (283) e na *Síndrome de Gilles de la Tourette* (26).

Não houve verificação de teratogenicidade quer em estudos animais quer no grande acompanhamento de 819 mulheres no Canadá e Grã-Bretanha, e não demonstrou mutagenicidade em estudos com a *Drosophila melanogaster* (148), mas sua presença no leite humano foi constatada, calculando-se em cerca de 3% da dose diária materna a percentagem ingerida pelo lactente (321).

Sua citotoxicidade *in vitro* é inferior apenas à da tioridazina e clorpromazina (212) tendo demonstrado potencial utilidade quimioterápica no câncer (78, 213). Já foi demonstrado que exerceria uma ação tissular protetora nas isquemias, tanto miocárdicas quanto cerebrais (17, 323) e, do mesmo modo que a clorpromazina, seria útil na conservação de órgãos para transplante (05). Isto é possível por sua propriedade de inibir fortemente a calmodulina, ação que, por outro lado, entre outros efeitos adversos, supõe-se implicada na opacificação do cristalino observada com as fenotiazinas (142, 251).

Outra verificação interessante, ainda sem aplicação clínica em toda a sua extensão, é a de que inibe significativamente a formação de placas de ateromas tanto nas coronárias quanto na aorta, sem reduzir a hiperlipidemia, em coelhos alimentados com dietas aterogênicas acrescida de administração de adrenalina (208).

Não demonstra nenhuma pró-arritmia miocárdica em condições hipocalêmicas *in vitro*, ao contrário da imipramina, amitriptilina, doxepina, tioridazina e clorpromazina (284) além de vários outros antipsicóticos, chegando a demonstrar um efeito cardioprotetor antiarrítmico superior ao verapamil em animais de experimentação (200).

Não parece induzir crises na *Porfíria Intermitente Aguda* como fazem alguns outros medicamentos psicoativos, particularmente barbitúricos, imipramina e diazepam (124). Teria propriedades imunossupressoras do mesmo modo que a clorpromazina, algumas distintas, não compartilhadas por outros bloqueadores dopaminérgicos mais seletivos como o haloperidol e a sulpirida, o que parece indicar mecanismos específicos (247).

As reações extrapiramidais só não são comuns nas doses até 6mg. Como outras fenotiazinas piperazínicas, não costuma causar hipotensão importante e nas superdosagens, pela alta taxa de ligação protéica, a diálise mostra-se sem utilidade. Já esteve envolvida na ocorrência de icterícia (195), íleo paralítico fatal (97), distonia persistente em criança com lesão cerebral (07), leucopenia reversível (288), agranulocitose em associação com a levomepromazina (319) e com a clozapina (01), *Síndrome Neuroléptica Maligna* (272), blefarospasmo (249) e pseudotétano (265). Uma de nossas pacientes, uma senhora na faixa dos 70 anos, veio a desenvolver quadro discinético oral tardio permanente, de intensidade moderada, apenas com o uso desta associação, com baixas doses da tranilcipromina, para tratamento de *Depressão Ansiosa*. Possui fototoxicidade elevada entre os fenotiazínicos (32, 75, 129).

No Brasil:

STELAZINE® (Brasil) - dicloridr. de, comp 2 e 5mg; cxs c/ 20. Laboratório Enila S/A. Rua Viúva Cláudio, 355 - 20970-030 - Rio de Janeiro. (021)582-2000, (021)581-5832.

No Exterior:

JATRONEURAL®, JATROSOME® (Alemanha), MODALINA®, PARSTELIN®, (Austrália), STELAZINE® (Canadá)(USA) (SmithKline Beecham) - cloridrato de, comp 2mg. TERFLUZINE® (França) - dicloridrato, comp de 100 e de 10mg, sol oral 40mg/ml frs c/ 30 e 100ml; sol inj 2mg/ml amp 5ml. TRIFLURIN®, TRIFAZIN®, TRISEDYL®.

Referências Bibliográficas (Fenotiazinas Piperazínicas):

01. Adams CE, Riccio M, McCarthy D, Barnes TR, Hirsch SR. Agranulocytosis induced by clozapine with the early addition of trifluoperazine: a case report. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5(4):287-90.
02. Aho K, Fogelholm R, Waltimo O. Hyperkinetic syndromes during antivertiginous treatment. *Duodecim* 1971; 87(7):511-4.
03. Alberts VA, Catalano G, Poole MA. Tardive dyskinesia as a result of long-term prochlorperazine use. *South Med J* 1996; 89(10):989-91.
04. Altamura AC, Mauri MC, Guercetti G, Cazzullo CL. Fluphenazine decanoate in acute and maintenance therapy of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1987; 11(5):613-23.
05. Anaise D, Ishimaru M, Madariaga J, Irisawa A, Lane B, Zeidan B, Sonoda K, Shabtai M, Waltzer WC, Rapaport FT. Protective effects of trifluoperazine on the microcirculation of cold stored livers. *Transplantation* 1990; 50(6):933-9.
06. Ananth JV, Ban TA, Lehmann HE. An uncontrolled study with thiopropazate in the treatment of persistent dyskinesia. *Psychopharmacol Bull* 1977; 13(3):9.
07. Angle CR, McIntire MS. Persistent dystonia in a brain-damaged child after ingestion of phenothiazine. *J Pediatr* 1968; 73(1):124-6.
08. Arato M, Erdos A, Polgar M. Endocrinological changes in patients with sexual dysfunction under long-term neuroleptic treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1979; 12(6):426-31.
09. Aravagiri M, Marder SR, Yuwiler A, Midha KK, Kula NS, Baldessarini RJ. Distribution of fluphenazine and its metabolites in brain regions and other tissues of the rat. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13(3):235-47.
10. Arnold E, Maginn DW. Fluphenazine ("anatensol") in the treatment of disturbed mentally retarded children. *Med J Aust* 1967; 1(15):758-60.
11. Bartels M, Riffel B, Stohr M. Tardive dystonia: a rare side effect after long-term neuroleptic treatment. *Nervenarzt* 1982; 53(11):674-6.
12. Bartholomew AA. A long-acting phenothiazine as a possible agent to control deviant sexual behavior. *Am J Psychiatry* 1968; 124(7):917-23.
13. Battla H, Silverblatt CW. Clinical trial of amitriptyline and fluphenazine in diabetic peripheral neuropathy. *South Med J* 1981; 74(4):417-8.
14. Bechelli LPC. Neurolépticos de ação prolongada (NAP) no tratamento ambulatorial de esquizofrênicos. *Preparo da alta hospitalar e aspectos sócio-econômicos*. *J Bras Psiquiatr* 1984; 33(1):56-9.
15. Bechter K. Is there a special indication for fluphenazine in therapy refractory hallucinations. *Nervenarzt* 1994; 65(11):798-801.
16. Benkert O & Hippus H. *Farmacoterapia Psiquiátrica*. Trad Esp 3ª ed alemã, EUNSA, Pamplona, 1981.
17. Beresewicz A. Anti-ischemic and membrane stabilizing activity of calmodulin inhibitors. *Basic Res Cardiol* 1989; 84(6):631-45.
18. Bernstein WB, Scherokman B. Neuroleptic malignant syndrome in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Neurol Scand* 1986; 73(6):636-7.
19. Betts T, Harris D, Gadd E. The effects of two anti-vertigo drugs (betahistine and prochlorperazine) on driving skills. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32(4):455-8.

20. Bhopale S, Seidel JS. Dystonic reaction to a phenothiazine presenting as Bell's palsy. *Ann Emerg Med* 1997; 30(2):234-6.
21. Boissier JR, Dumont C, Forest J, Ratouis R. Etude pharmacologique préliminaire de nouvelles phénothiazines. *Thérapie*. 1967; 22:375-382.
22. Boissier JR, Gerardin A, Dumont C. Métabolisme de l'oxaflumazine. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1972;30(12):851-860.
23. Bojholm S. Perphenazine induced transient diabetes insipidus. *Ugeskr Laeger* 1977; 139(30):1789-91.
24. Bond CM. Comparison of buccal and oral prochlorperazine in the treatment of dizziness associated with nausea and/or vomiting. *Curr Med Res Opin* 1998; 14(4):203-12.
25. Bora G. Comparison of dosage ranges of carphenazine and trifluoperazine in elderly chronic schizophrenics. *Dis Nerv Syst* 1968; 29(10):695-7.
26. Borison RL, Ang L, Hamilton WJ, Diamond BI, Davis JM. Treatment approaches in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain Res Bull* 1983; 11(2):205-8.
27. Bourlioux P, Moreaux JM, Su WJ, Boureau H. In vitro antimicrobial activity of 18 phenothiazine derivatives: structure-activity relationship. *APMIS Suppl* 1992;30:40-3.
28. Bransgrove LL, Kelly MW. Movement disorders in patients treated with long-acting injectable antipsychotic drugs. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51(7):895-9.
29. Brasil MAA. Vantagens e desvantagens do uso prolongado de neurolépticos. *J Bras Psiq* 1980; 29(2):91-8.
30. Breyer-Pfaff U, Brinkschulte M, Rein W, Schied HW, Straube E. Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics. *Pharmacokinetic data. Pharmacopsychiatria* 1983; 16(5):160-5. patients: a doubled-blind study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969; 11(1):5-8.
31. Brotman RK, Muzekari LH, Shanken PM. Butaperazine in chronic schizophrenic
32. Buckley C, Thomas V, Lewin J, Harris D, Rustin MH. Stelazine-induced pigmentation. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(2):149-51.
33. Bulandra R, Dumitrescu I, Georgescu M. Thioproperazine (Majeptil) in choreic syndromes. *Neurol Psihiatr Neurochir* 1968; 13(2):161-6.
34. Bullock RJ. Efficacy of thiopropazate dihydrochloride (Dartalan) in treating persisting phenothiazine-induced choreo-athetosis and akathisia. *Med J Aust* 1972; 2(6):314-6.
35. Bulvik S, Shimoni Z, Kaplan CL. Torecan-induced neuroleptic malignant syndrome. *Harefuah* 1990; 118(10):576-8.
36. Burke MA, McEvoy JP, Ritchie JC. A pilot study of a structured interview addressing sexual function in men with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35(1):32-5.
37. Burn DJ, Coulthard A, Connolly S, Cartledge NE. Tardive diaphragmatic flutter. *Mov Disord* 1998 Jan; 13(1):190-2.
38. Burness FR. Fluphenazine ("anatensol") in the treatment of disturbed mentally retarded children. *Med J Aust* 1968; 1(6):241.
39. Burriss H, Hesketh P, Cohn J, Moriconi W, Ryan T, Friedman C, Fitts D. Efficacy and Safety of Oral Granisetron versus Oral Prochlorperazine in Preventing Nausea and Emesis in Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy. *Cancer J Sci Am* 1996; 2(2):85.
40. Cahan RB. Acetophenazine for office treatment of paranoid symptoms. *West Med Med J West* 1967; 8(3):71-2.
41. Cape G. Neuroleptic malignant syndrome--a cautionary tale and a surprising outcome. *Br J Psychiatry* 1994; 164(1):120-2.
42. Carpenter WT Jr, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Lann HD, Breier AF, Summerfelt AT. Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injections every 2 weeks versus every 6 weeks. *Am J Psychiatry* 1999; 156(3):412-8.
43. Casper R, Garver DL, Dekirmenjian H, Chang S, Davis JM. Phenothiazine levels in plasma and red blood cells. Their relationship to clinical improvement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37(3):301-5.
44. Castellani S. Catatonia associated with phenylpropranolamine overdose and fluphenazine treatment: case report. *J Clin Psychiatry* 1985; 46(7):288-9.
45. Chan J, Alldredge BK, Baskin LS. Perphenazine-induced priapism. *DICP* 1990; 24(3):246-9.
46. Chen JJ, Frame DG, White TJ. Efficacy of ondansetron and prochlorperazine for the prevention of postoperative nausea and vomiting after total hip replacement or total knee replacement procedures: a randomized, double-blind, comparative trial. *Arch Intern Med* 1998; 158(19):2124-8.
47. Chopra MP, Prakash SS, Raguram R. The neuroleptic malignant syndrome: an Indian experience. *Compr Psychiatry* 1999; 40(1):19-23.
48. Chouinard G, Annable L, Campbell W. A randomized clinical trial of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate in the outpatient treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9(4):247-53.
49. Christensen TB, Sonne LM. Fluphenazine in states of anxiety. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1968; 22(1):76-7.
50. Citrome L, Levine J, Allingham B. Utilization of dépôt neuroleptic medication in psychiatric inpatients. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(3):321-6.
51. Clare G, Simeon J, Fink M. Liquid butaperazine in the treatment of chronic psychosis in a mental health clinic. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969; 11(2):57-63.
52. Clark ML, Ray TS, Huber WK, Willis D, Ramsey HR. Evaluation of butaperazine in chronic schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther* 1968; 9(6):757-64.
53. Clark WG & del Giudice J. *Principios De Psicofarmacologia. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975.*
54. Clarke IM. Amitriptyline and perphenazine (Triptafen DA) in chronic pain. *Anaesthesia* 1981; 36(2):210-2.
55. Coffman JA, Nasrallah HA, Lyskowski J, McCalley-Whitters M, Dunner FJ. Clinical effectiveness of oral and parenteral rapid neuroleptization. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(1):20-4.
56. Colla G, Macchioni B, Lombardi M. Treatment of the climacterium and of the pre-menstrual syndrome with an association of fluphenazine and bendroflumethiazide. *Minerva Ginecol* 1966; 18(13):728-33.
57. Cordioli AV (ed). *Psicofarmacologia. Consulta rápida. 2ª ed. Artes Médicas, Porto Alegre, 2000.*
58. Cowley LM. Evaluation of carphenazine in hospitalized schizophrenic women. *Dis Nerv Syst* 1967; 28(2):126-30.
59. Curran JP. Management of tardive dyskinesia with thiopropazate. *Am J Psychiatry* 1973; 130(8):925-7.
60. De Alarcon R, Carney MW. Severe depressive mood changes following slow-release intramuscular fluphenazine injection. *Br Med J* 1969; 3(670):564-7.
61. De UJ. Catatonis from fluphenazine. *Br J Psychiatry* 1973; 122(567):240-1.
62. Demoulin C, Bertrand J, Demaret A. An often missed diagnosis: the hysteriform neurodysleptic crisis. Torecan poisoning. *Rev Med Liege* 1969; 24(15):583-4.
63. Denber HCB. *Manual De Psicofarmacologia Clinica. Trad esp, Paidós, Buenos Aires, 1980.*
64. Dencker SJ. The risk/benefit ratio of dépôt neuroleptics: a Scandinavian perspective. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(5 Pt 2):22-7.
65. Dencker SJ, Gios I, Martensson E, Norden T, Nyberg G, Persson R, Roman G, Stockman O, Svard KO. A long-term cross-over pharmacokinetic study comparing perphenazine

- decanoate and haloperidol decanoate in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 114(1):24-30.
66. Deniker P. The neuroleptics: a historical survey. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82 (Suppl.358):83-87
67. Deniker P, Gineset D, Pierre- Magnan P, Colonna L e Loo H. Etude Clinique de l'oxafumazine; sa place parmi les neuroleptiques. *Thérapie* 1971; 26: 227-233, 1971
68. Devlin J, Wagstaff K, Arthur V, Emery P. Granisetron (Kytril) suppresses methotrexate-induced nausea and vomiting among patients with inflammatory arthritis and is superior to prochlorperazine (Stemetil). *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(3):280-2.
69. Dieterle DM, Muller-Spahn F, Ackenheil M. Effectiveness and tolerance of zotepine in a double-blind comparison with perazine in schizophrenic patients. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1991; 59 Suppl 1:18-22.
70. Drake RE, Ehrlich J. Suicide attempts associated with akathisia. *Am J Psychiatry* 1985; 142(4):499-501.
71. Drotts DL, Vinson D. Prochlorperazine induces akathisia in emergency patients. *Ann Emerg Med* 1999; 34(4 Pt 1):469-75.
72. Dudley J, Rauw G, Hawes EM, Keegan DL, Midha KK. Correlation of fluphenazine plasma levels versus clinical response in patients: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983; 7(4-6):791-5.
73. Dupont E. Late dyskinesias. 3 cases after treatment with thietilperazine. *Ugeskr Laeger* 1972; 134(31):1613-5.
74. Duthie AM. The use of phenothiazines and tricyclic antidepressants in the treatment of intractable pain. *S Afr Med J* 1977; 51(8):246-7.
75. Eberlein-Konig B, Bindl A, Przybilla B. Phototoxic properties of neuroleptic drugs. *Dermatology* 1997; 194(2):131-5.
76. Ekstrand T, Ekbohm K. Chronic hyperkinesia caused by Torecan administration. *Nord Med* 1971; 86(45):1323.
77. Factor SA, Matthews MK. Persistent extrapyramidal syndrome with dystonia and rigidity caused by combined metoclopramide and prochlorperazine therapy. *South Med J* 1991; 84(5):626-8.
78. Fan X. Action of calmodulin antagonist on the proliferation and cytoskeleton of A549 lung cancer cells. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1992; 14(4):270-2.
79. Farde L, Wiesel FA, Nordstrom AL, Sedvall G. D1- and D2-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99 Suppl:S28-31.
80. Feet PO, Gotestam KG. Increased antipanic efficacy in combined treatment with clomipramine and dixyrazine. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89(4):230-4.
81. Feet PO, Larsen S, Robak OH. A double blind study in outpatients with primary non-agitated depression treated with imipramine in combination with placebo, diazepam or dixyrazine. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72(4):334-40.
82. Fenton WS, Wyatt RJ, McGlashan TH. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(8):643-50.
83. Fishbain DA. Priapism resulting from fluphenazine hydrochloride treatment reversed bydiphenhydramine. *Ann Emerg Med* 1985; 14(6):600-2.
84. Fishbain DA. Kleptomanic behavior response to perphenazine-amitriptyline HCL combination. *Can J Psychiatry* 1988; 33(3):241-2.
85. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Anti-emetic efficacy of prophylactic granisetron compared with perphenazine for the prevention of post-operative vomiting in children. *Eur J Anaesthesiol* 1999 May; 16(5):304-7.
86. Fuller RW, Snoddy HD. Central dopamine receptors mediating pergolide-induced elevation of serum corticosterone in rats. Characterization by the use of antagonists. *Neuropharmacology*. 1984 Dec; 23(12A):1389-94.
87. Gardner-Medwin D, Wynne NA - Dystonia and pyramidal signs after thietilperazine overdose. *Lancet* 1969; 2(7619):548.
88. Garrido SM, Chauncey TR. Neuroleptic malignant syndrome following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998 Feb; 21(4):427-8.
89. Garver DL, Davis JM, Dekirmenjian H, Jones FD, Casper R, Haraszi J. Pharmacokinetics of red blood cell phenothiazine and clinical effects. Acute dystonic reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(7):862-6.
90. Garver DL, Davis DM, Dekirmenjian H, Ericksen S, Gosenfeld L, Haraszi J. Dystonic reactions following neuroleptics: time course and proposed mechanisms. *Psychopharmacologia* 1976; 47(2):199-201.
91. Garver DL, Dekirmenjian H, Davis JM, Casper R, Ericksen S. Neuroleptic drug levels and therapeutic response: preliminary observations with red blood cell bound butaperazine. *Am J Psychiatry* 1977; 134(3):304-7.
92. Gelenberg AJ, Doller JC, Schooler NR, Mieske M, Severe J, Mandel MR. Acute extrapyramidal reactions with fluphenazine hydrochloride and fluphenazine decanoate. *Am J Psychiatry* 1979; 136(2):217-9.
93. Gelenberg AJ, Mandel MR. Catatonic reactions to high-potency neuroleptic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34(8):947-50.
94. Gerding LB, Labbate LA, Measom MO, Santos AB, Arana GW. Alcohol dependence and hospitalization in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 38(1):71-5.
95. efficacy of butaperazine and chlorpromazine in acute schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970; 12(12):810-8.
96. Gibson AC. Dépôt injections and tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1978; 133:361-5.
97. Giordano J, Canter JW, Huang A. Fatal paralytic ileus complicating phenothiazine therapy. *South Med J* 1975; 68(3):351-3.
98. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 117(4):417-23.
99. Gold MS, Sweeney DR. Perphenazine-induced systemic lupus erythematosus-like syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166(6):442-5.
100. Goldstein M, Kuga S, Shimizu Y, Meller E. The pathophysiological functions mediated by D1 dopamine receptors. *Adv Exp Med Biol* 1986; 204:189-95.
101. Gomez-Perez FJ, Choza R, Rios JM, Reza A, Huerta E, Aguilar CA, Rull JA. Nortriptyline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996; 27(4):525-9.
102. Gonner F, Baumgartner R, Schupbach D, Merlo MC. Neuroleptic malignant syndrome during low dosed neuroleptic medication in first-episode psychosis: a case report. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 144(4):416-8.
103. Gonzalez-Rosales F, Walsh D. Intractable nausea and vomiting due to gastrointestinal mucosal metastases relieved by tetrahydrocannabinol (dronabinol). *J Pain Symptom Manage* 1997; 14(5):311-4.
104. Grohmann R, Koch R, Schmidt LG - Extrapyramidal symptoms in neuroleptic recipients. *Agents Actions* 1990; Suppl 29:71-82.
105. Grohmann R, Schmidt LG, Spiess-Kiefer C, Ruther E. Agranulocytosis and significant leucopenia with neuroleptic drugs: results from the AMUP program. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99 Suppl:S109-12.
106. Gruen PH, Sachar EJ, Langer G, Altman N, Leifer M, Frantz A, Halpern FS. Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(1):108-16.

107. Grunhaus L, Sancovici S, Rimon R. Neuroleptic malignant syndrome due to *dépôt* fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 1979; 40(2):99-100.
108. Gunby B. Perphenazine enantate in long-term therapy of psychoses. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1968; 22(4):358-60.
109. Hals PA, Hall H, Dahl SG. Phenothiazine drug metabolites: dopamine D2 receptor, alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor binding. *Eur J Pharmacol* 1986; 125(3):373-81.
110. Hals PA, Hall H, Dahl SG. Muscarinic cholinergic and histamine H1 receptor binding of phenothiazine drug metabolites. *Life Sci* 1988; 43(5):405-12.
111. Hanenson I. Carphenazine in the intensive care of chronically ill psychotics. *Int J Neuropsychiatry* 1967; 3(4):332-6.
112. Hano J, Bugajski J, Danek L, Wantuch C. The effect of neuroleptics on the development of gastric ulcers in rats exposed to restraint-cold stress. *Pol J Pharmacol Pharm* 1976; 28(1):37-47.
113. Haring C, Tegeler J, Lehmann E, Ptock WD. Social aspects of therapy with *dépôt* neuroleptics in the Federal Republic of Germany. *Acta Psychiatr Belg* 1981; 81(2):189-202.
114. Helson L. Total control of chemotherapy induced emesis. *Anticancer Res* 1992; 12(6B):2243-4.
115. Henry P, Barat M, Bourgeois M, Tignol P. Fatal malignant syndromes following direct injection of fluphenazine onantrate. *Presse Med* 1971; 79(29):1350.
116. Heresco-Levy U, Greenberg D, Lerer B, Dasberg H, Brown WA. Trial of maintenance neuroleptic dose reduction in schizophrenic outpatients: two-year outcome. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(2):59-62.
117. Heresco-Levy U, Greenberg D, Lerer B, Dasberg H, Brown WA. Two-year trial of maintenance neuroleptic dose reduction in schizophrenic out-patients: predictors of relapse. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1995; 32(4):268-75.
118. Heresco-Levy U, Greenberg D, Lerer B, Javitt DC, Brown WA. Serum neuroleptic levels during reduced dose fluphenazine decanoate maintenance therapy. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1997; 34(4):281-9.
119. Hoffman DW, Shillcutt SD, Edkins RD. Measurement of blood levels of neuroleptics and metabolites by combined high performance liquid chromatography-radioreceptor assay for D2 and sigma sites. *Biochem Pharmacol* 1989; 38(5):831-6.
120. Hogarty GE, McEvoy JP, Ulrich RF, DiBarry AL, Bartone P, Cooley S, Hammill K, Carter M, Munetz MR, Perel J. Pharmacotherapy of impaired affect in recovering schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(1):29.
121. Holden JM, Itil TM, Keskiner A. The treatment of lobotomized schizophrenic patients with butaperazine. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969; 11(7):418-28.
122. Hollister LE, Overall JE, Bennett JL, Kimbell I Jr, Shelton J. Specific therapeutic actions of acetophenazine, perphenazine, and benzquinamide in newly admitted schizophrenic patients. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8(2):249-55.
123. Hollister LE, Overall JE, Pokorny AD, Shelton J. Acetophenazine and diazepam in anxious depressions. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 24(3):273-8.
124. Holroyd S, Seward RL. Psychotropic drugs in acute intermittent porphyria. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(3):323-5.
125. Holt RJ. Fluphenazine decanoate-induced cholestatic jaundice and thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 1984; 4(4):227-9.
126. Horner W, Ehninger G, Gaertner HJ. Perazine-induced agranulocytosis—case report and discussion. *Psychiatr Prax* 1985; 12(1):23-4.
127. Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88(6):395-402.
128. Hubbard JW, Hadad S, Luo JP, McKay G, Midha KK. Pharmacokinetics of fluphenazine, a highly lipophilic drug, estimated from a pulse dose of a stable isotopomer in dogs at steady state. *J Pharm Sci* 1999; 88(9):918-21.
129. Hull DS, Csukas S, Green K. Trifluoperazine: corneal endothelial phototoxicity. *Photochem Photobiol* 1983; 38(4):425-8.
130. Inderbitzin LB, Lewine RR, Gloersen BA, Rosen PB, McDonald SC, Vidanagama BP. Fluphenazine decanoate: a clinical problem? *Am J Psychiatry* 1989; 146(1):88-91.
131. Inderbitzin LB, Lewine RR, Scheller-Gilkey G, Swofford CD, Egan GJ, Gloersen BA, Vidanagama BP, Waternaux C. A double-blind dose-reduction trial of fluphenazine decanoate for chronic, unstable schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1994; 151(12):1753-9.
132. Isah AO, Rawlins MD, Bateman DN. Clinical pharmacology of prochlorperazine in healthy young males. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32(6):677-84.
133. Jakubik A, Aleksandrowicz J. Proketazine in the treatment of schizophrenia. *Neurol Neurochir Psychiatr Pol* 1965; 15(4):639-45.
134. Jalenques I. Pharmacologic approach to negative symptoms in schizophrenia. *Encephale* 1995; 21 Spec No 3:35-40.
135. Janicak, PG. *Handbook of Psychopharmacotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia, 1999.
136. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd Jr FJ. *Princípios E Práticas Em Psicofarmacoterapia*. Trad Português. Medsi, Rio de Janeiro, 1996.
137. Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR. Clinical pharmacokinetics of the *dépôt* antipsychotics. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10(4):315-33.
138. Jimenez-Jimenez FJ, Vazquez A, Garcia-Ruiz P, Garcia-Urra D, De Seijas EV. Chronic hemidystonia following acute dystonic reaction to thietilperazine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(6):562.
139. Johnson DA, Breen M. Weight changes with *dépôt* neuroleptic maintenance therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 59(5):525-8.
140. Joncev V, Mitkov V. Treatment of choreic hyperkinesias with thioproperazine. *Folia Med (Plovdiv)* 1971; 13(6):339-44.
141. Jones J, Sklar D, Dougherty J, White W. Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache. *JAMA* 1989; 261(8):1174-6.
142. Kamei A, Mizumoto Y, Takehana M. The relationship between properties of antipsychotic drugs and cataract formation. *Biol Pharm Bull* 1994; 17(2):237-42.
143. Kane JM. Low dose medication strategies in the maintenance treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1983; 9(4):528-32.
144. Kazamatsuri H, Chien C, Cole JO. Treatment of tardive dyskinesia. II. Short-term efficacy of dopamine-blocking agents haloperidol and thiopropazate. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27(1):100-3.
145. Kazawa T. Behavioral pharmacological investigation and clinical consideration of the inhibitory potencies of psychotropic drugs against the D-1 and D-2 dopamine receptors. *Yakubutsu Seishin Kodo* 1986; 6(3):327-37.
146. Keltner NL & Folks DG. *Psychotropic Drugs*. 2nd ed, Mosby, St. Louis, 1997.
147. Keskiner A, Itil TM, Todt N. A comparative study of butaperazine, chlorpromazine and placebo in chronic schizophrenics. *Psychosomatics* 1970; 11(2):120-6.
148. Khabour OF, Sadiq MF. The mutagenic and toxic effects of bleomycin and trifluoperazine in *Drosophila melanogaster*. *Drug Chem Toxicol* 1999; 22(2):389-400.

149. Kief HK. Dyskinesia tarda caused by long-term administration of thietilperazine (Torecan) prescribed for "dizziness". *Ned Tijdschr Geneesk* 1979; 123(34):1460-3.
150. Kiraly I, Borsy J, Tapfer M, Losonczy S, Rasky K, Toldy L, Toth I. Preclinical studies with compound GYKI-22441, a new long-acting neuroleptic phenothiazine. *Acta Physiol Hung* 1990; 75 Suppl:171-2.
151. Kjaer GC. Retinopathy associated with phenothiazine administration. *Dis Nerv Syst* 1968; 29(5):316-9.
152. Klosinska B, Wierzbicki T. Proketazine in the treatment of psychotic syndromes. *Psychiatr Pol* 1967; 1(1):69-71.
153. Knudsen P. Chemotherapy with neuroleptics. Clinical and pharmacokinetic aspects with a particular view to *dépôt* preparations. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985; 322:51-75.
154. Knudsen P, Hansen LB, Auken G, Waehrens J, Hojholdt K, Larsen NE. Perphenazine decanoate vs. perphenazine enanthate: efficacy and side effects in a 6 week double-blind, comparative study of 50 drug monitored psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1985; Suppl 322:15-28.
155. Kokinsky E, Thornberg E, Nilsson K, Larsson LE. Postoperative nausea and vomiting in children using patient-controlled analgesia: the effect of prophylactic intravenous dixyrazine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(2):191-5.
156. Kolakowska T, Williams AO, Arderm M, Reveley MA. Tardive dyskinesia in schizophrenics under 60 years of age. *Biol Psychiatry* 1986; 21(2):161-9.
157. Kolbe H, Clow A, Jenner P, Marsden CD. Neuroleptic-induced acute dystonic reactions may be due to enhanced dopamine release on to supersensitive postsynaptic receptors. *Neurology* 1981; 31(4):434-9.
158. Kun I, Simionescu L, Opreescu M, Feszt G. Differential effects of some predominantly antiadrenergic and antidopaminergic neuroleptics on the preovulatory surge of FSH, LH and prolactin in rat. *Exp Clin Endocrinol* 1985; 85(3):269-75.
159. Kurland AA, Richardson JH. A comparative study of two long acting phenothiazine preparations, fluphenazine-enanthate and fluphenazine-decanoate. *Psychopharmacologia* 1966; 9(4):320-7.
160. Kwong WJ, Parasuraman TV. Cost-effectiveness analysis of oral ondansetron and prochlorperazine for preventing nausea and vomiting after moderately emetogenic chemotherapy. *Pharm Pract Manag Q* 1999; 19(1):28-41.
161. Lal S, Ettigi P. Comparison of thiopropazate and trifluoperazine on oral dyskinesia - a double blind study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974; 16(9):990-7.
162. Lambert P, Midenet M, Midenet J, Bouchardey M. Treatment with high-dose thiopropazine of pseudo-obsessional manifestations of encephalitic origin. *J Med Lyon* 1966; 47(104): 1219-24.
163. Lancaster-Smith MJ, Prout BJ, Pinto T, Anderson JA, Schiff AA. Influence of drug treatment on the irritable bowel syndrome and its interaction with psychoneurotic morbidity. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66(1):33-41.
164. Lanczik M, Fritze J. Neuroleptic malignant syndrome—a case report. *Psychiatr Prax* 1992; 19(3):84-6.
165. Larsen NE, Hansen LB. Prediction of the optimal perphenazine decanoate dose based on blood samples drawn within the first three weeks. *Ther Drug Monit* 1989; 11(6):642-6.
166. Lazarus A. Heatstroke in a chronic schizophrenic patient treated with high-potency neuroleptics. *Gen Hosp Psychiatry* 1985; 7(4):361-3.
167. Lechin F, van der Dijks B, Insausti CL, Gomez F. Treatment of ulcerative colitis with thiopropazine. *J Clin Gastroenterol* 1982; 4(5):445-9.
168. Ledererova E, Toman M, Grof P. Experience with fluphenazine in the treatment of anxiety in endogenous depressions. (Orientational comparison with chlorpromazine in an intensive double-blind study. *Cesk Psychiatr* 1966; 62(4):254-60.
169. Leff J, Kuipers L, Berkowitz R, Eberlein-Fries R, Sturgeon D. Psychosocial relevance and benefit of neuroleptic maintenance: experience in the United Kingdom. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(5 Pt 2):43-9.
170. Lefkowitz D, Ford CS, Rich C, Biller J, McHenry LC Jr. Cerebellar syndrome following neuroleptic induced heat stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 6(2):183-5.
171. Leong OK, Wong KE, Tay WK, Gill RC. A comparative study of pipothiazine palmitate and fluphenazine decanoate in the maintenance of remission of schizophrenia. *Singapore Med J* 1989; 30(5):436-40.
172. Lepola U, Koskinen T, Rimon R, Salo H, Gordin A. Sulpiride and perphenazine in schizophrenia. A double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80(1):92-6.
173. Lesch OM, Dietzel-Rogan M, Musalek M, Rajna P, Rustembegovich A, Schjerve M, Walter H. Social integration of long-term paraphrenic patients with low-dose *dépôt* neuroleptic medication. *Psychiatr Prax* 1985; 12(2):63-8.
174. Lev R, Clark RF. Neuroleptic malignant syndrome presenting without fever: case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1994; 12(1):49-55.
175. Levinson DF, Simpson GM, Lo ES, Cooper TB, Singh H, Yadalam K, Stephanos MJ. Fluphenazine plasma levels, dosage, efficacy, and side effects. *Am J Psychiatry* 1995; 152(5):765-71.
176. Liedholm H, Liden A, Kroon L, Melander A, Wahlin-Boll E. Pharmacokinetics of dixyrazine: low bioavailability, improved by food intake. *Drug Nutr Interact* 1985; 3(2):87-92.
177. Lind B, Roland P, Grimeland J. Control of postoperative vomiting with thiopropazine. *Anaesthesist* 1970; 19(6):200-2.
178. Linnet K. Comparison of the kinetic interactions of the neuroleptics perphenazine and zuclopenthixol with tricyclic antidepressives. *Ther Drug Monit* 1995; 17(3):308-11.
179. Linnet K, Wiborg O. Steady-state serum concentrations of the neuroleptic perphenazine in relation to CYP2D6 genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(1):41-7.
180. Ljunggren B, Moller H. Phenothiazine phototoxicity: an experimental study on chlorpromazine and related tricyclic drugs. *Acta Derm Venereol* 1977; 57(4):325-9.
181. Lohmann T, Ferbert A, Ebel H. A unique case of tardive dystonia induced by short-term therapy with perazin. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28(6):263-5.
182. Lok AS, Ng IO. Prochlorperazine-induced chronic cholestasis. *J Hepatol* 1988; 6(3):369-73.
183. Louro E. Conduta no primeiro estágio do trabalho de parto. *Rev Ginecol Obstet (Sao Paulo)* 1965; 116(5):244-52.
184. Lowther J. Fluphenazine enanthate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Br Med J* 1968; 1(594):770.
185. Maccagnani G, Ferri G, Albonetti G. Clinical evaluation of amitriptyline and dixyrazine on the basis of 3 years of experience on 600 cases. Value of their association in the therapy of anxiety depressions. *Riv Sper Freniatr Med Leg Alien Ment* 1966; 90(2):443-71.
186. Madalena JC - *Psicofarmacologia Clínica Básica. Fundo Editorial BYK-PROCIENX. São Paulo, 1975.*
187. Madalena JC. Ensaios clínicos preliminares com o decanoato de flufenazina. *Rev. Psiq* 1974; 25:57.
188. Madalena JC. The use of Stelapar n° 2 in schizophrenia. *F Med* 1967; 55(6):1069-73.
189. Madalena JC, Mattos HG, Azevedo OF, Morais MLS. Ensaio clínico com a clorimpifenina nos estados neuróticos. *R Bras Clin Terap* 1971; 1(1):53-4.
190. Madalena JC, Mattos HG, Azevedo OF, Morais MLS. Primeiros ensaios com a clorimpifenina na esquizofrenia crônica. *F Med* 1971; 63(1):131-8.
191. Makela S. Perphenazine as an activating phenothiazine. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1966; 20(3):208-20.

192. Manser TJ, Warner JF. Neuroleptic malignant syndrome associated with prochlorperazine. *South Med J* 1990; 83(1):73-4.
193. Marder SR. The role of dosage and plasma levels in neuroleptic relapse prevention. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 382:25-7.
194. Marder SR, Van Putten T, Mintz J, McKenzie J, Lebell M, Faltico G, May PR. Costs and benefits of two doses of fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41(11):1025-9.
195. Margulies AI, Berris B. Jaundice associated with the administration of trifluoperazine. *Can Med Assoc J* 1968; 98(22):1063-4.
196. Markowitz JC, Brown RP - Seizures with neuroleptics and antidepressants. *Gen Hosp Psychiatry* 1987; 9(2):135-41.
197. Marriott P, Pansa M, Hiep A. Dépôt fluphenazine maintenance treatment and associated weight changes. *Compr Psychiatry* 1981; 22(3):320-5.
198. Maxmen JS & Ward NG. *Psicotròpicos. Consulta Rápida. Trad 2ed, Artes Médicas, Porto Alegre, 1998, 448.*
199. McLellan DL, Chalmers RJ, Johnson RH. A double-blind trial of tetrabenazine, thiopropazate, and placebo in patients with chorea. *Lancet* 1974; 1(7848):104-7.
200. Meerson FZ, Malyshev Iu, Larionov NP, Karpov RS. Prevention of adrenaline-induced arrhythmia by a calmodulin blocker, trifluoperazine. *Biull Eksp Biol Med* 1989; 108(7):59-62.
201. Meltzer HY. Rigidity, hyperpyrexia and coma following fluphenazine enanthate. *Psychopharmacologia* 1973; 29(4):337-46.
202. Mendel CM, Klein RF, Chappell DA, Dere WH, Gertz BJ, Karam JH, Lavin TN, Grunfeld C. A trial of amitriptyline and fluphenazine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 1986; 255(5):637-9.
203. Mendels J, Krajewski TF, Huffer V, Taylor RJ, Secunda S, Schless A, Sebastian JA, Semchishyn G, Durr MJ, Melmed AS, et al. Effective short-term treatment of generalized anxiety disorder with trifluoperazine. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(4):170-4.
204. Mercier J, Scotto AM, Dessaigne S. Is it possible to predict experimentally the anti-inhibitory action of some neuroleptics? *C R Seances Soc Biol Fil* 1979; 173(4):788-96.
205. Midha KK, McKay G, Edom R, Korchinski ED, Hawes EM, Hall K. Kinetics of oral fluphenazine disposition in humans by GC-MS. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25(5):709-11.
206. Mitas JA 2d, Mosley CA Jr, Drager AM. Diabetic neuropathic pain: control by amitriptyline and fluphenazine in renal insufficiency. *South Med J* 1983; 76(4):462-3, 467.
207. Miyaoka H, Kamijima K. Perphenazine-induced hiccups. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32(2):81.
208. Mohindroo A, Kukreja RS, Kaul D. Preventive effect of trifluoperazine on atherosclerosis induced by cholesterol & adrenaline in rabbits. *Indian J Med Res* 1989; 90:215-9.
209. Mollering M. Perazine-induced agranulocytosis--case report *Z Kinder Jugendpsychiatr* 1988; 16(1):27-30.
210. Mukherjee S, Rosen AM, Cardenas C, Varia V, Olarte S. Tardive dyskinesia in psychiatric outpatients: a study of prevalence and association with demographic, clinical, and drug history variables. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(4):466-9.
211. Muller-Spahn F, Dieterle D, Ackenheil M. Clinical effectiveness of zotepine in treatment of negative schizophrenic symptoms. Results of an open and a double-blind controlled trial. *Fortschr Neurol Psychiatr* 59 Suppl 1991; 1:30-5.
212. Munyon WH, Salo R, Briones DF. Cytotoxic effects of neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91(2):182-8.
213. Naftalovich S, Yefenof E, Eilam Y. Antitumor effects of ketoconazole and trifluoperazine in murine T-cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28(5):384-90.
214. Nahata MC, Ford C, Ruymann FB. Pharmacokinetics and safety of prochlorperazine in paediatric patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17(2):121-3.
215. Nahunek K, Svestka J, Misurec J. Clinical comparison of methophenazine and perphenazine in schizophrenia. A controlled study. Effects on the photomyoclonic threshold. *Act Nerv Super (Praha)* 1967;9(4):404-5.
216. Nakra BR, Hwu HG. Catatonic-like syndrome during neuroleptic therapy. *Psychosomatics* 1982; 23(7):769-70.
217. Neumann J, Schulze HA. Psychopharmacological experiences with methophenazine with particular reference to Leonhard's classification of endogenous psychoses. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipzig)* 1966; 18(1):11-7.
218. Nielsen D, Aunsholt NA, Andersen PT. Neuroleptic malignant syndrome during perphenazine treatment. *Pharmacol Toxicol* 1987; 60(3):221-2.
219. Niemegeers CJ. Antiemetic specificity of dopamine antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 78(3):210-3.
220. O'Reilly FM, McKenna D, Murphy GM. Is monochromatic irradiation testing useful in the differentiation of drug-induced photosensitivity from chronic actinic dermatitis? *Clin Exp Dermatol* 1999; 24(2):118-21.
221. Omerov M, Wistedt B, Bolvig-Hansen L, Larsen NE. The relationship between perphenazine plasma levels and clinical response in acute schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13(1-2):159-66.
222. Orzack MH, Kornetsky C, Freeman H. The effects of daily administration of carphenazine on attention in the schizophrenic patient. *Psychopharmacologia* 1967; 11(1):31-8.
223. Ottaviano I. Premenstrual tension and absenteeism. Beneficial effects of treatment with bendroflumethiazide and fluphenazine. *Folia Med (Napoli)* 1968; 51(9):704-14.
224. Oyewumi LK. Acquired aplastic anemia secondary to perphenazine. *Can J Clin Pharmacol* 1999; 6(3):169-71.
225. Ozdemir V, Naranjo CA, Herrmann N, Reed K, Sellers EM, Kalow W. Paroxetine potentiates the central nervous system side effects of perphenazine: contribution of cytochrome P4502D6 inhibition in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62(3):334-47.
226. Pantel J, Schroder J. Acute hepatitis, rhabdomyolysis and pancytopenia associated with perazine therapy. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29(1):43.
227. Paprocki J, Rocha FL, Villela Jr. GF, Lima WL. *Bibliografia Brasileira de Psicofarmacoterapia 1954-1984. Glossário de Psicofármacos. Rio de Janeiro: Ed Cient Nacional (ECN); 1987.*
228. Parente G, Cançado WL, Groissmann M. Sobre um caso de esquizofrenia catatônica tratada pela thioproperazina. *J Bras Psiquiatr* 1964; 13(4):509-12.
229. Pesola GR, Quinto C. Prochlorperazine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Emerg Med* 1996; 14(6):727-9.
230. Petit M, Dollfus S. Chemotherapies of negative schizophrenia. *Encephale* 1991; 17(4):241-5.
231. Petrilowitsch N. Pharmacopsychiatric experiences with methophenazine. *Med Welt* 1966; 48:2634-7.
232. Pies RW. *Handbook of Essential Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, 1998.*
233. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40(3):695-700.
234. Platz AR, Klett CJ, Caffey EM Jr. Selective drug action related to chronic schizophrenic subtype. (A comparative study of carphenazine, chlorpromazine, and trifluoperazine). *Dis Nerv Syst* 1967; 28(9):601-5.
235. Plosker GL, Goa KL. Granisetron. A review of its pharmacological properties and therapeutic use as an antiemetic. *Drugs* 1991; 42(5):805-24.

236. Pollock BG, Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Altieri LP, Perel JM. Prospective cytochrome P450 phenotyping for neuroleptic treatment in dementia. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31(2):327-31.
237. Poulsen J. Hair loss, depigmentation of hair, ichthyosis, and blepharconjunctivitis produced by dixyrazine. *Acta Derm Venereol* 1981; 61(1):85-8.
238. Power WJ, Travers SP, Mooney DJ. Welding arc maculopathy and fluphenazine. *Br J Ophthalmol* 1991; 75(7):433-5. 2
239. Raskin NH - Modern pharmacotherapy of migraine. *Neurol Clin* 1990; 8(4):857-65.
240. Rasky K, Losonczy S, Patfalusi M - Radioimmunoassay for a new phenothiazine derivative and its application. *Acta Physiol Hung* 1992; 79(1):103-11.
241. Reimer F, Christiani K. Clinical experience with the new phenothiazine derivative chlorimpiphenine. *Med Klin* 1967; 62(39):1515-6.
242. Remvig J, Larsen H, Rask P, Skausig OB, Skov S, Stromgren LS. Zuclopenthixol and perphenazine in patients with acute psychotic states. A double-blind multicentre study. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20(4):147-54.
243. Rickels K, Raab E, Gordon PE, Laquer KG, DeSilverio RV, Hesbacher P. Differential effects of chloridazepoxide and fluphenazine in two anxious patient populations. *Psychopharmacologia* 1968; 12(3):181-92.
244. Rifkin A, Quitkin F, Carrillo C, Klein DF. Very high dosage fluphenazine for nonchronic treatment-refractory patients. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 25(5):398-403.
245. Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT. Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(9):338-42.
246. Rotrosen J, Angrist BM, Gershon S, Aronson M, Gruen P, Sachar EJ, Denning RK, Matthyse S, Stanley M, Wilk S. Thiethylperazine; clinical antipsychotic efficacy and correlation with potency in predictive systems. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(9):1112-8.
247. Roudebush RE, Berry PL, Layman NK, Butler LD, Bryant HU. Dissociation of immunosuppression by chlorpromazine and trifluoperazine from pharmacologic activities as dopamine antagonists. *Int J Immunopharmacol* 1991; 13(7):961-8.
248. Saadah HA. Abortive headache therapy in the office with intravenous dihydroergotamine plus prochlorperazine. *Headache* 1992; 32(3):143-6.
249. Sachdev PS. Blinking-blepharospasm after long-term neuroleptic treatment. *Med J Aust* 1989; 150(6):341-3.
250. Saletu B, Kufferle B, Grunberger J, Foldes P, Topitz A, Anderer P. Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: comparative trials with amisulpride and fluphenazine. *Neuropsychobiology* 1994; 29(3):125-35.
251. Sanderson J, Gandolfi SA, Duncan G. Calmodulin antagonists induce changes in lens permeability and transparency. *Curr Eye Res* 1994; 13(3):219-24.
252. Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K. Dopamine enhances the neuronal activity of spatial short-term memory task in the primate prefrontal cortex. *Neurosci Res* 1988; 5(5):465-73.
253. Schaller-Clostre F, Dunant Y. Antipsychotic drugs depress acetylcholine release in the Torpedo electric organ, a purely cholinergic system. *Eur J Pharmacol* 1985; 112(1):27-37.
254. Schattner A, Berrebi E, Levy R. Acute agranulocytosis during therapy with an analgesic containing dixyrazine. *Harefuah* 1980; 99(1-2):19-21.
255. Schleuning M, Brumme V, Wilmanns W. Growth inhibition of human leukemic cell lines by the phenothiazine derivative fluphenazine. *Anticancer Res* 1993; 13(3):599-602.
256. Schmidt LG, Lammers V, Stockel M, Muller-Oerlinghausen B. Recent trends in prescribing psychotropic drugs at a psychiatric university hospital (1981-84). *Pharmacopsychiatry* 1988; 21(3):126-30.
257. Schmidt LG, Niemeyer R, Muller-Oerlinghausen B. Drug prescribing pattern of a psychiatric university hospital in Germany. *Pharmacopsychiatria* 1983; 16(2):35-42.
258. Schooler NR, Levine J. The initiation of long-term pharmacotherapy in schizophrenia: dosage and side effect comparisons between oral and dépôt fluphenazine. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol* 1976; 9(4):159-69.
259. Schooler NR. Maintenance medication for schizophrenia: strategies for dose reduction. *Schizophr Bull* 1991; 17(2):311-24.
260. Scignar CB, Hornsby L, Bishop MP, Gallant DM. A controlled evaluation of butaperazine in the neurotic anxiety syndrome. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967; 9(9):492-5.
261. Seim MB, March JA, Dunn KA. Intravenous ketorolac vs intravenous prochlorperazine for the treatment of migraine headaches. *Acad Emerg Med* 1998; 5(6):573-6
262. Shepherd M, Lader M, Rodnight R. *Psicofarmacologia Clinica*. Trad espan, Ed Acribia, Saragoça, 1972.
263. Sheppard C, Beyel V, Moan E, Fracchia J, Merlis S. Comparative survey of psychiatrists' prescription preferences: New York and Texas. *South Med J* 1975; 68(7):876-80.
264. Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(9):1078-84.
265. Shorten GD, Srithran S, Hendron M. Pseudo-tetanus following trifluoperazine. *Ulster Med J* 1990; 59(2):221-2.
266. Sichel J-P, Poupier G. Experimentation du disuccinate acide d'oxaflumazine sur 24 cas d'enfants psychotiques en milieu pedo-psychiatrique. *Revue de Neuropsychiatrie Infantile* 1972; 20 (3-4):367-374.
267. Silverman M, Lopes WP. Fluphenazine enanthate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Br Med J* 1968; 1(593):707.
268. Silverstone T, Smith G, Goodall E. Prevalence of obesity in patients receiving dépôt antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1988; 153:214-7.
269. Singer HS, Gammon K, Quaskey S. Haloperidol, fluphenazine and clonidine in Tourette syndrome: controversies in treatment. *Pediatr Neurosci* 1985-86; 12(2):71-4.
270. Singer K, Cheng MN. Thiopropazate hydrochloride in persistent dyskinesia. *Br Med J* 1971; 4(778):22-5.
271. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(2):109-15.
272. Slack T, Stoudemire A. Reinstitution of neuroleptic treatment with molindone in a patient with a history of neuroleptic malignant syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 1989; 11(5):365-7.
273. Smego RA Jr, Durack DT. The neuroleptic malignant syndrome. *Arch Intern Med* 1982; 142(6):1183-5.
274. Smith e Incas J. Combined amitriptyline and perphenazine (etrafon) in the treatment of severe emotional disorders. *J Natl Med Assoc* 1965; 57(4):284-6.
275. Smith JS, Kiloh LG. Six month evaluation of thiopropazate hydrochloride in tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42(6):576-9.
276. Snyder S. Fluphenazine jaundice. Report of a case. *Am J Gastroenterol* 1980; 73(4):336-40.
277. Soni SD, Gaskell K, Reed P. Factors affecting rehospitalisation rates of chronic schizophrenic patients living in the community. *Schizophr Res* 1994; 12(2):169-77.
278. Spiegel DE, Keith-Spiegel P. The effects of carphenazine, trifluoperazine and chlorpromazine on ward behavior, physiological functioning and psychological test scores in

- chronic schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis* 1967; 144(2):111-6.
279. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, Perel JM, Rossi AJ, Soloff PH. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142(4):430-6.
280. Steen VD, Ramsey-Goldman R. Phenothiazine-induced systemic lupus erythematosus with superior vena cava syndrome: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1988; 31(7):923-6.
281. Steingard S, Allen M, Schooler NR. A study of the pharmacologic treatment of medication-compliant schizophrenics who relapse. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(11):470-2.
282. Stibolt O, Thunell S. Paranoid psychosis in acute intermittent porphyria treated with perphenazine. *Ugeskr Laeger* 1998; 160(45):6529-31.
283. Stokes HB. Trifluoroperazine for the symptomatic treatment of chorea. *Dis Nerv Syst* 1975; 36(3):102-5.
284. Studenik C, Lemmens-Gruber R, Heistracher P. Proarrhythmic effects of antidepressants and neuroleptic drugs on isolated, spontaneously beating guinea-pig Purkinje fibers. *Eur J Pharm Sci* 1999; 7(2):113-8.
285. Sulkava R. Thiethylperazine and tardive dyskinesia. *Acta Neurol Scand* 1984; 70(5):369-72.
286. Sundstrom GM, Wahlin A. Comparison of efficacies of ondansetron and dicyclanil for prophylaxis of emesis during induction treatment in acute myelogenous leukemia. A pilot study. *Acta Oncol* 1997; 36(2):229-30.
287. Sweet RA, Pollock BG, Rosen J, Mulsant BH, Altieri LP, Perel JM. Early detection of neuroleptic-induced parkinsonism in elderly patients with dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7(4):251-3.
288. Swett C Jr. Outpatient phenothiazine use and bone marrow depression. A report from the drug epidemiology unit and the Boston collaborative drug surveillance program. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32(11):1416-8.
289. Swofford CD, Kascow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB. Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 20(1-2):145-151.
290. Syvalahti EK, Taiminen T, Saarijarvi S, Lehto H, Niemi H, Ahola V, Dahl ML, Salokangas RK. Citalopram causes no significant alterations in plasma neuroleptic levels in schizophrenic patients. *J Int Med Res* 1997; 25(1):24-32.
291. Taylor WB, Bateman DN. Preliminary studies of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prochlorperazine in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23(2):137-42.
292. Tejera CA, Ramos-Lorenzi JR. Priapism in a patient receiving perphenazine. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(6):448-9.
293. Thomsen K, Olesen OV, Poulsen JH. The effect of serum monitoring on concentration of perphenazine and zuclopenthixole. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(32):2443-8.
294. Toll A, Campo-Pisa P, Gonzalez-Castro J, Campo-Voegeli A, Azon A, Iranzo P, Lecha M, Herrero C. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with cinnarizine and thiethylperazine therapy. *Lupus* 1998; 7(5):364-6.
295. Traldi S. Estudo clínico com a associação flufenazina-nortriptilina (Motival). *F Med* 1972; 65(1):163-8.
296. van der Kolk BA, Goldberg HL. Aftercare of schizophrenic patients: pharmacotherapy and consistency of therapists. *Hosp Community Psychiatry* 1983; 34(4):343-8.
297. Van Putten T, Marder SR. Low-dose treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 Suppl:12-6.
298. Van Putten T, Marder SR, Wirshing WC, Aravagiri M, Chabert N. Neuroleptic plasma levels. *Schizophr Bull* 1991; 17(2):197-216.
299. Vanelle JM. Profile of the action of neuroleptics in deficit schizophrenia. *Encephale* 1996; 22 Spec No 2:33-9.
300. Vanelle JM, Loloum T. Principles of chemotherapy of paranoid schizophrenia. *Encephale* 1991; 17(4):235-40.
301. Velloso FM, Paprocki J. Ensaios clínicos com um neuroleptico fenotiazínico de ação prolongada: enantato de flufenazina (SQ 16144). *Hospital (Rio J)* 1965; 68(1):71-81.
302. Vencovsky E. The antipsychotic effect of thiethylperazine and the clinical experience with its application in psychiatry. *Cesk Psychiatr* 1967; 63(1):1-8.
303. Vencovsky E, Peterova E, Baudis P, Dvorakova M. Use of thiopropazate (Dartalan) in psychotic patients. *Act Nerv Super (Praha)* 1970; 12(1):59-60.
304. Verster JP. A clinical evaluation of an injectable phenothiazine in the management of acute psychotic patients. *S Afr Med J* 1967; 41(4):83-4.
305. Vieira JCS. Observação clínica de um novo ansiolítico derivado da fenotiazina. *O Hospital* 1970; 78(4):1147-53.
306. Vinar O, Formankova M, Taussigova D, Ruzicka S. Carphenazine in the treatment of schizophrenic psychoses. Controlled clinical trial. *Act Nerv Super (Praha)* 1967; 9(4):353-5.
307. Wallerstein E, Dykyj R, Nodine JH. Fluphenazine and amitriptyline in the anxious depressed patient. *Am J Psychiatry* 1967; 124(3):397-8.
308. Warr D, Willan A, Fine S, Wilson K, Davis A, Erlichman C, Rusthoven J, Lofters W, Osoba D, Laberge F, et al. Superiority of granisetron to dexamethasone plus prochlorperazine in the prevention of chemotherapy-induced emesis. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(16):1169-73.
309. Weis O, Sriwatanakul K, Weintraub M. Treatment of post-herpetic neuralgia and acute herpetic pain with amitriptyline and perphenazine. *S Afr Med J* 1982; 62(9):274-5.
310. Wenzel KP. Methophenazine (Frenolon) in the prevention of postanesthetic nausea and vomiting. *Ther Hung* 1965; 13(3):107-9.
311. Wetzel H, von Bardeleben U, Holsboer F, Benkert O. Zotepine versus perazine in patients with paranoid schizophrenia: a double-blind controlled trial of its effectiveness. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1991; 59 Suppl 1:23-9.
312. Williams PI, Smith M. An assessment of prochlorperazine buccal for the prevention of nausea and vomiting during intravenous patient-controlled analgesia with morphine following abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16(9):638-45.
313. Wintrob RM. Use of a long-acting phenothiazine in acute manic states. *Dis Nerv Syst* 1967; 28(5):323-4.
314. Wistedt B, Jorgensen A, Wiles D. A dépôt neuroleptic withdrawal study. Plasma concentration of fluphenazine and flupenthixol and relapse frequency. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 78(4):301-4.
315. Wolfersdorf M, Konig F, Straub R. Pharmacotherapy of delusional depression: experience with combinations of antidepressants with the neuroleptics zotepine and haloperidol. *Neuropsychobiology* 1994; 29(4):189-93.
316. Worley JP. Fluphenazine for the treatment of patients with anxiety. *J Indiana State Med Assoc* 1966; 59(8):902-5.
317. Wysowski DK, Baum C. Antipsychotic drug use in the United States, 1976-1985. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(10):929-32.
318. Yadalam KG, Simpson GM. Changing from oral to dépôt fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(9):346-8.
319. Yassa R. Agranulocytosis in the course of phenothiazine therapy: case reports. *J Clin Psychiatry* 1985; 46(8):341-3.
320. Yorke ET. Use of oral and injectable phenothiazines in treatment of psychotic patients. *Dis Nerv Syst* 1967; 28(10):667-70.
321. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar R. Neuroleptic drugs in breast-milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. *Psychol Med* 1998; 28(1):81-91.

322. Zengotita HE, Holt RJ. Neuroleptic drug-induced coagulopathy: mechanism of reaction and duration of effect. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(1):35-7.

323. Zivin JA, Kochhar A, Saitoh T. Phenothiazines reduce ischemic damage to the central nervous system. *Brain Res* 1989; 482(1):189-93.

C) Fenotiazinas Piperidínicas

Este subgrupo de fenotiazinas de potência intermediária, mostra perfil de efeitos adversos considerado transicional entre as alifáticas e as piperazínicas, aproximando-se talvez mais das primeiras, por menor propensão a efeitos extrapiramidais e maiores efeitos sedativos, autonômicos (atropínicos) e cardiovasculares (hipotensão, distúrbios da repolarização miocárdica) que as últimas.

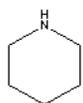
Serão examinadas a seguir onze substâncias, das quais sete com utilidade já comprovada como antipsicóticos: mesoridazina, perimetazina, piperacetazina, pipotiazina, propericiazina, sulforidazina e tioridazina .

O composto *A-124*, assim como mepazina, nortioridazina e pipamazina foram incluídos mais por interesse histórico e/ou farmacológico.

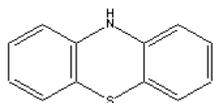
A mepazina é uma fenotiazina piperidínica com fraca ação de bloqueio D_2 mas com papel equivalente à promazina entre os derivados alifáticos e à perazina entre os piperazínicos.

A nortioridazina merece exame mais detido por ser o terceiro metabólito mais importante da tioridazina, embora sem suscitar desenvolvimento.

A mesoridazina e a sulforidazina,



PIPERIDINA

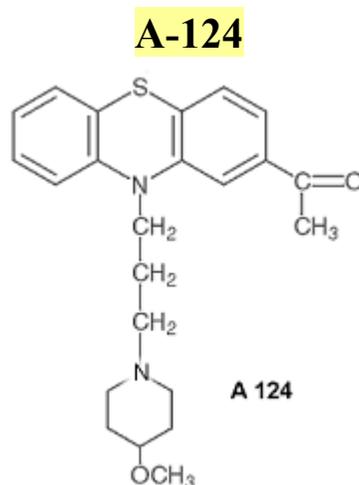


FENOTIAZINA

também seus metabólitos, ao contrário, chegaram a suscitar-lo e pelo menos a primeira foi licenciada em países da Europa como antipsicótico.

De todas elas, porém, apenas encontram-se em comercialização no Brasil:

- a pipotiazina;
- a propericiazina (ou periciazina como também é conhecida) e
- a tioridazina.



10-[3-(4-metóxi piperidino)propil]fenotiazin-2-il metil-cetona ou:
(A124) (A 124)
DD: 300mg (55)

Antipsicótico fenotiazínico piperidino-metilcetônico introduzido no ano de 1970 na Alemanha (49).

Um dos poucos países a ensaiá-lo fora da Europa foi justamente o Brasil, em experimento clínico em epiléticos conduzido por *Canton* e colaboradores ainda no mesmo ano da introdução (30).

Tem pouquíssimas referências na literatura e não consta do banco de dados *ChemidPlus* mantido pelo governo norte-americano.

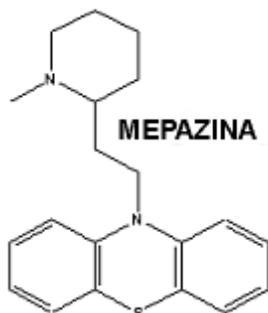
Tem pequeno registro na sítio do *Instituto Lundbeck* na *Internet* (55), onde é descrito como neuroléptico com leves propriedades antidepressivas que teria demonstrado eficácia em psicóticos na faixa de doses diárias médias de 300mg (55).

Os direitos da substância pertencem à *Siegfried Chemicals, Inc.* (<http://www.siegfried.ch/>), com sede na Alemanha, Suíça, Estados Unidos e Taiwan, mas não há notícias de novos experimentos desde então e muito menos lançamento comercial, mesmo na Europa.

Não disponível comercialmente.

MEPAZINA

(PECAZINE)



10-[(1-metil-3-piperidil) metil]-fenotiazina ou:
10H-Fenotiazina, 10-((1-metil-3-piperazinil)metil)- ou:
Fenotiazina, 10-((1-metil-3-piperidil)metil)- ou:
(N-Metil-3-piperidil)metilfenotiazina ou:
10-(1-Metilpiperidil-3-metil)fenotiazina ou:

(P 391).

(CAS RN 60-89-9).

FM: C₁₉-H₂₂-N₂-S

DD: 75 a 400mg (57, 163); 25 a 100mg (251).

Em psiquiatria tem interesse apenas histórico.

Por sua fraca ação de bloqueio dopaminérgico D₂ com acentuada ação anticolinérgica, -mais potente que clozapina e tioridazina- (201), foi comparada à prometazina como fenotiazina sem ação antipsicótica (116), mas brandos efeitos sedativos, propriedade que levou a seu aproveitamento em alguns países da Europa.

Não demonstrou, no entanto, capacidade em inibir a hipermotilidade determinada pela apomorfina em animais como o fazem todos os neurolépticos ou antipsicóticos típicos (156).

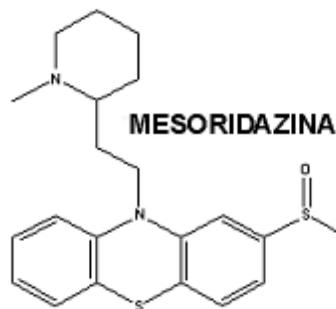
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

LACUMIN[®], MEPRAZINE[®], NOTHIAZINE[®], PACATAL[®], PAKATAL[®], PAXITAL[®], PECATAL[®].

MESORIDAZINA

(MESORIDAZINE)



10-[2-(1-metil-2-piperidil)-etil]-2-metilsulfonyl-fenotiazina ou:

10H-Fenotiazina, 10-(2--metil-2-piperidil)etil)-2-(metilsulfinil)- ou:

Fenotiazina, 10-(2-(1-metil-2-piperidil)etil)-2-(metilsulfinil)-ou:

10-(2-(1-Metil-2-piperidil)etil)-2-(metilsulfinil)-10H-feno- tiazina ou:

10-(2(1-Metil-2-piperidil)etil)-2-(metilsulfinil)-fenotiazin- a ou:

Tioridazina-2-sulfoxido ou:

(NC-123) (TPS-23)

(CAS RN 5588-33-0).

FM: C₂₁-H₂₆-N₂-O-S₂

DD: 20 a 200mg (126); 150 a 300mg (26); 50 a 300mg; 15 a 30mg (163).

Introduzido na Europa nos anos 60. É antipsicótico de intermediária a baixa potência, com perfil semelhante à tioridazina da qual é um dos três principais metabólitos ativos, sendo os outros a sulforidazina e a nortioridazina. Segundo o estudo de *Bylund*, a mesoridazina e a sulforidazina, *in vitro*, exerceriam ações muito mais poderosas nos receptores alfa adrenérgicos e dopaminérgicos que a droga-mãe, tendo apenas apresentado menor ação nos receptores muscarínicos (43). A maior afinidade dopaminérgica estriatal foi mais tarde confirmada por *Niedzwiecki* (192, 193). Tanto a mesoridazina quanto a sulforidazina formam-se pela S-oxidação do grupo 2-metil do da tioridazina, sendo a mesoridazina o derivado *sulfoxido* formado por ação da CYP 2D6, e a sulforidazina o derivado *sulfona* formado por ação da CYP 2C19 (79), sem participação da CYP 3A4 (31). Deve ser registrada, porém, uma grande variação interindividual nas concentrações dos metabólitos observadas com a administração oral do cloridrato de tioridazina (54, 290).

Foi licenciada para os Estados Unidos e Canadá, onde, ainda hoje, encontra-se

comercialmente disponível, mas nunca o seria no Brasil. Tem efeito cataléptico moderado, mas efeitos adversos vegetativos pronunciados, similares aos da tioridazina, não mostrando definidas vantagens em relação à ela.

É bem absorvida por via oral, atingindo altas concentrações circulantes, com picos plasmáticos em 4h, mas estima-se, por estudos com animais, que as concentrações cerebrais seriam cerca de 20 a 30 vezes menores que as alcançadas com a flufenazina e com o haloperidol e, ainda, duas vezes menores que as obtidas com a tioridazina (269).

Hipotensão e boca seca são efeitos adversos comuns, especialmente nos idosos.

Por seu perfil sedativo e curta meia-vida, foi sugerido como medicação hipno-sedativa (01), e como tranqüilizante nas Aneuroses@ (152, 154), além de *Transtornos de Personalidade* (20), além de, obviamente, como antipsicótico (18, 172). Mostrou como a tioridazina, potencial utilidade nos esquizofrênicos refratários à clorpromazina e outros antipsicóticos tradicionais (197, 287).

Mais ainda do que a droga-mãe, a mesoridazina é substância potencialmente cardiotoxicidade. Grande cautela se impõe com idosos, não só pelo maior risco próprio da faixa etária para transtornos cardiovasculares, como também por atingirem concentrações 1.5 a 2 vezes maiores que indivíduos jovens. Recomenda-se cautela nas doses a partir da meia-idade (56), estando relativamente contra-indicada na presença de transtornos do ritmo cardíaco (56, 76, 194). Na literatura há registro de caso de superdosagem com níveis de até 16 *microgramas/ml* evoluindo rapidamente para o óbito por fibrilação ventricular refratária à cardioversão, antecedida por hipotensão, alargamento do complexo QRS e taquicardia ventricular (286). Há, também, um outro relatando arritmias graves culminando em parada cardíaca, em mulher jovem, após tentativa de suicídio com ingestão de 3.1 *gramas* (168).

Por esta razão, as associações com drogas potencialmente cardiotoxicas como lítio (232) ou antidepressivos tricíclicos ou, ainda, aquelas que causem elevação acentuada das concentrações da tioridazina e seus metabólitos por inibição do citocromo *P-450*, -como o fazem *ISRSs* como a fluoxetina (em até 13 vezes!), e, com menor intensidade, a fluvoxamina-, devem ser evitadas, ou cuidadosamente monitoradas. A associação com a sertralina, ao menos *in vivo*, ao contrário, reduziria suas concentrações (65), mostrando-se assim, diante da necessidade de utilização coadjuvante, opção mais segura de antidepressivo,

na ausência de dados equivalentes sobre o citalopram e a nefazodona.

A mesoridazina também foi relacionada, juntamente com a amitriptilina, clorpromazina, tioridazina e lítio, entre os medicamentos psicoativos mais envolvidos em ganho ponderal a médio prazo, possivelmente pelo bloqueio serotoninérgico (29).

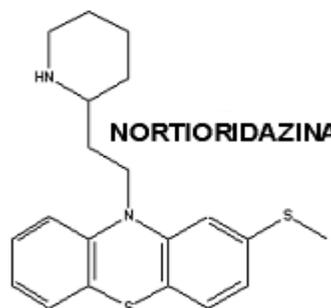
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

LIDANAR[®], LIDANOR[®] (Países Escandinavos). LIDANIL[®] (HOLANDA), SERENTIL[®] (USA)(*Boehringer Ingelheim*) - besilato de, comp 10mg. SERENTIL[®] (Canadá)(*Sandoz*) - besilato de, comp 10, 25 e 50mg.

NORTIORIDAZINA

(NORTHIORIDAZINE)



Fenotiazina, 10-(2-(2-piperidil)-etil)-2-metiltio-
ou:

10-(2-(2-Piperidil)-etil)-2-metiltiofenotiazina ou:
(TPD 6).

(CAS RN 10538-32-6).

FM: C₂₀-H₂₄-N₂-S₂

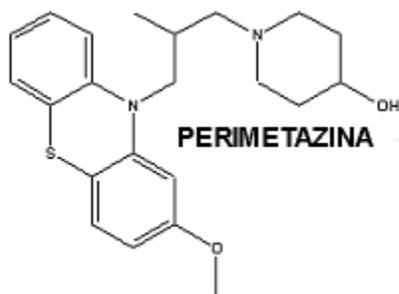
Um dos três principais metabólitos da tioridazina ao lado da mesoridazina e da sulforidazina (270).

Não consta ter sido licenciada ou desenvolvida farmacologicamente como antipsicótico, nem se dispõe de informações mais detalhadas sobre o comportamento farmacocinético ou perfil farmacodinâmico desta substância.

Não disponível comercialmente.

PERIMETAZINA

(PERIMETAZINE, PERIMETHAZINE)



1-(3-(2-Metóxfenotiazin-10-il)-2-metilpropil)-4-piperidinol

(1317 AN)

(CAS RN 13093-88-4)

FM: $C_{22}H_{28}N_2O_2S$

Fenotiazina piperidínica de síntese mais recente, foi introduzida na França como um novo neuroléptico no início da década de 70 (211, 289), mas não chegou a ser clinicamente desenvolvida na indicação.

Foi melhor investigada em animais, no Japão (123) quando pôde confirmar propriedades sedativas, miorelaxantes e hipotermizantes semelhantes às da clorpromazina. Sua ação relaxante sobre a musculatura lisa, porém, mostrou-se intensa e inespecífica com a confirmação adicional de propriedades anti-histamínicas, antiadrenérgicas e antisserotoninérgicas (186).

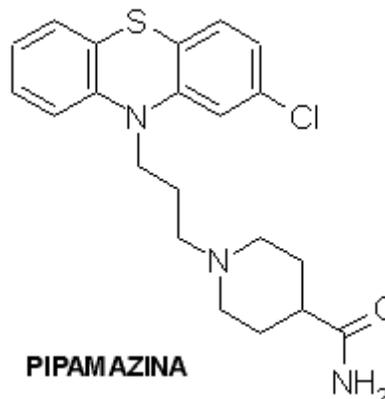
Provavelmente por seus potenciais efeitos adversos autonômicos e inexistência de comprovação de superioridade em eficácia e segurança sobre outros fenotiazínicos, não despertaria maior interesse da indústria.

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:
LEPTRYL® (França)

PIPAMAZINA

(PIPAMAZINE)



1-(3-(3-Clorofenotiazin-10-il)propil)-isonipecotamida ou:

10-(3-(4-Carbamoilpiperidino)propil)-2-clorofenotiazina ou:

Isonipecotamida, 1-(3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil)- ou:

1-[3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil]piperidino-4-carboxamida (cloridrato) ou:

10-[3-(4-carbamoilpiperidinol)propil]-2-clorofenotiazina (HCl) ou:

(SC-8016) (SC-9387).

(CAS RN 84-04-8)

FM: $C_{21}H_{24}ClN_3O_S$

É uma fenotiazina piperidínica com insignificantes propriedades neurolépticas, poucos efeitos extrapiramidais, potentes efeitos antieméticos e moderados efeitos hipotensores.

Foi introduzida ainda no ano de 1958 nos Estados Unidos como medicamento antiemético em apresentações oral e parenteral pela Searle (MORNIDINE®), mas acabou, mais tarde, sendo descontinuada (55).

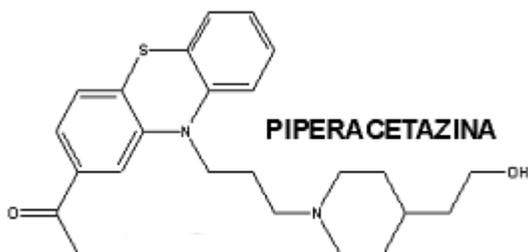
Há muito poucas informações técnicas disponíveis e apenas referências de passagem na literatura especializada.

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:
Antigo MORNIDINE® (Searle) (USA) – comps 5mg; amp 5mg/ml. (retirados) MOMETINE® NAUSIDOL® (Gremy-Longuet) (França) (retirado) NOMETINE®

PIPERACETAZINA

(PIPERACETAZINE)



Etanona, 1-(10-(3-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperidinil)propil)-10H-fenotiaz- in-2-il)- ou: 1-(10-(3-(4-(2-Hidroxietyl)-1-piperidinil)propil)-10H-fenotiaz- in-2-il)etanona ou:

Quetona, 10-(3-(4-(2-hidroxietyl)piperidino)propil)fenotiazin-2-il metil ou:

2-Acetil-10-(3-(4-(beta-hidroxietyl)piperidino)propil)fenotiaz- ina ou: 10-(3-(4-(2-Hidroxietyl)piperidino)propil)fenotiazin-2-il metil quetona ou:

(PC-1421)(SC 9794).

(CAS RN 3819-00-9)

FM: C₂₄-H₃₀-N₂-O₂-S

20 a 160mg (126); 40 a 100mg (251).

Antipsicótico com potência intermediária utilizado tanto no tratamento da fase aguda da Esquizofrenia (135, 147, 173), como na manutenção (08, 58, 93, 209). Seu emprego foi preconizado nos transtornos de comportamento de deficientes mentais leves institucionalizados (149). Em estudo duplo-cego, demonstrou ser tão eficaz quanto a tioridazina, com melhor tolerabilidade em pacientes geriátricos com lesão cerebral (101). Como muitos outros antipsicóticos de potência alta a intermediária, foi empregado como medicação tranquilizante ou coadjuvante aos antidepressivos, em pacientes “neuróticos” nos anos 60 e 70 (155), pelas propriedades “ativadoras” (92).

A piperacetazina também é empregada em medicina veterinária para controle do comportamento animal em pequenas intervenções ou para permitir seu adequado transporte (165, 243).

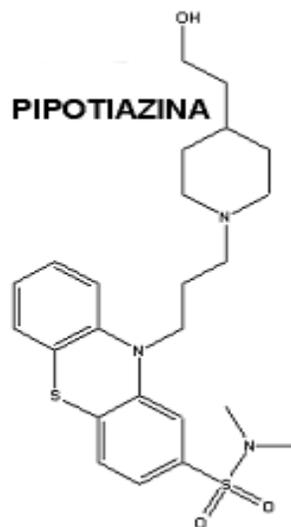
Já foi responsabilizada por *Discinesia Tardia*, mesmo em doses baixas (75), anemia aplástica fatal (298), transtornos da ejaculação (127), e incontinência urinária (161).

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior: ETHAN[®], PSYMOD[®], QUIDE[®].

PIPOTIAZINA

(PIPOTHAZINE)



10H-Fenotiazina-2-sulfonamida, 10-(3-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperidinil)propil)-N,N-dimetil- ou:

10-[3-4-(2-hidroxietyl)-1-piperidinil]-propil]-N,N-dimetil-10H-fenotiazina-2-sulfonamida palmitato undecilenato ou:

(19.366 R.P.) (19.552 R.P., palmítico) (19.551 R.P., undecilênico).

(CAS RN 39860-99-6)

FM: C₂₄-H₃₃-N₃-O₃-S₂

DD: 10 a 20mg VO (Via Oral) e 100mg/mês IM (Via Intramuscular)(média de 3,33 mg/dia).

10 a 40mg/dia VO; 25 a 250mg/mês IM (palmitato) e 100mg/quinzena IM (undecilenato) (26).

A pipotiazina parece ocasionar menos efeitos extrapiramidais e sedação que a flufenazina, com uma ação anticolinérgica equivalente. A hipotensão inicial e os demais efeitos cardiovasculares, porém, aproximam-na da clorpromazina (23).

Teria comprovado por estudos laboratoriais com animais de experimentação, em doses baixas ou moderadas, insuficientes para um pleno bloqueio dopaminérgico pós-sináptico, ações estimulantes comportamentais, do mesmo modo que pimozida, sulpirida e amisulpirida, e contrariamente à flufenazina, metoclopramida, haloperidol, tioperazina e clorpromazina (52). Isto coincide com as observações clínicas impressionistas de *Auforia* em esquizofrênicos acompanhando a melhora com o emprego da pipotiazina (244), assim como a significativas reduções nos escores do fator *Anergia* na BPRS

e nos escores da *SANS*, nos ensaios clínicos utilizando estas escalas de avaliação (203). A pipotiazina foi relacionada pelos autores da escola francesa entre os neurolépticos Adesinibidores@ ao lado da flufenazina e da trifluperazina além de outros compostos como trifluperidol, risperidona, sulpirida, amissulprida, pimozida, tiotixeno, flupentixol e clozapina (125, 284).

A apresentação oral é bem absorvida, atingindo pico plasmático em 1 a 2 horas, com grande variação interindividual, sendo a meia-vida média de eliminação de 11.2 horas e os efeitos corticais máximos observados somente de 24 a 36 horas após a ingestão de dose única de 25mg (70). Estudo duplo-cego comparativo controlado com placebo e haloperidol, realizado no Brasil no início dos anos 80 por *Bechelli* e equipe, envolvendo pacientes esquizofrênicos agudos, constatou eficácia e tolerabilidade equivalente entre as duas substâncias, com doses médias de pipotiazina, situando-se pouco abaixo do dobro das de haloperidol em miligramas (24).

Contudo, os primeiros ensaios clínicos das preparações de depósito, remontam à década de 70 no exterior, tanto na forma *palmitato* (73, 146), como *undecilenato* (02, 109), e envolveu tanto pacientes psicóticos hospitalizados (96, 224, 234), quanto atendidos em unidades de emergência (83). Em estudo duplo-cego controlado comparativo com *decanoato de flupentixol* envolvendo o controle de pacientes psicóticos por até 12 meses, o *palmitato de pipotiazina* mostrou superioridade estatisticamente significativa nos escores da *BPRS* ao final do estudo, com tolerabilidade semelhante (269). Em que pese ter demonstrado esta eficácia, como os demais preparados *dépôt*, não parece constituir a melhor escolha nos pacientes agudos, pela demora de no mínimo 3 a 4 dias para que sejam obtidos os primeiros efeitos clínicos (94). Estudos farmacocinéticos demonstram que a administração intramuscular do *palmitato de pipotiazina* somente gera concentrações terapêuticas a partir do 31 dia, com picos plasmáticos (1.7+/-0.9 ng/ml) sendo obtidos durante a 2ª semana e estabilização (*steady-state*) ao redor do 21 mês (99).

Muito embora o palmitato de pipotiazina seja considerado o preparado *dépôt* com menor frequência de efeitos extrapiramidais (40), *Síndrome Neuroléptica Maligna* já foi registrada pela literatura (130) e pelo menos um caso frustrado em associação com droperidol (217). Há um terceiro caso registrado de transtorno motor duradouro (122). Um quarto registro, envolvendo a ocorrência de *Catonia Medicamentosa*, foi

feito para um paciente de 90 anos após a aplicação do palmitato de pipotiazina (182).

Encontra-se disponível em alguns países europeus, preparados de depósitos também na forma do sal undecilinato, para injeções quinzenais (em média 100 a 200mg/mês). No Brasil, até há pouco, o palmitato se constituía na única opção de preparado *dépôt* para uso mensal, já que nunca lograram alcançar comercialização no país o decanoato de flufenazina ou o decanoato de flupentixol, tão populares na Europa, só mais recentemente vindo a ser disponibilizado o decanoato de haloperidol. Na atualidade, também encontra-se disponível o decanoato de zuclopentixol (v. *Tioxantênicos*), aguardando-se para breve a introdução do primeiro preparado de depósito com atípico (v. *risperidona no Cap. XV. Benzisotiazóis*).

No Brasil:

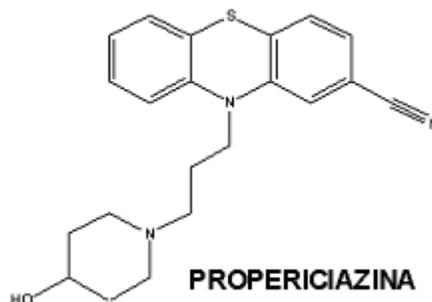
PIPORTIL® (*Rhodia Farma*)(Brasil) - comp de 10mg; estojo c/ 20. PIPORTIL L4® (*Rhodia Farma*)(Brasil) - palmitato de; amps de 1ml (25mg) e de 4ml (100mg); estojos com 3 e 1, respectivamente. *Rhodia Farma Ltda.* Av. das Nações Unidas 22428 (04795916) SÃO PAULO (011) 546-6822 (011) 523-6391.

No Exterior:

PIPORTIL® (Reino Unido) PIPORTIL® (França) - pipotiazina base, comp 10mg; sol inj 5mg/ml amp 2ml para uso IM diário de 1 a 2 amp; sol oral (gotas) 40mg/ml. PIPORTIL L4® (França)(Reino Unido) - palmitato de pipotiazina, amp de 1 e 4 ml, c/ 25 e 100mg para uso IM de 4 em 4 semanas. PIPORTIL M2® (França) - undecilenato pipotiazina, amp de 1 e 4 ml, c/ 25 e 100mg.

PROPERICIAZINA

(*PERICIAZINA, PERICYAZINE, PIPEROXYANOMAZINE*)



10-[3-(4-hidróxi-1-piperidil)-propil]-2-ciano-

fenotiazina ou:
 10-(3-(4-Hidroxipiperidino)propil)fenotiazina-2-carbonitrilo ou:
 Fenotiazina-2-carbonitrilo, 10-(3-(4-hidroxipiperidino)propil)- ou:
 Ciano-3 ((hidróxi-4 piperidil-1)-3 propil)-10 fenotiazina [França] ou:
 2-Ciano-10-(3-(4-hidroxipiperidino)propil)fenotiazina ou:
 2-Ciano-10-(3-(4-hidróxi-1-piperidil)propil)fenotiazina ou:
 4-Piperidinol, 1-(3-(2-ciano-10-fenotiazinil)propil)- ou:
 (8909 RP) (6909 RP) (RP 8908) (Bayer 1409) (F.I. 6145) (IC 6002) (SKF 20,716)(WH 7508).
 (CAS RN 2622-26-6)
 FM: C₂₁-H₂₃-N₃-O-S
 DD: 15 a 75mg (60); 30 a 80mg (26); 7,5 a 90mg (251); 5 a 200mg
 (www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm).

Antipsicótico de média potência, tem padrão de efeitos adversos similar ao da tioridazina, isto é, com marcantes efeitos sedativos, hipotensores e anticolinérgicos, além da forte afinidade pelos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂ (131).

Empregada na Esquizofrenia desde os anos 60 na Europa (74, 97, 226), também foi aproveitada em associações com clomipramina em altas doses (até 150mg/dia vs 300mg/dia, respectivamente) no tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (26). No exterior e no Brasil, embora sem grande embasamento experimental para esta especificidade terapêutica, consagrou-se no tratamento de distúrbios dos impulsos e do comportamento em crianças e adolescentes (04, 77, 86, 88, 129, 188, 212, 229, 244).

Como seu emprego em crianças não deva constituir-se em prática generalizada nesta faixa etária recomendam-se doses que não ultrapassem 1mg por ano de idade/dia.

Foi também empregado no controle do prurido primário de origem psicogênica (34), no Transtorno dos "tics" (177), como medicação pré-anestésica (205, 206), e em estados de agitação psicomotora pós-traumatismo craniano (230).

No Brasil:

NEULEPTIL® (Rhodia Farma)(Brasil) - comps de 10mg; cxs c/ 20; solução oral frasco com 1mg/gota c/ 20ml. NEULEPTIL GOTAS PEDIÁTRICO® (Rhodia Farma)(Brasil) - frasco de sol. oral de 0.25mg/gota c/ 20ml. Rhodia

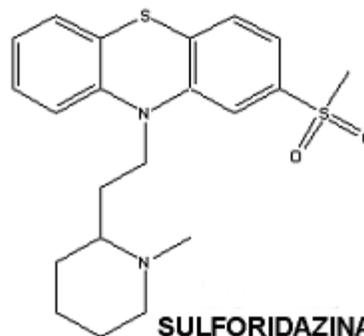
Farma Ltda. Av. das Nações Unidas 22428 (04795916) São Paulo (011) 546-6822 (011) 523-6391.

No Exterior:

NEMACTIL®, NEULACTIL®, NEULACTIL® (Reino Unido), NEULEPTIL® (França) - cáps 10mg; comp 25mg; sol inj 10mg/ml; sol oral 40mg/ml frs 30 e 125ml.

SULFORIDAZINA

(SULPHORIDAZINE, SOLFORIDAZINA)



10-(2-(1-Metil-2-piperidil)etil)-2-metilsulfonilfenotiazina ou:
 Fenotiazina, 10-(2-(1-metil-2-piperidil)etil)-2-metilsulfonil- ou:
 10-(2-(1-Metil-2-piperidil)etil)-2-metilsulfonilfenotiazina ou:
 (TPN-12).
 (CAS RN 14759-06-9)
 FM: C₂₁-H₂₆-N₂-O₂-S₂

Constitui o metabólito sulfona da tioridazina (106). Esta substância chegou a ser testada em ensaios clínicos europeus dos anos 70 como antipsicótico (236), mas não alcançaria pleno desenvolvimento por apresentar nítida desvantagem extrapiramidal em relação à droga-mãe. Do mesmo modo que a mesoridazina, o outro metabólito ativo da tioridazina, mostrou, *in vitro*, maior potência sobre os receptores dopaminérgicos e alfadrenérgicos que ela, com menor afinidade apenas pelos muscarínicos (43, 192, 193). É bloqueador dopaminérgico ainda mais potente que a mesoridazina. De forma significativa, foi encontrada em concentrações anormalmente elevadas em pacientes tratados com tioridazina que desenvolveram *Discinesia Tardia* (128).

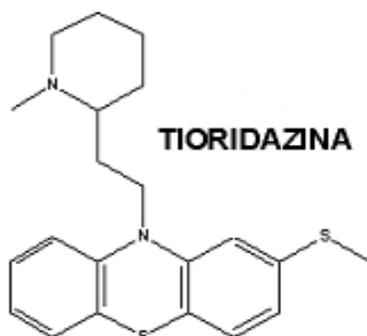
Como a tioridazina e a mesoridazina, a sulforidazina também tem suas concentrações

plasmáticas elevadas pelo propranolol (105), e por alguns antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (particularmente fluoxetina e, em grau um pouco menor, a fluvoxamina) (53, 65), mas reduzidas pela carbamazepina (64), potente indutor enzimático.

Não disponível comercialmente.

TIORIDAZINA

(THIORIDAZINE)



10-[2-(1-metil-2-piperidil)etil]-2-metiltiofenotiazina ou:

10H-Fenotiazina, 10-(2-(1-metil-2-piperidinil)etil)-2-(metilthio)-ou:

Fenotiazina, 10-((1-metil-2-piperidil)etil)-2-(metilthio)-ou:

2-Metilmercapto-10-(2-(N-metil-2-piperidil)etil)fenotiazina ou:

3-Metilmercapto-N-(2'-(N-metil-2-piperidil)etil)fenotiazina ou:

10-(2-(1-Metil-2-piperidil)etil)-2-(metilthio)fenotiazina ou:

Fenotiazina, 10-(2-(1-metil-2-piperidil)etil)-2-(metilthio)-ou:

(TP-21)(HSDB 3189)(A13-51923).

(CAS RN 50-52-2)

FM: C₂₁-H₂₆-N₂-S₂

DD: 50 a 800mg (57); 100 a 500mg (251); 100 a 800mg (204); 75 a 300mg (26); 200 a 600mg (169); 300 a 1200mg (60); 150 a 800mg (133); 75 a 500mg (163); 200 a 800mg

(www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm).

Níveis Terapêuticos (NT): 1 a 1.5ng/mL (169).

Introduzida no início da década de 60, nos anos 70 era, na Europa, o neuroléptico mais empregado do grupo das fenotiazinas piperidínicas conforme nos asseguram *Benkert & Hippius* (26). Antes da difusão dos atípicos de segunda geração, gozava de ampla prescrição no Canadá e nos Estados Unidos onde se manteve como o 3º antipsicótico mais prescrito de 1976 a

1985, somente superado pela clorpromazina (com tendência de baixa) e pelo haloperidol (em alta), segundo o levantamento de *Wysowski & Baun* (296). Embora aprovado e com ampla aceitação nos Estados Unidos desde o ano de 1959, em julho de 2000, a *Food and Drug Administration* impôs a *Novartis Pharmaceuticals*, a inclusão no rótulo, de uma advertência aos médicos de que o produto só deveria ser usado em caso de refratariedade ou efeitos adversos intoleráveis aos antipsicóticos de primeira linha, por comprovada ação dose-dependente sobre a repolarização ventricular (alargamento do intervalo QTc), com risco de indução de arritmias ventriculares graves, condição frequentemente fatal. Em países árabes no início dos anos 90, ainda era o antipsicótico mais administrado em enfermarias de crônicos (81). No Brasil, embora tendo sido ensaiada na clínica logo após sua introdução (22, 202), nunca gozou da popularidade que sempre desfrutou na América do Norte, disputando espaço entre as fenotiazinas piperidínicas com a propericiazina e, mais recentemente, com pipotiazina.

Antipsicótico de baixa potência como a clorpromazina, com fracas ações extrapiramidais e antieméticas e acentuada ação anticolinérgica, talvez um pouco maior que a daquela, sobre a qual, aliás, teria evidenciado alguma superioridade no tratamento de pacientes esquizofrênicos refratários (287).

Além do potente bloqueio muscarínico -a mais forte afinidade muscarínica geral, não-seletiva, entre os cinco subtipos destes receptores dentre os neurolépticos (33)- de bloqueio dopaminérgico D₁ e D₂, e do acentuado bloqueio alfa₁-adrenérgico e H₁-histaminérgico (117), com virtual ausência de bloqueio H₂ (06), apresentou-se nos estudos farmacodinâmicos como um potente bloqueador serotoninérgico (5Ht_{2A}) (245), do mesmo modo aliás, que diversos atípicos como a clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina e iloperidona e, como estes, aumentando o "turn-over" de histamina no cérebro (181). Ressalte-se que bloqueio serotoninérgico relevante não é exclusividade da tioridazina entre os antipsicóticos tradicionais, tanto em nível de 5Ht_{2A} quanto de 5Ht_{2C}, onde também atuam comprovadamente, a clorpromazina (mais intensamente aliás que a tioridazina, nos dois subtipos de receptores), a flufenazina e o haloperidol (48, 228). A questão estaria mais num melhor balanceamento entre os bloqueios dopaminérgicos e serotoninérgicos (Razão D₂/5Ht_{2A}) do que no valor absoluto de bloqueio 5Ht₂, conforme a proposta de *Meltzer*, como veremos em capítulos subseqüentes.

Outra verificação interessante é que a tioridazina -assim como vários atípicos ou tradicionais com perfil atípico, como a clozapina, a remoxiprida, a racloprida, a sulpirida e isômeros da carbidina - aumenta a liberação de dopamina no *striatum*, *in vitro*, efeito não observado com haloperidol, trifluoperazina e outras benzamidas sem ação antipsicótica em primeiro plano como a tiaprida e a metoclopramida (91).

Por seu perfil de efeitos adversos extrapiramidais menos intensos, era o preferido entre os antipsicóticos tradicionais, antes do surgimento dos atípicos, na retomada do tratamento em pacientes que tivessem apresentado *Síndrome Neuroléptica Maligna* com outros antipsicóticos (183, 281), mas nem sempre com sucesso (257).

Foi um dos primeiros antipsicóticos a ser denominado de “atípico” por investigadores da pesquisa neuropsicofarmacológica, por sua incapacidade em induzir catalepsia nos animais de experimentação (de modo semelhante à sulpirida, clozapina e em parte, loxapina). Ainda hoje é classificado por clínicos e investigadores, entre os “antipsicóticos mais ou menos atípicos” pelo fraco bloqueio dopaminérgico estriatal e com menor indução de hipersensibilidade dopaminérgica, nesta (139, 238, 246) e em outras áreas do *SNC* (111), ao contrário dos antipsicóticos típicos convencionais. Ainda assim, seu uso continuado faz elevar as taxas de prolactina como qualquer neuroléptico e mesmo, sem posterior declínio pelo desenvolvimento gradual de tolerância ao bloqueio D_2 túbero-infundibular como se vê, por exemplo, com o haloperidol (213, 221).

A tioridazina é rápida e completamente absorvida por via oral, atingindo picos plasmáticos em 2 a 4 h. Sua biodisponibilidade sistêmica média é de 60%, com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (95%). É metabolizada no fígado e dois dos principais metabólitos (mesoridazina, sulforidazina) são farmacologicamente ativos com propriedades de bloqueio alfadrenérgico e dopaminérgico, pré e pós-sináptico, superiores às da droga-mãe (43, 136, 192, 193). É difícil estabelecer uma consistente correlação entre as concentrações plasmáticas da droga-mãe e o efeito terapêutico e assim estas mensurações carecem de utilidade clínico-terapêutica (63). Sua excreção se dá majoritariamente através das fezes (50%) mas também por via renal (um pouco menos de 4% como substância não-modificada e cerca de 30% sob a forma de metabólitos). Tem meia-vida de eliminação de 10h. Atravessa a barreira placentária e é, também, excretada no leite

materno.

Em doses baixas teria ação antidepressiva auxiliar, mas útil, apenas, nos pacientes esquizofrênicos com sintomas afetivos secundários (69, 78). Estudo aberto sugeriu alguma utilidade no *Transtorno “borderline” de Personalidade* (277), sendo também proposta, em baixas doses e como medicação coadjuvante, no tratamento da inquietude e heteroagressividade de crianças com hiperatividade (35). Tem sido empregada no tratamento da *Síndrome De Abstinência* e na fase de manutenção da *Dependência de Opiáceos* (184, 256). A literatura registra emprego com êxito, inclusive, na *Dependência* do propoxifeno (um analgésico narcótico, estruturalmente relacionado a metadona, não disponibilizado no Brasil) (233). Também se utiliza no manejo e prevenção das agudizações psicóticas da hiperatividade colinérgica ocasionada pela suspensão abrupta da clozapina (264). A própria retirada da tioridazina ocasionaria reações de abstinência mas, com sintomas ligados à hiperatividade adrenérgica, contornável pela administração de clonidina, um agonista/antagonista alfadrenérgico útil na hipertensão e na enxaqueca (259).

Como já demonstrado para outras fenotiazinas, possui propriedades citotóxicas (com aplicação potencial como coadjuvante na quimioterapia do câncer e, provavelmente, responsável pelas alterações enzimáticas hepáticas, agranulocitose e efeitos miocardiotoxicos) (32, 120, 185, 198, 267).

Possui, bem demonstradas, ações bactericida e antiprotzoária (07, 210, 215), além de propriedades fotoprotetoras (em baixas doses) e fototóxicas (faixas mais altas) (28, 164, 225, 268).

Por sua melhor tolerabilidade extrapiramidal, tem sido preconizada para pacientes idosos (218, 240). Contudo, o risco de hipotensão ortostática e transtornos cardiovasculares (61, 137), além da sedação com risco de quedas e fraturas (160) e da forte ação anticolinérgica com agravamento do déficit cognitivo (80, 179, 214) e efeitos adversos autonômicos e, finalmente, hipotermia por falência dos mecanismos da termo-regulação (143), todos muito temidos nesta população, tornam-se fatores limitantes a seu uso (37, 271), ou cautela nas doses (222). O bloqueio dos receptores muscarínicos determina nos idosos, com frequência, retenção urinária (pela hipertrofia prostática), aumento da pressão intraocular (podendo desencadear crises glaucomatosas) e constipação intestinal (induzindo formação de

fecalomas) (178). Um de nossos pacientes, um deficiente mental já na meia idade, e com sinais de encefalopatia crônica não-progressiva, apresentou íleo paralítico grave com doses medianas, felizmente contornado com amplo suporte clínico em hospital geral após imediata suspensão do medicamento. Entretanto, ensaios comparativos controlados envolvendo pacientes idosos revelaram vantagens em termos de tolerabilidade, com eficácia equivalente ao clormetiazol (12, 171).

Não obstante mostrar efeitos extrapiramidais mais brandos, já foi responsabilizada por rabdomiólise (187) e hipertermia maligna (108, 124). Esteve também implicada em *Síndrome Neuroléptica Maligna*, não somente em associação com flufenazina (170, 278), em adulto, como isoladamente, em criança (195), pacientes com septicemia (276) e *Transtorno Afetivo Bipolar* (283). Também foram descritas reações distônicas agudas (84), córeo-atetose (51), distonia tardia (100), *Discinesia Tardia* (113), *Síndrome de Meige* (blefaroespasmo com distonia oro-mandibular) (294) e sintomas da *Síndrome de Gilles de La Tourette* (150), mesmo em doses baixas e em tratamentos breves. Em levantamento publicado em 1990, foi a terceira droga responsabilizada por desordens motoras iatrogênicas entre 125 pacientes encaminhados a uma clínica especializada em *Houston*, no Texas, respondendo por 27% dos casos, superando a clorpromazina (20%) e só sendo superada pelo haloperidol (37%) e pela associação amitriptilina/perfenazina (30%) (176). Também foi relacionada entre antipsicóticos com risco relevante no desencadeamento de convulsões (196).

A cardiotoxicidade não demorou a ser constatada (14, 17, 41, 89, 98, 121, 153, 231, 241) e, como acontece com outras fenotiazinas dotadas de forte ação de bloqueio α_1 -adrenérgico (α_{1A} e α_{1B}), a hipotensão freqüente no início do tratamento (148), não deve ser tratada com epinefrina pois pode ser agravada.

Alterações do eletrocardiograma (lentificação na repolarização com aumento do intervalo QTc , achatamento da onda T e surgimento de uma onda U) em pacientes jovens e hígidos costumam ser benignas, dose-dependentes ou ocorrerem apenas na vigência de hipocalcemia, mas também podem se manifestar como alterações de maior gravidade (199). Foram relatados óbitos súbitos e inexplicados atribuídos a arritmias ou parada cardíaca (102, 158), ainda que alguns tenham ocorrido em pacientes com lesão orgânico-cerebral e/ou convulsões. A

mesoridazina, seu metabólito, parece ser o maior responsável pela miocardiotoxicidade da tioridazina (110, 114) e suas concentrações costumam estar mais elevadas em alcoólatras (13). Este fato poderia explicar por que estes pacientes desde sempre se constituíram em grupo de maior risco (191, 272). Deve também ser evitada a co-administração de substâncias arritmogênicas durante o tratamento com tioridazina (56). Esta atividade arritmogênica da tioridazina pode dever-se a seu generalizado bloqueio colinérgico muscarínico, que incluiria, entre outros, os receptores M_2 situados no coração, propriedade ausente, por exemplo, na clozapina que demonstra afinidade pelos receptores colinérgicos M_1 (situados no cérebro), mas de quem aliás mais se aproxima, em perfil clínico entre as fenotiazinas, pela menor propensão a efeitos motores extrapiramidais (189). Um recente levantamento das necropsias por morte súbita na Finlândia num período de 3 anos encontrou 18 homens e 31 mulheres com média de idade respectivamente de 40 e 44 anos, que estavam em uso de antidepressivos e/ou antipsicóticos e a tioridazina estava presente em mais da metade dos casos (174).

É recomendável, especialmente nos tratamentos prolongados, a realização regular de hemograma e provas de função hepática. Nos pacientes idosos ou de meia-idade é aconselhável uma prévia avaliação cardiovascular com eletrocardiograma (118). Casos de retinite pigmentar foram observados com altas doses, freqüentemente acima do limite recomendável de 800mg diários, mas também há registros de retinopatia em doses mais baixas (45, 46, 67, 112, 138, 142, 151, 175, 190, 207, 219). Também registrou-se opacificação do cristalino (107).

É o antipsicótico convencional que mais determina ganho de peso, só sendo superado neste efeito pelos antipsicóticos atípicos clozapina e olanzapina (05, 29, 265).

Costuma causar sensação de fadiga, transtornos da acomodação visual, boca seca, com casos extremos de parotidite medicamentosa (279). Efeitos adversos mais perturbadores incluem: agranulocitose e trombocitopenia (86, 200, 227, 254, 280, 282, 293), incontinência (09, 62, 220), retardo da ejaculação e ejaculação retrógrada (03, 103, 258), priapismo (16, 253, 285), redução da libido, ginecomastia, impotência no homem e amenorréia com galactorréia na mulher (39), anorgasmia feminina (248, 249, 250), hiponatremia por inadequada secreção do hormônio antidiurético (10, 11, 36), colestase e hepatotoxicidade (19, 21, 132, 145, 216, 272),

megacólon e íleo-adinâmico (223, 291) e anasarca (166). A prevalência geral de disfunção sexual masculina pode chegar a 60% de pacientes em tratamento com a tioridazina (141).

Pela sua alta taxa de ligação protéica tem alto potencial para interações medicamentosas e conforme estudos farmacocinéticos em roedores, interfere com as enzimas do citocromo *P450* (*CYP*), reduzindo seu conteúdo total, além de inibir a *CYP2C11*, *CYP2E1* e *CYP3A*, diferentemente da *CPZ* que induz *CYP2B* e *CYP3A* sem aumentar o conteúdo total (275).

A maioria dos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina agem como inibidores enzimáticos elevando as concentração de diversas substâncias. A fluoxetina, potente inibidor enzimático da *CYP2D6* pode elevar as concentrações de tioridazina e metabólitos em até 13 vezes, enquanto que o citalopram não parece alterá-las (273) e a sertralina, ao contrário, tende a reduzi-las discretamente (65). Constituem-se, assim, esses dois *ISRS*, nas melhores opções diante da necessidade de associação. A fluvoxamina aumenta em cerca de 3 vezes as concentrações, provavelmente via inibição de *CYP2C19* e/ou *CYP1A2* (53). Além dessas interações metabólicas por via enzimática, a tioridazina e os antidepressivos (tanto *ISRS* quanto tricíclicos), inibem-se reciprocamente em sua absorção tissular pelos lisossomas sendo conseqüentemente reduzidas as quantidades de tioridazina nos órgãos para os quais apresenta lisossomotropismo (cérebro, fígado, pulmões, rins e músculos) com maiores concentrações sendo atingidas no tecido adiposo e coração, ocasionando menos eficácia e maiores riscos de efeitos cardiovasculares (66), especialmente tratando-se de antidepressivos tricíclicos, drogas potencialmente também miocardiotoxicas (115, 159, 195). Não obstante isto tudo, já se destacou a obtenção de uma resposta terapêutica mais rápida à desipramina quando se acrescenta a tioridazina ao esquema antidepressivo (27).

A tioridazina é também por sua vez, nos seres humanos, um potente inibidor da *CYP2D6*, enzima pela qual é metabolizada (31, 68) sendo cerca de 5 vezes mais potente que a clorpromazina, 20 vezes mais que a risperidona e quase 40 vezes mais que a clozapina (252). Já se comprovou que sua administração aumenta as concentrações da trazodona e de seu metabólito ativo *m-clorofenilpiperazina* respectivamente, em 30% e 50% (297). A administração simultânea de carbamazepina pode reduzir as concentrações de tioridazina e metabólitos por indução do metabolismo enzimático hepático com

repercussão clínico-terapêutica e necessidade de ajustes nas doses do antipsicótico (64). A administração de tioridazina a pacientes em uso de fenitoína não parece determinar modificações importantes das concentrações do anticonvulsivante (237) mas mostrou reduzir as concentrações de fenobarbital (95) e ter suas próprias concentrações por ele reduzidas (82). Contrariamente, a administração de ácido valpróico aumenta as concentrações de tioridazina. A literatura tem registrado relatos da utilidade da associação em esquizofrênicos terapêuticamente refratários (180, 292). Do mesmo modo, agiriam o propranolol e o pindolol, isto é, elevando as concentrações de tioridazina e tendo as suas próprias também moderadamente aumentadas, aliás, como também ocorre na interação destes betabloqueadores com a clorpromazina (104, 167, 255). Finalmente, neurotoxicidade foi freqüentemente descrita na associação com lítio (15, 50, 260, 261, 262, 263).

Nas superdosagens, como os efeitos antieméticos são fracos, a provocação de vômitos por estimulação mecânica da oro-faringe poderá ser obtida com facilidade, sendo neste caso procedimento útil, ao contrário do que ocorre com as outras fenotiazinas. Deve, porém, ser empregada apenas com o paciente ainda plenamente lúcido. Também pode se lançar mão de lavagem gástrica e quando houver preservação dos reflexos da faringe e da laringe, administração de carvão ativado dentro das 4 primeiras horas após a ingestão. No paciente comatoso a lavagem só poderá ser feita após intubação endotraqueal para prevenir o risco de aspiração de lavado gástrico e suas graves complicações pulmonares. O paciente deve ser mantido em ventilação mecânica assistida e hidratação endovenosa com correção de eventual desequilíbrio hidroeletrólítico. A diurese deve ser forçada pela administração de solução salina parenteral (alcalinização) e manitol. Como ocorre com outras fenotiazinas, tanto a diálise peritoneal quanto a hemodiálise são ineficazes em função das altas taxas de ligação às proteínas do plasma. Nas ingestões acima de 2 gramas, especial atenção deve ser dada à função cardíaca com monitoramento permanente prolongado (38, 42, 76, 90, 119, 208, 242) e, quando necessário, na presença de arritmia ventricular maligna ou fibrilação ventricular, medidas heróicas como cardioversão além de marca-passo transitório (estimulação atrial) não devem ser proteladas, já que a arritmia ventricular costuma se mostrar refratária à lidocaína. Na impossibilidade de estimulação atrial imediata, a utilização do

isoproterenol, um agonista betadrenérgico demonstrou ser uma medida emergencial alternativa (134) mas, no presente, não está comercialmente disponível no Brasil. Como em altas doses a tioridazina apresenta bloqueio betadrenérgico e bloqueio dos canais de cálcio, o verapamil e betabloqueadores estarão contraindicados (157). Para o controle dos efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais devem ser administradas a neostigmina ou fisostigmina (no Brasil, somente disponível em associação para uso oral) (25, 239). Casos graves costumam evoluir para colapso vascular periférico com edema pulmonar e insuficiência renal.

No Brasil:

MELLERIL[®] (Brasil)(Novartis) - Clor. de; drgs de 10, 25, 50, 100 e 200mg (retard); embs. c/ 20. Solução oral de 30mg/ml c/ 50ml. Novartis Biociências S.A. Av. Prof. Vicente Rao 90 (04706900) São Paulo (011) 532-7122 (011) 532-7942.

No Exterior:

MALLOROL[®], MALLORYL[®], MELERIL[®], MELLARIL[®] (Canadá) (USA) (Sandoz) - comp 10, 15, 25, 50, 100, 150 e 200mg. MELLARIL-S[®], MELLERETTE[®], MELLERETTEN[®], MELLERIL[®] (Reino Unido), SONAPAX[®], MELLERIL[®] (França) - Clor., comp 10, 50 e 100mg; sol oral 40mg/ml, frs c.gotas c/ 30 e 50ml; sol inj 2mg/ml, amp c/ 5ml (10mg). THIORIDAZIN[®].

Referências Bibliográficas (Fenotiazinas Piperidínicas)

01. Adam K, Allen S, Carruthers-Jones I, Oswald I, Spence M. Mesoridazine and human sleep. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3(1):157-63.
02. Ahlfors UG, Katila O. Clinical evaluation of a new dépot neuroleptic. A pilot study with pipotiazine undecylenate (19.551 R.P.). *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1973; 241:43-9.
03. Aizenberg D, Shiloh R, Zemishlany Z, Weizman A. Low-dose imipramine for thioridazine-induced male orgasmic disorder. *J Sex Marital Ther* 1996; 22(3):225-9.
04. Alapin B, Stanczak T. Neuleptil (propericiazine)--an correcting drug in behavior disorders. Preliminary report. *Neurol Neurochir Psychiatr Pol* 1966; 16(10):1167-71.
05. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11):1686-96.
06. Alvarez FJ, Galindo A, Velasco A. Effect of psychotropic drugs on histamine H2-receptors in rat isolated uterus. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*; 14(6):431-5.
07. Amaral L, Kristiansen JE, Abebe LS, Millett W. Inhibition

of the respiration of multi-drug resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by thioridazine: potential use for initial therapy of freshly diagnosed tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38(6):1049-53.

08. Amin MM, Brahm E, Ban TA, Lehmann HE. An uncontrolled clinical study with piperacetazine in the maintenance treatment of chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1977; 13(3):10-1.
09. Ananth JV, Ban TA, Lehmann HE. Urinary incontinence associated with thioridazine administration. *Can Med Assoc J* 1971; 104(4):326 passim.
10. Ananth J, Lin KM. SLADH: a serious side effect of psychotropic drugs. *Int J Psychiatry Med* 1986-87; 16(4):401-7.
11. Assal F, Chauchot F. Hyponatremia of therapeutic origin. Apropos of a case. *Encephale* 1994; 20(5):527-9.
12. Ather SA, Shaw SH, Stoker MJ. A comparison of chlormethiazole and thioridazine in agitated confusional states of the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1986; 329:81-91.
13. Axelsson R, Martensson E, Alling C. Serum concentration and protein binding of thioridazine and its metabolites in patients with chronic alcoholism. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23(4):359-63.
14. Backman H, Elosuo R. The effect of neuroleptics on electrocardiograms. *Acta Med Scand* 1968; 183(6):543-7.
15. Bailine SH, Dofit M. Neurotoxicity induced by combined lithium-thioridazine treatment. *Biol Psychiatry* 1986; 21(8-9):834-7.
16. Balon R, Berchou R, Han H. Priapism associated with thiothixene, chlorpromazine, and thioridazine. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(5):216.
17. Ban TA, St Jean A. Electrocardiographic changes induced by phenothiazine drugs. *Am Heart J* 1965; 70(4):575-6.
18. Bankier RG, Mathewson FA. A clinical study of mesoridazine and chlorpromazine in relapsed schizophrenic patients. *Dis Nerv Syst* 1972; 33(8):529-34.
19. Barancik M, Brandborg LL, Albion MJ. Thioridazine-induced cholestasis. *JAMA* 1967; 200(1):69-70.
20. Barnes RJ. Mesoridazine (Serentil) in personality disorders--a controlled trial in adolescent patients. *Dis Nerv Syst* 1977; 38(4):258-64.
21. Barone P, Carrozza G, Inferrera C, Tigano F. Ball-like edema of the sinusoidal pole of human hepatocytes. Jaundice during treatment with thioridazine. *Arch De Vecchi Anat Patol* 1965; 46(2):451-63.
22. Bastos F de O, Cesarino AC, Carvalho HM de, Martins C. A tioridazina no tratamento das desordens mentais. Ensaio terapêutico. *Hospital (Rio de Janeiro)* 1966; 70(3):679-90.
23. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory* 1999. Mark Allen, Snow Hill, 1999.
24. Bechelli LP, Ruffino-Netto A, Hetem G. A double-blind controlled trial of pipotiazine, haloperidol and placebo in recently-hospitalized acute schizophrenic patients. *Braz J Med Biol Res* 1983; 16(4):305-11.
25. Beilin B, Vatahsky E, Weinstock M. Physostigmine as an antidote for poisoning by combination of thioridazine and trihexyphenidyl. *Br J Clin Pract* 1985; 39(10):400-1.
26. Benkert O & Hippus H. *Farmacoterapia Psiquiátrica*. Trad Esp 3 ed alemã, EUNSA, Pamplona, 1981.
27. Bennett JA, Hirschowitz J, Zemlan F, Thurman DN, Garver DL. Combined thioridazine and desipramine: early antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl)* 1984; 82(3):263-5.
28. Berger H. Pigmentation after thioridazine. *Arch Dermatol* 1969; 100(4):487.
29. Bernstein JG. Psychotropic drug induced weight gain: mechanisms and management. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11 Suppl 1:S194-206.

30. Berzewski H, Hippus H, Petri H, Schiffer R. Clinical studies with a new piperidyl-phenothiazine derivative (A 124). *Arzneimittelforschung* 1970 Jul;20(7):949-52.
31. Blake BL, Rose RL, Mailman RB, Levi PE, Hodgson E. Metabolism of thioridazine by microsomal monoxygenases: relative roles of P450 and flavin-containing monoxygenase. *Xenobiotica* 1995; 25(4):377-93.
32. Boelsterli UA, Bouis P, Donatsch P. Relative cytotoxicity of psychotropic drugs in cultured rat hepatocytes. *Cell Biol Toxicol* 1987; 3(3):231-50.
33. Bolden C, Cusack B, Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five loned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(2):576-80.
34. Bolgert M, Piret JM. Value of propericiazine in the treatment of certain primary pruritus of psychogenic origin. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1967; 74(4):490.
35. Bond WS. Recognition and treatment of attention deficit disorder. *Clin Pharm* 1987; 6(8):617-24.
36. Boucharlat J, Chatelain R. An exceptional therapeutic accident: diabetes insipidus due to thioridazine. *J Med Lyon* 1968; 49(138):409-10 *passim*.
37. Branchey MH, Lee JH, Amin R, Simpson GM. High- and low-potency neuroleptics in elderly psychiatric patients. *JAMA* 1978; 239(18):1860-2.
38. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(3):199-204.
39. Bunker MT, Marken PA, Schneiderhan ME, Ruehter VL. Attenuation of antipsychotic-induced hyperprolactinemia with clozapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7(1):65-9.
40. Burch EA Jr, Ayd FJ Jr. Dépôt pipotiazine 1970-1982: a review. *J Clin Psychiatry* 1983; 44(7):242-7.
41. Burda CD. Cardiotoxic effects of Mellaril. *Am Heart J* 1970; 80(1):147.
42. Burgess KR, Jefferis RW, Stevenson IF. Fatal thioridazine cardiotoxicity. *Med J Aust* 1979; 2(4):177-8.
43. Bylund DB. Interactions of neuroleptic metabolites with dopaminergic, alpha adrenergic and muscarinic cholinergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 217(1):81-6.
44. Caldwell AE. Historia de la Psicofarmacologia. In: Clark WG & del Giudice J. *Principios de Psicofarmacologia. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975, pp 10-36.*
45. Cameron ME, Lawrence JM, Olsch JG. Thioridazine (Mellaril) retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1972; 56(2):131-4.
46. Campbell JM, Gralnick A. Pigmentary retinopathy associated with thioridazine administration. *Behav Neuropsychiatry* 1971; 3(9):14 *passim*.
47. Campos JS et al. Algumas observações sobre o emprego da Rauwolfia sello *Avu@em psiquiatria. Bol Inst Vital Brasil, 1954; 5:199.*
48. Canton H, Verrielle L, Millan MJ. Competitive antagonism of serotonin (5-Ht)2C and 5-Ht2A receptor-mediated phosphoinositide (PI) turnover by clozapine in the rat: a comparison to other antipsychotics. *Neurosci Lett* 1994; 181(1-2):65-8.
49. Canton OE, Scalet NV, Colletti EB, Duek D, Bittelli A Jr. Clinical evaluation of a group of epileptics treated with A-124. *Hospital (Rio J)*. 1970 Oct;78(4):1115-25.
50. Cantor CH. Encephalopathy with lithium and thioridazine in combination. *Med J Aust* 1986; 144(3):164-5.
51. Carlson RJ. Choreoathetosis associated with thioridazine: three case reports and literature review. *Psychiatr Med* 1988; 6(3):52-8.
52. Carnoy P, Soubrie P, Puech AJ, Simon P. Performance deficit induced by low doses of dopamine agonists in rats. Toward a model for approaching the neurobiology of negative schizophrenic symptomatology? *Biol Psychiatry* 1986; 21(1):11-22.
53. Carrillo JA, Ramos SI, Herraiz AG, Llerena A, Agundez JA, Berecz R, Duran M, Benitez J. Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(6):494-9.
54. Chakraborty BS, Hawes EM, McKay G, Hubbard JW, Korchinski ED, Midha KK, Choc MG, Robinson WT. S-oxidation of thioridazine to psychoactive metabolites: an oral dose-proportionality study in healthy volunteers. *Drug Metabol Drug Interact* 1988; 6(3-4):425-37.
55. Lundbeck Institute CNS Forum. Alphabetical List. Disponível em <http://www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropics>.
56. Chouinard G, Ghadirian AM, Jones BD. Death attributed to ventricular arrhythmia induced by thioridazine in combination with a single Contac C capsule. *Can Med Assoc J* 1978; 119(7):729-30.
57. Clark WG & del Giudice J. *Principios De Psicofarmacologia. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975.*
58. Climo HJ, Billett B. Piperacetazine in chronic schizophrenia. *JFMA* 1972; 59(3):33.
59. Cohen BM, Sommer BR. Metabolism of thioridazine in the elderly. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(5):336-9.
60. Cordioli AV (ed). *Psicofármacos. Consulta Rápida. 2 ed. Artes Médicas, Porto Alegre, 2000.*
61. Cowen TD, Meythaler JM. Hypotensive effects of thioridazine in an elderly patient with traumatic brain injury. *Brain Inj* 1994; 8(8):735-7.
62. Crittenden FM Jr. Thioridazine incontinence. *JAMA* 1972; 219(2):217.
63. Dahl SG. Plasma level monitoring of antipsychotic drugs. Clinical utility. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11(1):36-61.
64. Daniel WA, Syrek M, Haduch A, Wojcikowski J. Pharmacokinetics of phenothiazine neuroleptics after chronic coadministration of carbamazepine. *Pol J Pharmacol* 1998; 50(6):431-42.
65. Daniel WA, Syrek M, Haduch A, Wojcikowski J. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on the pharmacokinetics of thioridazine and its metabolites: in vivo and in vitro studies. *Exp Toxicol Pathol* 1999; 51(4-5):309-14.
66. Daniel WA, Wojcikowski J. The role of lysosomes in the cellular distribution of thioridazine and potential drug interactions. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 158(2):115-24.
67. Davidorf FH. Thioridazine pigmentary retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1973; 90(3):251-5.
68. Dayer P, Desmeules J, Striberni. In vitro forecasting of drugs that may interfere with codeine bioactivation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1992; 17(2):115-20.
69. de Jonghe FE, Schalken HF, van der Helm HJ. Thioridazine in the treatment of depressive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53(4):271-6.
70. De Schepper PJ, Vranckx C, Verbeeck R, Van den Berghe ML. Pipotiazine pharmacokinetics after p.o. and i.v. administration in man. Correlation between blood levels and effect on the handwriting area. *Arzneimittelforschung* 1979; 29(7):1056-62.
71. Delay J & Deniker P. 38 cas de psychoses traités par la cure prolongée et continué de 4568 RP. *Ann Méd Psychol*, 1952; 110:364.
72. Delay J, Deniker P & Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Ann Méd Psychol*, 1952; 110(2), 112-117.
73. Dencker SJ, Frankenberg K, Malm U, Zell B. A controlled one-year study of pipotiazine palmitate and fluphenazine decanoate in chronic schizophrenic syndromes. Evaluation of results at 6 and 12 months' trial. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1973; 241:101-18.

74. Deutsch M, Ananth JV, Ban TA. A clinical study with propericiazine in chronic psychotic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1971; 13(6):353-8.
75. Dominguez RA. Tardive dyskinesia following low doses of piperacetazine. *Am J Psychiatry* 1980; 137(12):1617.
76. Donlon PT, Tupin JP. Successful suicides with thioridazine and mesoridazine: a result of probable cardiotoxicity. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34(8):955-7.
77. Duche DJ, Bourcier G. Contribution to the study of the effect of propericiazine on character and behavior disorders observed in children and adolescents. *Rev Neuropsychiatr Infant* 1969; 17(3):165-71.
78. Dufresne RL, Valentino D, Kass DJ. Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29(2):249-55.
79. Eap CB, Guentert TW, Schaublin-Loidl M, Stabl M, Koebl L, Powell K, Baumann P. Plasma levels of the in poor and extensive metabolizers of dextromethorphan and mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59(3):322-31.
80. Eitan N, Levin Y, Ben-Artzi E, Levy A, Neumann M. Effects of antipsychotic drugs on memory functions of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85(1):74-6.
81. El Hefny F, Al Haddad MK, Mathur V. Utilisation of psychotropic drugs in patients of the long stay ward. *Pharmacoeconomics* 1992; 1(3):203-6.
82. Ellenor GL, Musa MN, Beuthin FC. Phenobarbital-thioridazine interaction in man. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1978; 21(1):185-8.
83. Elley JH, Petersen JH. Clinical evaluation of pipotiazine palmitate (19.552 R.P.) used on patients in an acute reception ward. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1973; 241:75-82.
84. Ernst M, Gonzalez NM, Campbell M. Acute dystonic reaction with low-dose pimozide. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32(3):640-2.
85. Feinberg AP, Snyder SH. Phenothiazine drugs: structure-activity relationships explained by a conformation that mimics dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72(5):1899-903.
86. Ferguson K, Ban TA, Lehmann HE, Lee H. A comparative study of propericiazine in the management of antisocial behavior. *Union Med Can* 1967; 96(4):448-9.
87. Ferguson RL, Hodges GR, Bogner PJ. Thioridazine-hydrochloride-associated agranulocytosis. *South Med J* 1977; 70(1):110-1.
88. Filipe-Lourenço A, Lecuyer R, Koupernik C. Contribution to the treatment of character and behavior disorders by propericiazine as compared with earlier treatments. *Rev Neuropsychiatr Infant* 1966; 14(7):617-24.
89. Fletcher GF, Kazamias TM. Cardiotoxic effects of Mellaril: conduction disturbances and supraventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1969; 78(1):135-8.
90. Forycki Z, Swica P. Recurrent ventricular flutter after thioridazine poisoning. *Pol Tyg Lek* 1982; 37(18):527-9.
91. Gainetdinov RR, Budygin EA, Kovalev GI, Kudrin VS, Raevskii KS. Different effects of typical and atypical neuroleptics on K⁺-stimulated dopamine release from isolated rat striatum. *Biull Eksp Biol Med* 1992; 114(7):47-9.
92. Galambos M. Letter: Energizing effects of piperacetazine. *Am J Psychiatry* 1975; 132(12):1333-4.
93. Gallant DM, Bishop MP. Piperacetazine (Quide): a controlled evaluation of the elixir in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970; 12(6):387-9.
94. Gallant DM, Mielke D, Bishop G, Oelsner T, Guerrero-Figueroa R. Pipotiazine palmitate: an evaluation of a new long acting intramuscular antipsychotic agent in severely ill schizophrenic patients. *Dis Nerv Syst* 1975; 36(4):193-6.
95. Gay PE, Madsen JA. Interaction between phenobarbital and thioridazine. *Neurology* 1983; 33(12):1631-2.
96. Gerlach J, Nyeberg O, Prieto R. General evaluation of pipotiazine palmitate (19.552 R.P.) in hospitalized schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1973; 241:69-74.
97. Ghedini G. Clinical experimentation with a new phenothiazine derivative, propericiazine (Neuleptil), on a group of patients affected by schizophrenia and deliriant psychoses. *Minerva Med* 1967; 58(6):131-41.
98. Giles TD, Modlin RK. Death associated with ventricular arrhythmia and thioridazine hydrochloride. *JAMA* 1968; 205(2):108-10.
99. Girard M, Granier F, Schmitt L, Cotonat J, Escande M, Blanc M. Initial results of a pharmacokinetic study of pipothiazine and its palmitic ester (Piportil L4) in a schizophrenic population. *Encephale* 1984; 10(4):171-6.
100. Giron LT Jr. Tardive dystonia after a short course of thioridazine. *J Fam Pract* 1987; 24(4):405-6.
101. Goldstein SE, Birnbom F. Piperacetazine versus thioridazine in the treatment of organic brain disease: a controlled double-blind study. *J Am Geriatr Soc* 1976; 24(8):355-8.
102. Goodson WH Jr, Litkenhous EE Jr. Sudden unexplained death in a psychiatric patient taking thioridazine. *South Med J* 1976; 69(3):311, 315, 320.
103. Greenberg HR, Carrillo C. Thioridazine-induced inhibition of masturbatory ejaculation in an adolescent. *Am J Psychiatry* 1968; 124(7):991-3.
104. Greendyke RM, Gulya A. Effect of pindolol administration on serum levels of thioridazine, haloperidol, phenytoin, and phenobarbital. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(3):105-7.
105. Greendyke RM, Kanter DR. Plasma propranolol levels and their effect on plasma thioridazine and haloperidol concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7(3):178-82.
106. Gruenke LD, Craig JC. Identification of a metabolite of thioridazine and mesoridazine from human plasma. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 10(2):221-5.
107. Gualtieri CT, Lefler WH, Guimond M, Staye JI. Corneal and lenticular opacities in mentally retarded young adults treated with thioridazine and chlorpromazine. *Am J Psychiatry* 1982; 139(9):1178-80.
108. Haberman ML. Malignant hyperthermia. An allergic reaction to thioridazine therapy. *Arch Intern Med* 1978; 138(5):800-1.
109. Hakola A. Pilot trials with long-acting pipotiazine injections. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1973; 241:31-42.
110. Hale PW Jr, Poklis A. Cardiotoxicity of thioridazine and two stereoisomeric forms of thioridazine 5-sulfoxide in the isolated perfused rat heart. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 86(1):44-55.
111. Halperin R, Guerin JJ Jr, Davis KL. Chronic administration of three neuroleptics: effects of behavioral supersensitivity mediated by two different brain regions in the rat. *Life Sci* 1983; 33(6):585-92.
112. Hamilton JD. Thioridazine retinopathy within the upper dosage limit. *Psychosomatics* 1985; 26(10):823-4.
113. Harris MJ, Panton D, Caligiuri MP, Krull AJ, Tran-Johnson TK, Jeste DV. High incidence of tardive dyskinesia in older outpatients on low doses of neuroleptics. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28(1):87-92.
114. Heath A, Svensson C, Martensson E. Thioridazine toxicity--an experimental cardiovascular study of thioridazine and its major metabolites in overdose. *Vet Hum Toxicol* 1985; 27(2):100-5.
115. Heiman EM. Cardiac toxicity with thioridazine-tricyclic antidepressant combination. *J Nerv Ment Dis* 1977; 165(2):139-43.
116. Heiss WD, Hoyer J, Thalhammer G. Antipsychotic drugs and dopamine-mediated responses in Aplysia neurons. *J Neural Transm* 1976; 39(3):187-208.
117. Hill SJ, Young M. Antagonism of central histamine H1 receptors by antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 1978; 52(3-4):397-9.

118. Hollister LE. Electrocardiographic screening in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(1):26-9.
119. Hulisz DT, Dasa SL, Black LD, Heiselman DE. Complete heart block and torsade de pointes associated with thioridazine poisoning. *Pharmacotherapy* 1994; 14(2):239-45.
120. Hull BE, Lockwood TD. Toxic cardiomyopathy: the effect of antipsychotic-antidepressant drugs and calcium on myocardial protein degradation and structural integrity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 86(2):308-24.
121. Huston JR, Bell GE. The effect of thioridazine hydrochloride and chlorpromazine on the electrocardiogram. *JAMA* 1966; 198(1):134-8.
122. Hyrman V. Pipotiazine palmitate, a long acting drug, indeed: a case report. *Can J Psychiatry* 1985; 30(3):221-2.
123. Ikeda S, Murayama S. Neuropharmacological studies of perimetazine. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1976; 72(1):113-26.
124. Jacknowitz AI. Thioridazine-induced hyperpyrexia--a case report. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36(5):674-8.
125. Jalenques I. Pharmacologic approach to negative symptoms in schizophrenia. *Encephale* 1995; 21 Spec No 3:35-40.
126. Janicak, PG. *Handbook of Psychopharmacotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia, 1999.
127. Jeffries JJ. Letter: Piperacetazine-induced failure to ejaculate. *Can Psychiatr Assoc J* 1974; 19(3):322-3.
128. Jeste DV, Linnoila M, Wagner RL, Wyatt RJ. Serum neuroleptic concentrations and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 76(4):377-80.
129. Jirgl M, Drtíl J, Cepelak J. Influence of propericiazine on the behavior of difficult delinquents. *Act Nerv Super (Praha)* 1970; 12(2):134-5.
130. Kammerer T, Singer L, Patris M, Finance F, Tempe JD, Rey G. Malignant neuroleptic syndrome or neuroleptic overdose (pipothiazine). Case report. *Ann Med Psychol (Paris)* 1972; 2(4):550-4.
131. Kanba S, Suzuki E, Nomura S, Nakaki T, Yagi G, Asai M, Richelson E. Affinity of neuroleptics for D1 receptor of human brain striatum. *J Psychiatry Neurosci* 1994; 19(4):265-9.
132. Kane FJ Jr, Moore LP. Hepatotoxicity occurring with thioridazine therapy. *South Med J* 1971; 64(5):573.
133. Keltner NL & Folks DG. *Psychotropic Drugs*. 2nd ed, Mosby, St. Louis, 1997.
134. Kemper AJ, Dunlap R, Pietro DA. Thioridazine-induced torsade de pointes. Successful therapy with isoproterenol. *JAMA* 1983; 249(21):2931-4.
135. Kiev A, Guclu B, Kulkarni AS. Evaluation of piperacetazine (Quide) injection in acute schizophrenics. *Curr Ther Res Clin Exp* 1972; 14(7):376-80.
136. Kilts CD, Knight DL, Mailman RB, Widerlov E, Breese GR. Effects of thioridazine and its metabolites on dopaminergic function: drug metabolism as a determinant of the antidopaminergic actions of thioridazine. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231(2):334-42.
137. Kiriike N, Maeda Y, Nishiwaki S, Izumiya Y, Katahara S, Mui K, Kawakita Y, Nishikimi T, Takeuchi K, Takeda T. Iatrogenic torsade de pointes induced by thioridazine. *Biol Psychiatry* 1987; 22(1):99-103.
138. Kjaer GC. Retinopathy associated with phenothiazine administration. *Dis Nerv Syst* 1968; 29(5):316-9.
139. Klawans HL, Carvey PM, Nelson D, Tanner CM, Goetz CG - The effect of thioridazine on haloperidol induced behavioral hypersensitivity. *Life Sci* 38(19):1707-14, 1986.
140. Kline NS. Use of *Rauwolfia Serpentina* Benth in neuropsychiatric conditions. *Ann of N.Y. Acad of Sci*, 1954; 59, 107-132.
141. Kotin J, Wilbert DE, Verburg D, Solding SM. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 1976; 133(1):82-5.
142. Kozy D, Doft BH, Lipkowitz J. Nummular thioridazine retinopathy. *Retina* 1984; 4(4):253-6.
143. Kramer MR, Vandijk J, Rosin AJ. Mortality in elderly patients with thermoregulatory failure. *Arch Intern Med* 1989; 149(7):1521-3.
144. Krinsky S et al. Sobre o emprego da reserpina em psiquiatria. Considerações preliminares. *Arq Dep Assist Psicop Esta S Paulo* 1955; 21:5-19.
145. Kristensen O. Icterus induced by thioridazine (Melleril). Report of 1 case. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1975; 95(33):1910-1.
146. Kristjansen P, Dencker SJ, Elley J, Hakola A, Heshe J, Malm U, Robak OH, Salvesen C, Vaksdal K. Clinical experience with pipotiazine palmitate (19.552 R.P.) in Nordic countries. Report of a multicentre investigation. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1973; 241:51-6.
147. Kulkarni AS. Clinical effectiveness of piperacetazine injection in schizophrenic patients: a controlled study. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974; 9(0):691-9.
148. Kumar BB. Letter: Acute hypotension from thioridazine. *JAMA* 1975; 234(13):1321.
149. Kurland AA, Goldberg JB. Piperacetazine (Quide) in the management of behavioral disorders in mildly retarded institutionalized boys. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970; 12(12):798-804.
150. Lal S, AlAnsari E. Tourette-like syndrome following low dose short-term neuroleptic treatment. *Can J Neurol Sci* 1986; 13(2):125-8.
151. Lam RW, Remick RA. Pigmentary retinopathy associated with low-dose thioridazine treatment. *Can Med Assoc J* 1985; 132(7):737.
152. Lapierre YD. Evaluation des effets secondaires chez les neurotiques-un essai avec la mesoridazine et le placebo. *Can Psychiatr Assoc J* 1975; 20(1):61-6.
153. Lapierre YD, Lapointe L, Bordeleau JM, Tetreault L. Phenothiazine treatment and electrocardiographic abnormalities. *Can Psychiatr Assoc J* 1969; 14(5):517-23.
154. Lapierre YD, Lavallee J, Tetreault L. Mesoridazine therapy in neurotics-clinical trial. *Union Med Can* 1972; 101(8):1509-12.
155. Lapierre YD, Lee M - Piperacetazine in the treatment of mixed neurotics. *Curr Ther Res Clin Exp* 19(1):105-9, 1976.
156. Lassen JB. Inhibition and potentiation of apomorphine-induced hypermotility in rats by neuroleptics. *Eur J Pharmacol* 1976; 36(2):385-93.
157. Le Blaye I, Donatini B, Hall M, Krupp P. Acute overdose with thioridazine: a review of the available clinical exposure. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35(2):147-50.
158. Lingjaerde O. Electrocardiographic changes, disturbances of cardiac rhythm, and sudden deaths during treatment with phenothiazine drugs. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1967; 87(2):90-4.
159. Lipscomb PA. Cardiovascular side effects of phenothiazines and tricyclic antidepressants. A review with precautionary measures. *Postgrad Med* 1980; 67(3):189-92, 195-6.
160. Liu YJ, Stagni G, Walden JG, Shepherd AM, Lichtenstein M. Thioridazine dose-related effects on biomechanical force platform measures of sway in young and old men. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(4):431-7.
161. Lowenstein H. Incontinence after piperacetazine treatment. *Can Psychiatr Assoc J* 1973; 18(2):173.
162. Lucena J, Loreto G & Costa AS. Resultados do tratamento de doentes mentais pelo Amplictil. *Neurobiologia* 1956; 19(1-2): 1-20.
163. Madalena JC. *Psicofarmacologia Clínica Básica*. Fundo Editorial BYK-PROCIENX. São Paulo, 1975.
164. Makareeva EN, Lozovskaia EL, Sapezhinskii II. Phenothiazine drugs as photosensitizers and photoprotectors. [Article in Russian]. *Biofizika* 1998; 43(2):181-5.

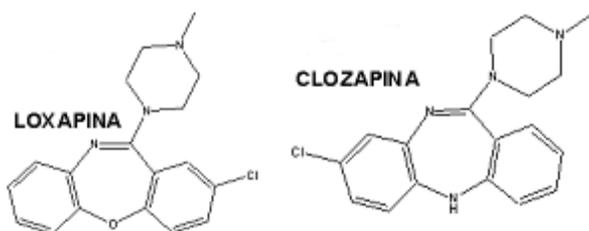
165. Mandelker L. Clinical use of piperacetazine to modify behavior in dogs and cats: a practitioner's viewpoint. *Vet Med Small Anim Clin* 1979; 74(4):505-9.
166. Margolis J. Massive edema induced by thioridazine (Mellaril): an unusual complication. *J Am Geriatr Soc* 1972; 20(12):593-4.
167. Markowitz JS, Wells BG, Carson WH. Interactions between antipsychotic and antihypertensive drugs. *Ann Pharmacother* 1995; 29(6):603-9.
168. Marrs-Simon PA, Zell-Kanter M, Kendzierski DL, Leikin JB. Cardiotoxic manifestations of mesoridazine overdose. *Ann Emerg Med* 17(10):1074-8, 1988.
169. Maxmen JS & Ward NG. *Psicotrópicos. Consulta Rápida. Trad 2ed, Artes Médicas, Porto Alegre, 1998.*
170. McCarron MM, Boettger ML, Peck JJ. A case of neuroleptic malignant syndrome successfully treated with amantadine. *J Clin Psychiatry* 1982; 43(9):381-2.
171. McCarthy ST, John SM, McCarthy GL, Wollner L. The influence of chlormethiazole in comparison to thioridazine on body temperature and postural hypotension in healthy adults and healthy elderly volunteers. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1986; 329:40-4.
172. McIndoo MV. A controlled study of mesoridazine: an effective treatment for schizophrenia. *South Med J* 64(5):592-6, 1971.
173. McLaughlin B, Kulkarni AS. Comparative evaluation of injectable chlorpromazine and piperacetazine. *Psychosomatics* 1973; 14(4):220-1.
174. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84(1):58-64.
175. Meredith TA, Aaberg TM, Willerson WD. Progressive chorioretinopathy after receiving thioridazine. *Arch Ophthalmol* 1978; 96(7):1172-6.
176. Miller LG, Jankovic J. Neurologic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Med J* 1990; 83(5):525-32.
177. Mironi F, Violante A. Preliminary notes on the therapeutic action of propericiazine in tics. *G Psichiatr Neuropatol* 1968; 96(1):215-22.
178. Monane M, Avorn J, Beers MH, Everitt DE. Anticholinergic drug use and bowel function in nursing home patients. *Arch Intern Med* 1993; 153(5):633-8.
179. Moreau A, Jones BD, Banno V. Chronic central anticholinergic toxicity in manic depressive illness mimicking dementia. *Can J Psychiatry* 1986; 31(4):339-41.
180. Morinigo A, Martin J, Gonzalez S, Mateo I. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989; 11(2):199-207.
181. Morisset S, Sahn UG, Traiffort E, Tardivel-Lacombe J, Arrang JM, Schwartz JC. Atypical neuroleptics enhance histamine turnover in brain via 5-Hydroxytryptamine_{2A} receptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288(2):590-6.
182. Morrison PJ, Stanford CF, McCafferty FG. Cataonia in a 90-year-old patient after dépôt pipothiazine injection. *Br J Psychiatry* 1988; 152:865-6.
183. Moysa GD, Anisete LV. Neuroleptic malignant syndrome: successful rechallenge with thioridazine. *DICP* 1989; 23(9):712-3.
184. Mulvaney RB. Treatment of narcotic withdrawal symptoms with thioridazine. *Dis Nerv Syst* 1966; 27(5):329-30.
185. Munyon WH, Salo R, Briones DF. Cytotoxic effects of neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91(2):182-8.
186. Naito J, Kuga T. Pharmacological analysis of effects of perimetazine on isolated smooth muscle. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1976 Nov; 72(8):1013-23.
187. Nankivell BJ, Bhandari PK, Koller LJ. Rhabdomyolysis induced by thioridazine. *BMJ* 1994; 309 (6951):378.
188. Nardini L, Pistoni A. Selectivity of action of propericiazine in behavior disorders. *Riv Sper Freniatr* 1967; 91(2):569-75.
189. Neeper R, Richelson E, Nelson A. Neuroleptic binding to muscarinic M2 receptors of normal human heart in vitro and comparison with binding to M1 and dopamine D2 receptors of brain. *Neuropharmacology* 1991; 30(5):527-9.
190. Neves MS, Jordon K, Dragt H. Extensive chorioretinopathy associated with very low dose thioridazine. *Eye* 1990; 4 (Pt 5):767-70.
191. Newton RW. Ventricular dysrhythmias and thioridazine in alcohol withdrawal. *Br Med J* 1973; 4(894):738.
192. Niedzwiecki DM, Cubeddu LX, Mailman RB. Comparative antidopaminergic properties of thioridazine, mesoridazine and sulforidazine on the corpus striatum. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250(1):117-25.
193. Niedzwiecki DM, Mailman RB, Cubeddu LX. Greater potency of mesoridazine and sulforidazine compared with the parent compound, thioridazine, on striatal dopamine autoreceptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 228(3):636-9.
194. Niemann JT, Stapczynski JS, Rothstein RJ, Laks MM. Cardiac conduction and rhythm disturbances following suicidal ingestion of mesoridazine. *Ann Emerg Med* 1981; 10(11):585-8.
195. Numa A. Neuroleptic malignant syndrome in children. *Med J Aust* 1991; 155(6):417-9.
196. Oliver AP, Luchins DJ, Wyatt RJ. Neuroleptic-induced seizures. An in vitro technique for assessing relative risk. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(2):206-9.
197. Osser DN, Albert LG, Figueiredo S, O'Connor H, Barden Y, Carmichael WG. Mesoridazine in neuroleptic-resistant psychoses. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11(5):328-30.
198. Pantazaki AA, Lialiaris TS. A combined biochemical and cytogenetic study of thioridazine-induced damage to nucleic acids. *Mutagenesis* 1999; 14(2):243-8.
199. Paoloni P, Ciliberti D, Blasi N, Capone P. Iatrogenic torsade de pointes induced by thioridazine. *Minerva Cardioangiol* 1992; 40(6):245-9.
200. Patton RD, Mongan ES. Agranulocytosis due to thioridazine hydrochloride. *N Y State J Med* 1968; 68(8):1072-4.
201. Pearl J, Spilker BA, Woodward WA, Bentley RG. Anticholinergic activity of antipsychotic drugs in relation to their extrapyramidal effects. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28(4):302-4.
202. Pechansky I, Dos Santos MG, Zimerman DE, Vieira EE. Experiência com a tioridazina num serviço de agudos. *Hospital (Rio J)* 1967; 71(3):727-32.
203. Petit M, Dollfus S. Chemotherapies of negative schizophrenia. *Encephale* 1991; 17(4):241-5.
204. Pies RW. *Handbook of Essential Psychopharmacology.* American Psychiatric Press, Washington, 1998.
205. Porati U, Agostinis G. Propericiazine as a preanesthetic drug for adenotonsillectomy operations in children. *Minerva Otorinolaringol* 1968; 18(2):85-8.
206. Porati U, Agostinis G, Sarpellon M. Propericiazine as a preanesthetic drug in general surgery. *Acta Anaesthesiol* 1970; 31:Suppl:177-87.
207. Potts AM. Agents which cause pigmentary retinopathy. *Dis Nerv Syst* 1968; 29(3):Suppl:16-8.
208. Quieffin J, Brochet E, Gamerman G, Assayag P, Antony I, Valere PE. Ventricular arrhythmia following thioridazine poisoning. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1991; 40(4):199-201.
209. Rada RT, Donlon PT. Piperacetazine in ambulatory chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974; 16(2):124-9.
210. Radhakrishnan V, Ganguly K, Ganguly M, Dastidar SG, Chakrabarty AN. Potentiality of tricyclic compound thioridazine as an effective antibacterial and antiplasmid

- agent. *Indian J Exp Biol* 1999; 37(7):671-5.
211. Rainaut J. Study of 1317-A.N., Leptryl. Possibilities in psychiatric treatment with a new phenothiazine: perimetazine or 1317 A.N. *Mars Med* 1970; 107 (4):353-61
212. Rajotte P, Giard N, Tetreault L. A controlled trial of propericiazine and chlorpromazine in "behaviour disorders". *Curr Ther Res Clin Exp* 1966; 8(4):166-74.
213. Rao ML, Brown WA. Stability of serum neuroleptic and prolactin concentrations during short- and long-term treatment of schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 93(2):237-42.
214. Raskind MA, Risse SC, Lampe TH. Dementia and antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 Suppl:16-8.
215. Ratnakar P, Rao SP, Sriramarao P, Murthy PS. Structure-antitubercular activity relationship of phenothiazine-type calmodulin antagonists. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(1):39-43.
216. Reinhart MJ, Benson RM, Kwass SK, Storey WF. Suggestive evidence of hepatotoxicity concomitant with thioridazine hydrochloride use. *JAMA* 1966; 197(10):767-9.
217. Reis J, Felten P, Rumbach L, Collard M. Hyperthermia with acute rhabdomyolysis in a psychotic treated with neuroleptics. *Rev Neurol (Paris)* 1983; 139(10):595-6.
218. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 Suppl:9-15.
219. Rennie IG. Clinically important ocular reactions to systemic drug therapy. *Drug Saf* 1993; 9(3):196-211.
220. Renshaw DC. Thioridazine and incontinence. *JAMA* 1971; 218(5):738.
221. Reynolds GP, Cowey L, Rossor MN, Iversen LL. Thioridazine is not specific for limbic dopamine receptors. *Lancet* 1982; 2(8296):499-500.
222. Risse SC, Lampe TH, Cubberley L. Very low-dose neuroleptic treatment in two patients with agitation associated with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(5):207-8.
223. Ritama V, Vapaatalo HI, Neuvonen PJ, Idanpaan-Heikkila JE. Phenothiazines and intestinal dilatation. *Lancet* 1969; 1(7592):470.
224. Robak OH. Pipotiazine palmitate (19.552 R.P.) in the long-term treatment of chronic psychoses. A controlled trial on in-patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1973; 241:83-94.
225. Rohrborn W, Brauning W. Thioridazine photoallergy. *Contact Dermatitis* 1987; 17(4):241.
226. Ropert R, Levy L, Bouyssou V, Ropert M. Use of high doses of a major neuroleptic, propericiazine, in the treatment of psychotic syndromes. *Encephale* 1970; 59(5):460-78.
227. Rosenthal DS, Stein GF, Santos JC. Thioridazine agranulocytosis. *JAMA* 1967; 200(1):81-2.
228. Roth BL, Ciaranello RD, Meltzer HY. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to transiently expressed 5-Ht1C receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(3):1361-5.
229. Roy PB, Ferguson K, St Jean A, Lee H, Ban TA. Propericiazine in the control of anti-social behavior. *Union Med Can* 1966; 95(12):1441-2.
230. Sacerdote I, Nivoli GC. Clinical observations on the use of propericiazine in states of post-traumatic psychomotor agitation. *G Psichiatr Neuropatol* 1969; 97(2):351-6.
231. Saint-Jean A, Desautels S. Electrocardiographic changes with a neuroleptic: thioridazine. *Union Med Can* 1966; 95(5):554-7.
232. Salama AA. Complete heart block associated with mesoridazine and lithium combination. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(3):123.
233. Salem RS, Muniz CE. Treatment of propoxyphene dependence with thioridazine. *J Clin Psychiatry* 1980; 41(5):179-81.
234. Salvessen C, Vaksdal K. General evaluation of pipotiazine palmitate in hospitalized and open ward patients with functional psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1973; 241:57-67.
235. Sampaio N. A clorpromazina em psiquiatria. *Bol Hosp Jul Mor* 1955; 4:5.
236. Sanchez E, Ning JL, Nunez H, Medina E. Treatment of acute schizophrenia with sulfuridazine. *Rev Neuropsiquiatr* 1975; 38(2):94-105.
237. Sands CD, Robinson JD, Salem RB, Stewart RB, Muniz C. Effect of thioridazine on phenytoin serum concentration: a retrospective study. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21(3):267-72.
238. Sayers AC, Burki HR, Ruch W, Asper H. Animal models for tardive dyskinesia: effects of thioridazine. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol* 1977; 10(5):291-5.
239. Schmidt W, Lang K. Life-threatening dysrhythmias in severe thioridazine poisoning treated with physostigmine and transient atrial pacing. *Crit Care Med* 1997; 25(11):1925-30.
240. Schneider LS. Efficacy of treatment for geropsychiatric patients with severe mental illness. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29(4):501-24.
241. Schoonmaker FW, Osteen RT, Greenfield JC Jr. Thioridazine (mellaril)-induced ventricular tachycardia controlled with an artificial pacemaker. *Ann Intern Med* 1966; 65(5):1076-8.
242. 239Schurch F, Meier PJ, Wyss PA. Acute poisoning with thioridazine]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121(33):1003-8.
243. Scott DW. Clinical use of piperacetazine in dogs and cats. *Vet Med Small Anim Clin* 1974; 69(6):723 p.
244. Seebandt G. Experiences with propericiazine in the treatment of functional psychomotor disorders and states of restlessness in childhood. *Arzneimittelforschung* 1970; 20(7):937-9.
245. Sedvall G, Pauli S, Farde L, Karlsson P, Nyberg S, Nordstrom AL. Recent developments in PET scan imaging of neuroreceptors in schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1995; 32(1):22-9.
246. Severson JA, Robinson HE, Simpson GM. Neuroleptic-induced striatal dopamine receptor supersensitivity in mice: relationship to dose and drug. *Psychopharmacology (Berl)* 1984; 84(1):115-9.
247. Sevestre P, Coloni F, Lagrange J. Influence of pipotiazine on schizophrenia. *Encephale* 1978; 4(1):61-70.
248. Shen WW, Park S. Thioridazine-induced inhibition of female orgasm. *Psychiatr J Univ Ott* 1982; 7(4):249-51.
249. Shen WW, Sata LS. Inhibited female orgasm resulting from psychotropic drugs. A clinical review. *J Reprod Med* 1983; 28(7):497-9.
250. Shen WW, Sata LS. Inhibited female orgasm resulting from psychotropic drugs. A five-year, updated, clinical review. *J Reprod Med* 1990; 35(1):11-4.
251. Shepherd M, Lader M, Rodnight R. *Psicofarmacologia Clinica*. Trad espan, Ed Acribia, Saragoça, 1972.
252. Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 27(9):1078-84, 1999.
253. Siegel JF, Reda E. Intracorporeal phenylephrine reduces thioridazine (Mellaril) induced priapism in a child. *J Urol* 1997; 157(2):648.
254. Silberstein P. Melleril and thrombocytopenia. *Aust Paediatr J* 1972; 8(4):219.
255. Silver JM, Yudofsky SC, Kogan M, Katz BL. Elevation of thioridazine plasma levels by propranolol. *Am J Psychiatry* 1986; 143(10):1290-2.
256. Sivolap IuP, Savchenkov VA. The use of neuroleptics in treating opiate dependence]. [Article in Russian]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1999; 99(6):29-34.

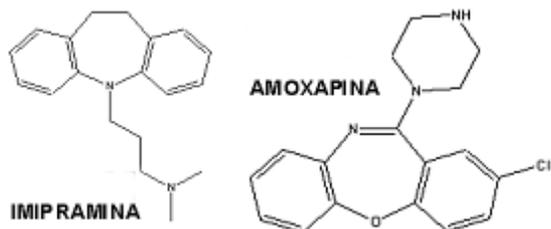
257. Slack T, Stoudemire A. Reinstitution of neuroleptic treatment with molindone in a patient with a history of neuroleptic malignant syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 1989; 11(5):365-7.
258. Smith PJ, Talbert RL. Sexual dysfunction with antihypertensive and antipsychotic agents. *Clin Pharm* 1986; 5(5):373-84.
259. Sovner R. Thioridazine withdrawal-induced behavioral deterioration treated with clonidine: two case reports. *Ment Retard* 1995; 33(4):221-5.
260. Spring G, Frankel M. New data on lithium and haloperidol incompatibility. *Am J Psychiatry* 1981; 138(6):818-21.
261. Spring GK. Neurotoxicity with combined use of lithium and thioridazine. *J Clin Psychiatry* 1979; 40(3):135-8.
262. Spring GK. Delirium associated with lithium and thioridazine. *Am J Psychiatry* 1983; 140(9):1257-8.
263. Standish-Barry HM, Shelly MA. Toxic neurological reaction to lithium/thioridazine. *Lancet* 1983; 1(8327):771.
264. Stanilla JK, de Leon J, Simpson GM. Clozapine withdrawal resulting in delirium with psychosis: a report of three cases. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(6):252-5.
265. Stein PM, Hassanein RS, Lukert BP. Predicting weight loss success among obese clients in a hospital nutrition clinic. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(10):2039-44.
266. Steinert J, Neder A, Erba E, Pugh CR, Robinson C, Priest RG. A comparative trial of *dépôt* pipothiazine. *J Int Med Res* 1986; 14(2):72-7.
267. Strobl JS, Kirkwood KL, Lantz TK, Lewine MA, Peterson VA, Worley JF 3d. Inhibition of human breast cancer cell proliferation in tissue culture by the neuroleptic agents pimozide and thioridazine. *Cancer Res* 1990; 50(17):5399-405.
268. Suhonen R. Thioridazine photosensitivity. *Contact Dermatitis* 1976; 2(3):179.
269. Sunderland T, Cohen BM. Blood to brain distribution of neuroleptics. *Psychiatry Res* 1987; 20(4):299-305.
270. Svendsen CN, Hrbek CC, Casendino M, Nichols RD, Bird ED. Concentration and distribution of thioridazine and metabolites in schizophrenic post-mortem brain tissue. *Psychiatry Res* 1988; 23(1):1-10.
271. Swift CG, Lee DR, Maskrey VL, Yisak W, Jackson SH, Tiplady B. Single dose pharmacodynamics of thioridazine and remoxipride in healthy younger and older volunteers. *J Psychopharmacol* 1999; 13(2):159-65.
272. Sydney MA. Ventricular arrhythmias associated with use of thioridazine hydrochloride in alcohol withdrawal. *Br Med J* 1973; 4(890):467.
273. Syvalahti EK, Taiminen T, Saarijarvi S, Lehto H, Niemi H, Ahola V, Dahl ML, Salokangas RK. Citalopram causes no significant alterations in plasma neuroleptic levels in schizophrenic patients. *J Int Med Res* 1997; 25(1):24-32.
274. Tanikawa K, Tanaka M. Electron microscopic observation of thioridazine-induced hepatitis. *Kurume Med J* 1966; 13(1):15-21.
275. Tateishi T, Kumai T, Watanabe M, Tanaka M, Kobayashi S. A comparison of the effect of five phenothiazines on hepatic CYP isoenzymes in rats. *Pharmacol Toxicol* 1999; 85(5):252-6.
276. Teglia MQ, Hopkins TT, Cunha BA. Neuroleptic malignant syndrome and *Escherichia coli* urosepsis. *Heart Lung* 1991; 20(2):202-5.
277. Teicher MH, Glod CA, Aaronson ST, Gunter PA, Schatzberg AF, Cole JO. Open assessment of the safety and efficacy of thioridazine in the treatment of patients with borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(4):535-49.
278. Teo SK, Lam KN, Chew WL. A fulminant case of neuroleptic malignant syndrome. *Singapore Med J* 1994; 35(1):110-1.
279. Thompson DF. Drug-induced parotitis. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18(4):255-8.
280. Toth J. Agranulocytosis following prolonged treatment with Mellaril. *Union Med Can* 1979; 108(8):929-31.
281. Tsutsumi Y, Yamamoto K, Matsuura S, Hata S, Sakai M, Shirakura K. The treatment of neuroleptic malignant syndrome using dantrolene sodium. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52(4):433-8.
282. Tuma I, Zapletalek M. A case of agranulocytosis during treatment with thioridazine. *Cesk Psychiatr* 1985; 81(2):106-9.
283. Twemlow SW, Bair GO. Neuroleptic malignant syndrome. Association with thioridazine hydrochloride in a manic depressive patient. *J Kans Med Soc* 1983; 84(10):523-5, 33.
284. Yanelle JM. Profile of the action of neuroleptics in deficit schizophrenia. *Encephale* 1996; 22 Spec No 2:33-9.
285. Velek M, Stanford GK, Marco C. Priapism associated with concurrent use of thioridazine and metoclopramide. *Am J Psychiatry* 1987; 144(6):827-8.
286. Vertrees JE, Siebel G. Rapid death resulting from mesoridazine overdose. *Vet Hum Toxicol* 1987; 29(1):65-7.
287. Vital-Herne J, Gerbino L, Kay SR, Katz IR, Opler LA. Mesoridazine and thioridazine: clinical effects and blood levels in refractory schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(7):375-9.
288. Vizzotto S, Tomchinsky RB, Goes JF & Fiore LJ. Dados preliminares sobre os resultados obtidos com a clorpromazina em Psiquiatria (71 casos). *Arq Dep Assist Psicop Est S Paulo* 1955; 21:234.
289. Volle L, Baudinot J, Lardet C, Frairot A. Study of a new neuroleptic in a department of general medicine of adults: perimetazine (1317 A.N.). *Lyon Med* 1970 May 24;223(21):1083-6
290. von Bahr C, Movin G, Nordin C, Liden A, Hammarlund-Udenaes M, Hedberg A, Ring H, Sjoqvist F. Plasma levels of thioridazine and metabolites are influenced by the debrisoquin hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49(3):234-40.
291. Warnes H, Lehmann HE, Ban TA. Adynamic ileus during psychoactive medication: a report of three fatal and five severe cases. *Can Med Assoc J* 1967; 96(15):1112-3.
292. Wassef A, Watson DJ, Morrison P, Bryant S, Flack J. Neuroleptic-valproic acid combination in treatment of psychotic symptoms: a three-case report. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9(1):45-8.
293. Weiden PL, Buckner CD. Thioridazine toxicity. Agranulocytosis and hepatitis with encephalopathy. *JAMA* 1973; 224(4):518-20.
294. Weiner WJ, Nausieda PA, Glantz RH. Meige syndrome (blepharospasm-oromandibular dystonia) after long-term neuroleptic therapy. *Neurology* 1981; 31(12):1555-6.
295. Wilens TE, Stern TA. Ventricular tachycardia associated with desipramine and thioridazine. *Psychosomatics* 1990; 31(1):100-3.
296. Wysowski DK, Baum C. Antipsychotic drug use in the United States, 1976-1985. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(10):929-32.
297. Yasui N, Otani K, Kaneko S, Ohkubo T, Osanai T, Ishida M, Mihara K, Kondo T, Sugawara K, Fukushima Y. Inhibition of trazodone metabolism by thioridazine in humans. *Ther Drug Monit* 1995; 17(4):333-5.
298. Yeung KY, Corn M. Letter: Fatal aplastic anemia with piperacetazine therapy. *Ann Intern Med* 1974; 81(3):411.

D) Outros Compostos Não-Tioxantênicos Aparentados às Fenotiazinas

Simultaneamente à confirmação das propriedades antipsicóticas da reserpina e da clorpromazina no início dos anos 50 (05, 25, 27), a estrutura da fenotiazina serviria de base para a busca de novos compostos (04, 10, 11, 33, 44, 48).



Como variação desta linha de substâncias originalmente tricíclicas, na qual se incluem os tioxantenos, seriam a seguir extraídos novos derivados, partindo da conformação heterocíclica da dibenzepina, levando à casual descoberta dos antidepressivos tricíclicos (mais precisamente tricíclicos heterocíclicos), bem como de novos antipsicóticos com estrutura benzo-heteroepínica, inclusive dibenzopépínica, como clozapina, loxapina e outros.



No primeiro grupo de antidepressivos a ser revelado após a descoberta das propriedades antidepressivas da iproniazida e outros inibidores da monoaminoxidase, foram introduzidas a imipramina, amitriptilina, nortriptilina e desipramina, além da própria dibenzepina (ainda hoje comercializada na Alemanha e outros países europeus como antidepressivo). A amoxapina, também classificada entre os chamados antidepressivos “tricíclicos”, é estruturalmente muito próxima da loxapina, um antipsicótico do grupo das dibenzoxazepinas, grupo que inclui ainda carpipramina e clozapina, e também da própria clozapina, classificada entre as dibenzodiazepinas.

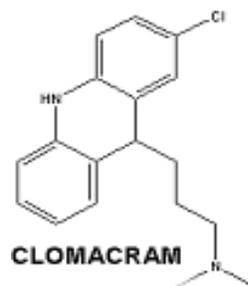
Como se vê, foi grande a importância da fenotiazina na origem e no desenvolvimento não só de antipsicóticos típicos e atípicos mas, de modo geral, de vários medicamentos muito utilizados na clínica psiquiátrica, ainda no presente.

Além dos tioxantenos, outros antipsicóticos guardam parentesco estrutural com as fenotiazinas. Nos deteremos nesta seção em examinar sete substâncias: clomacram, duoperona, espiclomazina, fluotraceno, homefenazina, oxipendil e protipendil. Têm todas, apenas interesse teórico ou histórico, já que não mais são comercializadas na maioria dos países, com as exceções da homefenazina e do protipendil, até recentemente ainda disponíveis na Alemanha.

Nenhuma destas substâncias foi licenciada ou consta ter sido ensaiada em nosso país.

CLOMACRAM

(*CHLOMACRAN, CLOMACRAN, CLOMACRÃO*)



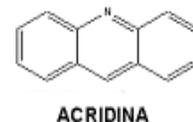
9-acridinopropanamina, 2-cloro-9,10-diidro-N,N-dimetil- ou:

2-cloro-9-(3-dimetilaminopropil)acridam ou: (SK&F 14,336; SK&F-14336; SK&F 14336). (CAS RN Numbers: 5310-55-4; 22199-46-8 (fosfato[1:1]); 22270-46-8 (fosfato não-especificado))

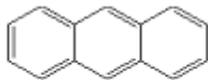
FM: C₁₈-H₂₁-Cl-N₂

DD: 150 a 600mg VO ; 50 a 300mg IM (07)

Classificado entre os acridanos, é um heterocíclico derivado da acridina, com uma cadeia lateral dietilamínica. A acridina, por sua vez, é substância derivada do antraceno (ou *paranaftaleno*, substância extraída do alcatrão da hulha), com substituição de um dos grupos metila centrais por um átomo de nitrogênio [acridina: C₁₃H₉N]. A fenotiazina forma-se pela substituição adicional de outro grupo metila do mesmo anel tricíclico do antraceno por um átomo

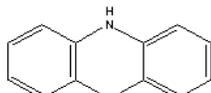


de enxofre. Do mesmo modo que a fenotiazina, a acridina também serviu de base para a síntese de numerosos corantes, usados inclusive em histopatologia.



ANTRACENO

Note-se que a fórmula do clomacram é muito semelhante à da clorpromazina, sem a substituição por enxofre no anel tricíclico e com a cadeia lateral inserindo-se no carbono remanescente, ao invés de no nitrogênio trivalente como se vê em derivados fenotiazínicos.



FENOTIAZINA

É considerado um antipsicótico de baixa potência (maior dose em *mg*), com potência similar à da clorpromazina e com marcantes efeitos sedativos e anticolinérgicos.

Ensaio clínico com preparações orais e parenterais, na *Esquizofrenia*, na *Mania Aguda*, e em psicóticos orgânicos e crônicos, marcaram o lançamento clínico do clomacram como antipsicótico, no final da década de 60 (01, 14, 17, 18, 20, 37). Na mesma época foi comparado à clorpromazina em estudo controlado (06) e logo a seguir à trifluoperazina (42) demonstrando eficácia equivalente, embora já fossem registrados, ainda que sem o devido destaque, efeitos adversos como a erupção cutânea observada em quase metade dos pacientes no ensaio de *Needham & Blignault*, causada, provavelmente, por fototoxicidade (26, 40).

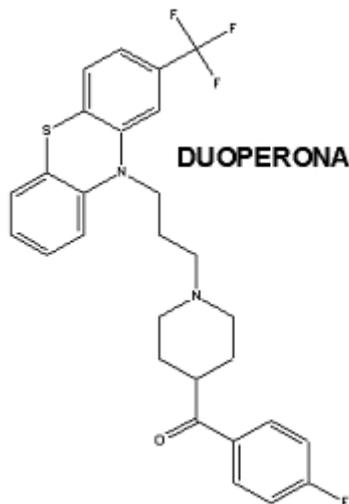
Também foi preconizada em doses menores, para pacientes “neuróticos” do mesmo modo que, à época, muitos outros neurolépticos foram empregados como ansiolíticos alternativos ou medicamentos coadjuvantes aos antidepressivos nas depressões ansiosas (43). Apesar de recebida com algum entusiasmo e com sua ação antipsicótica comprovada na clínica, seu desenvolvimento foi interrompido pela má tolerabilidade nos ensaios iniciais.

Chamaria a atenção na maioria deles grande fototoxicidade, freqüentes relatos de opacificação do cristalino, neutropenia além de moderada hepatotoxicidade (30). Todavia, outros estudos não confirmariam, na mesma proporção e intensidade, sua ocorrência quando se usavam esquemas posológicos mais brandos, ainda que por prazos tão longos quanto doze meses (03).

Não disponível comercialmente.

DUOPERONA

(DUOPERONE)



Metanona, (4-fluorofenil)(1-(3-(2-(trifluorometil)-10H-fenotiazin-10-il-)propil)-4-piperidinil)- ou: (AHR-6646).

(CAS RN Number 62030-88-0)

FM: C₂₈-H₂₆-F₄-N₂-O-S

É um composto interessante que possui simultaneamente subestrutura fenotiazínica piperidínica trifluorada e um radical *p-fluorobutirofenona*, componente estrutural típico dos neurolépticos butirofenônicos. Tem início e duração de ação bastante prolongados com forte ação cataléptica nos animais de experimentação, motivos pelos quais, provavelmente, foi preterida por outros compostos da série.

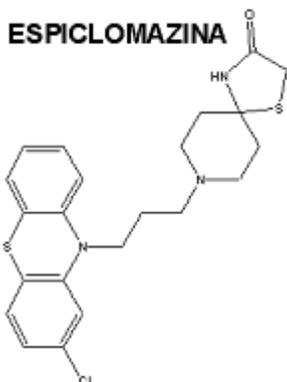
Foi introduzida em 1979 (24) mas só veio ter nova menção na literatura cerca de dez anos depois, descrevendo método para medição de suas concentrações plasmáticas através de cromatografia líquida de alta resolução (performance) (41).

Apesar do ensaio antecipar o início de ensaios, não há menções na literatura a desenvolvimento clínico, faixas das doses preconizadas para seres humanos, nem notícias de eventual comercialização.

Não disponível comercialmente.

ESPICLOMAZINA

(CLOSPIRAZINE, SPICLOMAZINE)



8-(3-(2-Cloro-10-fenotiazinil)propil)-1-tia-4,8-diazaspiro(4,5)decan-3-ona ou:
1-Tia-4,8-diazaspiro(4,5)decan-3-ona, 8-(3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil)-, cloridrato ou:
1-Tia-4,8-diazaspiro(4,5)decan-3-ona, 8-(3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil)-, monoclóridrato ou:
8-(3-(2-Clorofenotiazin-10-il)propil)-1-tia-4,8-diazaspiro(4,5)decan-3-ona cloridrato ou:
(APY-606)(NSC 290956).
(CAS RN Numbers 24527-27-3, base; 27007-85-8, cloridrato)
FM: C₂₂-H₂₄-Cl-N₃-O-S₂ ou
C₂₂-H₂₄-Cl-N₃-O-S₂.Cl-H (cloridrato)

Pode ser considerado um derivado fenotiazínico (45) com cadeia lateral complexa, de alto peso molecular. É substância muito pouco referida na literatura mundial, e quando muito apenas na experimentação animal, além de ensaios *in vitro*, constando apenas menção de experimentação clínico-terapêutica e estudos farmacocinéticos em uma série de 3 artigos japoneses da década de 70 (21, 38, 39), sem continuidade posterior no desenvolvimento como antipsicótico em nível mundial.

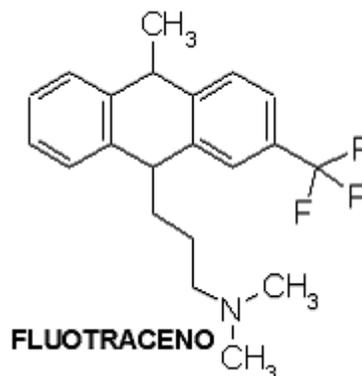
Nos ensaios com animais, apresenta padrão de ação típico dos antipsicóticos, com inibição da resposta de evitação no rato, de modo muito semelhante a propericiazina e a tioridazina (29).

O banco de dados *ChemID* da *Internet Grateful Med* (<http://igm.nlm.nih.gov/>) fornece dois nomes-fantasia com origem em registros em países não informados: DICEPLON® e DISEPRON®.

Não disponível comercialmente.

FLUOTRACENO

(FLUOTRACEN, FLUOTRACENE)



9-Antraceno-10-propilamina, 9,10-diidro-N,N,10-trimetil-2-(trifluorometil)-, cis-(+/-)- ou:
(+/-)-cis-9, 10-diidro-N, N, 10-trimetil-2-(trifluorometil)-9-antraceno-10-propilamina ou:
(SKF 28.175)
(CAS RN 35764-73-9)
FM: C₂₁-H₂₄-D₃-N
DD: 100 a 400mg (34)

Derivado antracênico introduzido no final dos anos 70 (28) que embora figure como antidepressivo no *ChemidPlus* teria comprovado propriedades neurolépticas (19) e iniciado desenvolvimento como medicamento antipsicótico que mais tarde, por razões que se desconhece, foi interrompido.

De fato, a literatura registra, na década seguinte, ensaios clínicos tanto como antidepressivo na *Depressão Maior* (16, 22) quanto como antipsicótico (32).

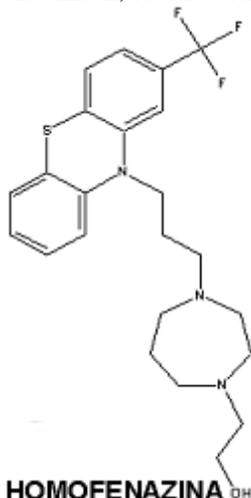
Mostrou-se um neuroléptico ativador de poucos efeitos adversos, seja por ações anticolinérgicas seja extrapiramidais por bloqueio estriatal.

Os direitos do composto ainda pertencem à empresa farmacêutica *SmithKline Beecham* norte-americana.

Não disponível comercialmente.

HOMOFENAZINA

(HOMOFENAZINE, HOMOPHENAZINE)



HOMOFENAZINA

1-(beta-hidroxietil)-4-{3'-[2'-trifluormetil-fenotiazinil(10')]-propil}-hexaidro-1,4-diazepina ou:

1H-1,4-Diazepina, hexaidro-1-(2-hidroxietil)-4-(3-((2-trifluorometilfenotiazin- il)-10)-propil)-, dihidrocloridrato ou:

1H-1,4-Diazepina-1-etanol, hexaidro-4-(3-(2-(trifluorometil)-10H-fenotiazin-10-il)propil)-, dihidrocloridrato ou:

1H-1,4-Diazepina-1-etanol, hexaidro-4-(3-(2-(trifluorometil)fenotiazin-10-il)propil)-, dihidrocloridrato ou:

Hexaidro-4-(3-(2-(trifluorometil)-10H-fenotiazin-10-il)propil)-1H-1,4-diazepina-1-etanol dihidrocloridrato ou:

1-(beta-hidroxietil)-4-{3'-[2'-trifluormetil-fenotiazinil(10'')]-propil}-hexaidro-1,4-diazepina ou:

(NSC 169880).

(CAS RN Number 1256-01-5)

FM: C₂₃-H₂₈-F₃-N₃-O-S₂Cl-H

DD: 6 a 18mg. (02)

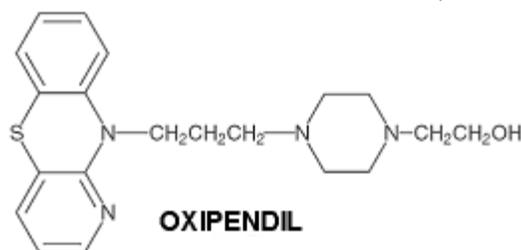
Tem fórmula estrutural próxima à duoperona e antipsicóticos fenotiazínicos piperazínicos como a acetofenazina, butaperazina e carfenazina mas, sobretudo à da trifluorada flufenazina, de quem difere apenas por não possuir um anel piperazínico ao ter acrescentado um átomo de carbono e dois de hidrogênio, formando um anel binitrogenado heptagonal (C₅N₂) ao invés de hexagonal (piperazínico) na cadeia lateral. Segundo o manual de *Benkert e Hippus*, embora seja rigorosamente um neuroléptico tricíclico, sua ação antipsicótica seria muito débil, tendo sido apenas introduzido na

clínica como medicação hipno-sedativa: OLDAGEN[®], PASADEN[®] (Alemanha). Só apresentaria os clássicos efeitos extrapiramidais em doses muito altas (02). A única referência na literatura encontrada em periódicos especializados, a partir da década de 60, é o registro de um ensaio de experimentação animal num teste-padrão para neurolépticos, comparativo com a clorpromazina (23).

Não disponível comercialmente.

OXIPENDIL

(OXIPENDILO, OXYPENDYL, PERTHIPENDYL, PERTIPENDIL)



OXIPENDIL

4-(3-(1-azafenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinoetanol ou:

2-(4-(3-(1-Aza-10-fenotiazinil)propil)-1-piperazinil)etanol ou:

2-(4-(3-(10H-Pirido(3,2-b)(1,4)(benzotiazin-10-il)propil)-1-piperazinil)etanol ou:

4-(3-(10H-Pirido(3,2-b)(1,4)benzotiazin-10-il)propil)piperazin-1-il)etanol, dicloridrato ou:

(CAS RN 5585-93-3)

FM: C₂₀-H₂₆-N₄-O-S

DD: acima de 1g (34).

Segundo o *Instituto Lundbeck* (34) é uma azafenotiazina que foi introduzida na década de 60 e ensaiada no tratamento de esquizofrênicos crônicos por *Simpson* e colaboradores, logo a seguir (46). Teria mostrado propriedades sedativas com mínimos efeitos comportamentais. É um antipsicótico com potência ainda menor que a da clorpromazina, o protótipo de referência dos antipsicóticos de baixa potência. O oxipendil ou pertipendil, como também se tornou conhecido, só teria mostrado ações terapêuticas com doses diárias superiores a 1g.

Chegou a alcançar licenciamento na Alemanha mas acabaria sendo descontinuado. Não há registro de outros ensaios clínicos ou desenvolvimentos posteriores

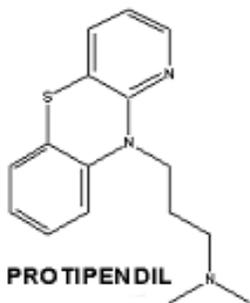
Não disponível no Brasil.

No Exterior:

Antigo PERVETRAL[®] - (Homburg) (Alemanha) (retirado, comp 25mg - supos. 30mg, amp. 25mg/ml); PERVETRAL[®] (Wallace) (USA) (não licenciado).

PROTIPENDIL

(PROTHIPENDYL,
THIOPHENYLPYRIDYLAMINE)



10H-Pirido(3,2-b)(1,4)benzotiazina, 10-(3-
(dimetilamino)propil)- ou:

10H-Pirido(3,2-b)(1,4)benzotiazina-10-
propanamina, N,N-dimetil-ou:

Dimetilamino-n-propil-tiofenilpiridilamina ou:

10-(3-dimetilamino-propil)-10H-pirido[3,2-
b][1,4]benzotiazina.ou:

(BRN 0259865) (LG 206) (MH 05101).

(CAS RN Number 303-69-5)

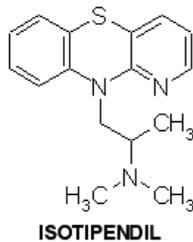
FM: C₁₆-H₁₉-N₃-S

DD: 240 a 1000mg. (02)

É o principal representante do subgrupo das benzotiazinas ou azafenotiazinas que abarca ainda os análogos isotipendil (anti-histamínico) e oxipendil.

O protipendil é considerado um antipsicótico de baixa potência com estrutura tricíclica azafenotiazínica que, fora a substituição do anel benzólico por um piridínico, é muito similar no restante à estrutura molecular da clorpromazina. Introduzido nos anos 60, é, ainda hoje, comercializada em países da Europa Central. Preliminarmente foi ensaiado na *Esquizofrenia Crônica* (47) e distúrbios comportamentais dos deficientes mentais (35), mas, recentemente, vem ganhando novo interesse ao demonstrar propriedades farmacodinâmicas atípicas como antipsicótico.

Nos ensaios de experimentação animal, utilizando o "paw-test", comportou-se como um



antipsicótico atípico (do mesmo modo que a clozapina, a tioridazina, a remoxiprida, a racloprida, a risperidona, sertindol, olanzapina e o composto experimental ORG-5222, uma dibenzoxazepina) demonstrando, como estes, ação preferencial no tubérculo olfatório com menor ação no núcleo *accumbens*, padrão oposto aos neurolépticos clássicos (08).

Também em animais, não demonstrou alterações eletrocardiográficas quando comparado à clorpromazina (que produz taquicardia) e à tioridazina (que produz alargamento do complexo QRS) (50). Foi uma das substâncias a ser proposta para o tratamento da enxaqueca de origem medicamentosa (51).

Na década de 80, antes do reconhecimento das qualidades terapêuticas especiais da clozapina e da busca por outras substâncias de perfil atípico, era, segundo o manual de *Benkert e Hippius*, considerado "um neuroléptico débil" com ação antipsicótica inferior à da clorpromazina mas com bom efeito indutor do sono e com alguma utilidade em psicóticos senis e na fase de manutenção na *Esquizofrenia* (02).

Na insônia, utilizam-se doses de 40 a 80mg. Como antipsicótico, doses iniciais maiores que 80mg 3 vezes ao dia eram recomendadas, ficando a manutenção, na maior parte das vezes, entre 240 e 480mg/dia. Doses superiores, até 1000mg/dia, só devem ser empregadas em pacientes hospitalizados.

Em alguns países da Europa, encontram-se também disponíveis preparados farmacêuticos com solução parenteral para uso intramuscular. A maioria dos efeitos adversos observados é de natureza vegetativa. Recomenda-se cuidado especial em pacientes orgânicos, intoxicações agudas por substâncias depressoras do sistema nervoso central, cardiopatas, doentes com insuficiência hepática ou renal.

Nas tentativas de suicídio, doses superiores a 4 gramas foram fatais, com as maiores concentrações no exame *post-mortem*, verificando-se no fígado e nos rins (49). Em recente caso de intoxicação voluntária, envolvendo associação com zolpidem e álcool (09), observou-se depressão respiratória contornada com o emprego de flumazenil (antagonista benzodiazepínico) (*no Brasil*: LANEXAT[®]). Ainda mais recentemente, foi relatada uma superdosagem com 3.5g de protipendil acrescidos de 2.5g de doxepina com desenvolvimento de graves arritmias contornadas com êxito, pela administração de bicarbonato de sódio (12). Já foi implicada em *Síndrome*

Neuroléptica Maligna acompanhada de retenção urinária, na associação com flufenazina e contornada com a suspensão destes antipsicóticos (31). À semelhança de neurolépticos de outros grupos e da maioria das fenotiazinas, demonstrou *in vitro*, alto índice de fototoxicidade (13). Também esteve implicada em priapismo (36).

Não disponível comercialmente no Brasil.

No exterior: DOMINAL[®] (Alemanha)
LARGOPHREN[®] TIMOVAL[®] TIMOVAN[®]
TOLNATE[®] (Reino Unido).

Referências Bibliográficas (Outras Compostos)

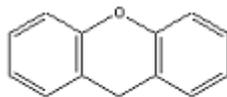
01. Angus JW, Deutsch LJ, Edwards JG, Simpson GM. A double-blind comparison of the acridane derivative, clomacran phosphate and trifluoperazine in schizophrenia. *Behav Neuropsychiatry* 1969 Apr;1(1):13-8.
02. Benkert O & Hippus H. *Farmacoterapia Psiquiátrica. Trad Esp 3ª ed alemã, EUNSA, Pamplona, 1981.*
03. Bishop MP, Mason LB, Gallant DM, Bishop G. One-year trial of the antipsychotic acridan compound, SK&F 14336. *Curr. Ther. Res Jul 1969; 11:447-455.*
04. Caldwell AE. *Historia de la Psicofarmacologia. In: Clark WG & del Giudice J. Principios De Psicofarmacologia. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975, pp 10-36.*
05. Campos JS et al. Algumas observações sobre o emprego da Rauwolfia sello "wu" em psiquiatria. *Bol Inst Vital Brasil, 1954; 5:199.*
06. Case WG, Ryder BL, Dhopeswarkar VP, Pereira-Ogan JA, Rickels K. Clomacran and chlorpromazine in psychotic outpatients: a controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp 1971 Jun;13(6):337-43.*
07. Chien CP, Sah M, Dubiel GC, Lu L. Double-blind study comparing the intramuscular usage of an acridan derivative, SK&F 14336, to chlorpromazine. *Curr. Ther. Res Jan 1970; 12:52-56.*
08. Cools AR, Prinssen EP, Ellenbroek BA. The olfactory tubercle as a site of action of neuroleptics with an atypical profile in the paw test: effect of risperidone, prothipendyl, ORG 5222, sertindole and olanzapine. *Psychopharmacology (Berl) 1995; 119(4):428-39.*
09. Debailleul G, Khalil FA, Lheureux P. HPLC quantification of zolpidem and prothipendyl in a voluntary intoxication. *J Anal Toxicol 1991; 15(1):35-7.*
10. Delay J & Deniker P. 38 cas de psychoses traités par la cure prolongée et continué de 4568 RP. *Ann Méd Psychol, 1952; 110:364.*
11. Delay J, Deniker P & Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Ann Méd Psychol, 1952; 110(2), 112-117.*
12. Diltor MW, Poelmans LW, Hubloue I, Spapen HD, Maes V, Huyghens LP. Combined intoxication with a tricyclic antidepressant agent and a neuroleptic. *Eur J Emerg Med 1996; 3(1):52-5.*
13. Eberlein-Konig B, Bindl A, Przybilla B. Phototoxic properties of neuroleptic drugs. *Dermatology 1997; 194(2):131-5.*

14. Edwards JG, Simpson GM. A trial of clomacran phosphate (SK&F 14,336) in mania. *Curr Ther Res Clin Exp 1969 Mar;11(3):115-7.*
15. Feinberg AP, Snyder SH. Phenothiazine drugs: structure-activity relationships explained by a conformation that mimics dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A 1975; 72(5):1899-903.*
16. Feldmann HS, Denber HC. Fluotracen (SKF 28, 175): a new antidepressant. Double-blind study with amitriptyline. *Prog Neuropsychopharmacol. 1980;4(1):51-6.*
17. Freeman H, Oktem MR. Tranquilizing effects of SKF 14336 in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp 1966 Aug;8(8):395-9.*
18. Goldstein BJ, Jacobson S. Clinical evaluation of SKF-14336 in the treatment of psychosis associated with organic brain syndrome. *Dis Nerv Syst 1969 Jan;30(1):37-41.*
19. Halperin R, Guerin JJ Jr, Davis KL. Chronic administration of three neuroleptics: effects of behavioral supersensitivity mediated by two different brain regions in the rat. *Life Sci. 1983 Aug 8;33(6):585-92.*
20. Hekimian LJ, Floyd A, Gershon S. Clinical trial of an acridane derivative (SKF No. 14,336) in male schizophrenics. *Curr Ther Res Clin Exp 1967 Jan;9(1):17-23.*
21. Imamura H, Okada T, Matsui E, Kato Y. Studies on psychotropic drugs. VII. Metabolic fate of APY-606. (2). Absorption, distribution, excretion and metabolism of tritiated APY-606. *Yakugaku Zasshi 1970; 90(7):813-7.*
22. Itil TM, Michael ST, Baccari S, et al: Antidepressant effects of fluotracen, a long-acting potent thymoleptic. A double-blind controlled trial. *Curr Ther Res 1984; 35: 1014-1032.*
23. Iwahara S, Iwasaki T, Hasegawa Y. Effects of chlorpromazine and homofenazine upon a passive avoidance response in rats. *Psychopharmacologia 1968; 13(4):320-31.*
24. Johnson DN, Turley BG, Jones MR, Coffin CB, Leonard CA, Funderburk WH. AHR-6646: a new, long-acting neuroleptic. *Prog Neuropsychopharmacol 1979;3(5-6):513-20.*
25. Kline NS. Use of Rauwolfia Serpentina Benth in neuropsychiatric conditions. *Ann of N.Y. Acad of Sci, 1954; 59, 107-132.*
26. Kostenbauder HB, Jawad MJ, Sung P-L, Digenis GA. Photochemical reactions in presence of surfactants and macromolecules. *J. Soc. Cosmet. Chem Feb 1971; 22:83-94.*
27. Krinsky S et al. Sobre o emprego da reserpina em psiquiatria. *Considerações preliminares. Arq Dep Assist Psicop Esta S Paulo 1955; 21:5-19.*
28. Kulik FA, Wilbur R, Kruckeberg M. Clinical experience with fluotracen HCL: report of a case. *Prog Neuropsychopharmacol. 1979;3(5-6):559-61.*
29. Kuribara H, Tadokoro S. Correlation between antiavoidance activities of antipsychotic drugs in rats and daily clinical doses. *Pharmacol Biochem Behav 1981; 14(2):181-92.*
30. Lampe WT II. Adverse effects with clomacran. *J. Clin. Pharmacol. New Drugs May-Jun 1970; 10:171-174.*
31. Lanczik M, Fritze J. Neuroleptic malignant syndrome--a case report. *Psychiatr Prax 1992; 19(3):84-6.*
32. Levy MI, Kendler KS, Mathe A, et al: Antipsychotic efficacy of fluotracen: a clinical trial. *J Clin Psychopharmacol 1983; 3: 189-192.*
33. Lucena J, Loreto G & Costa AS. Resultados do tratamento de doentes mentais pelo Amplictil. *Neurobiologia 1956; 19(1-2): 1-20.*
34. Lundbeck Institute CNS Forum. Alphabetical List. Disponível em <http://www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropics>.
35. McKenzie ME, Roswell-Harris D. A controlled trial of prothipendyl (tolnate) in mentally subnormal patients. *Br J Psychiatry 1966; 112(482):95-100.*

36. Michielsens D, Lamberts G, De Boe V, Braeckman J, Keuppens F. Prothipendylhydrochloride-induced priapism: case report. *Acta Urol Belg* 1997; 65(4):43-4.
37. Nair KC, Chen CH. Clinical trial of clomacran phosphate (SKF-14336) in chronic psychotic male patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970 Jun; 12(6):394-401.
38. Nakanishi M, Okada T, Kato Y. Studies on psychotropic drugs. VI. Metabolic fate of APY-606. (1). Excretion and metabolism in rats. *Yakugaku Zasshi* 1970; 90(7):808-12.
39. Nakanishi M, Okada T, Tsumagari T. Studies on psychotropic drugs. V. Pharmacological effects of 8-(3-(2-chloro-10-phenothiazinyl)propyl)-1-thia-4,8-diazaspiro(4,5) decan-3-one hydrochloride (APY-606). *Yakugaku Zasshi* 1970; 90(7):800-7.
40. Needham RFH, Blignault WJ. Comparison of an acridan derivative (SK&F 14336) and trifluoperazine in the treatment of chronic schizophrenia. *Med. J. Aust, Sep* 1969; 2:550.
41. Osman MA, Bhavnagri VP, Pinchbeck FM, Cheng LK, Wright GJ. Determination of duoperone in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1987 Aug 7; 419:452-7.
42. Pecknold JC, Ban TA, Lehmann HE. A standard-(trifluoperazine) controlled clinical study with clomacran in newly admitted schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1977 Jul; 13(3):14-5.
43. Rickels K, Perloff M, Perez LA, Pereira-Ogan JA, Kelly EA, Hesbacher PT. Clomacran in anxious neurotic outpatients: a controlled study. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1972 Jan; 12(1):46-53.
44. Sampaio N. A clorpromazina em psiquiatria. *Bol Hosp Jul Mor* 1955; 4:5.
45. Seno H, Hattori H, Ishii A, Kumazawa T, Watanabe-Suzuki K, Suzuki O. High performance liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry for phenothiazines with heavy side chains in whole blood. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1999; 13(23):2394-2398.
46. Simpson GM, Angus JWS. A preliminary study of oxypendyl in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res* 9: 225-228, 1967.
47. Simpson GM, Angus JW. A preliminary study of prothipendyl in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967; 9(5):265-8.
48. Vizzotto S, Tomchinsky RB, Goes JF & Fiore LJ. Dados preliminares sobre os resultados obtidos com a clorpromazina em Psiquiatria (71 casos). *Arq Dep Assist Psicop Est S Paulo* 1955; 21:234.
49. Wu M, Schmitt G, Mattern R. Suicide with prothipendyl. *Arch Kriminol* 1994; 193(5-6):158-62.
50. Zbinden G, Ettl R, Bachmann E. Electrocardiographic changes in rats during chronic treatment with antidepressant and neuroleptic drugs. *Arzneimittelforschung* 1980; 30(10):1709-15.
51. Zed PJ, Loewen PS, Robinson G. Medication-induced headache: overview and systematic review of therapeutic approaches. *Ann Pharmacother* 1999; 33(1):61-72.

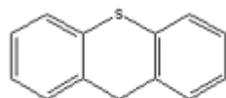
II. Tioxantenos

Este grupo de compostos foi originalmente desenvolvido por Povl Viggo Petersen e equipe, em estudo sistemático, durante os anos 60 em Aarhus, na Dinamarca, em busca de substâncias com ação antipsicótica equivalente à das fenotiazinas, porém, com melhor tolerabilidade, substituindo-se o anel fenotiazínico por um anel tioxantênico.

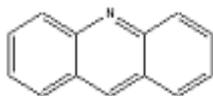


XANTENO

O xanteno e o tioxanteno, assim como a acridina (composto básico para corantes dos ácidos nucleicos usados em histologia) e a fenotiazina, derivam-se do antraceno (ou paranaftaleno), substância extraída do alcatrão da hulha. Adicionalmente, o tioxanteno pela substituição do oxigênio do anel central do xanteno por átomo de enxofre, diferentemente da fenotiazina quando ocorre uma adicional



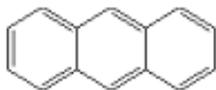
TIOXANTENO



ACRIDINA

substituição de um dos grupos metila do anel central do antraceno por átomo de nitrogênio, sendo esta, aliás, a única substituição verificada no caso da acridina (aza-antraceno).

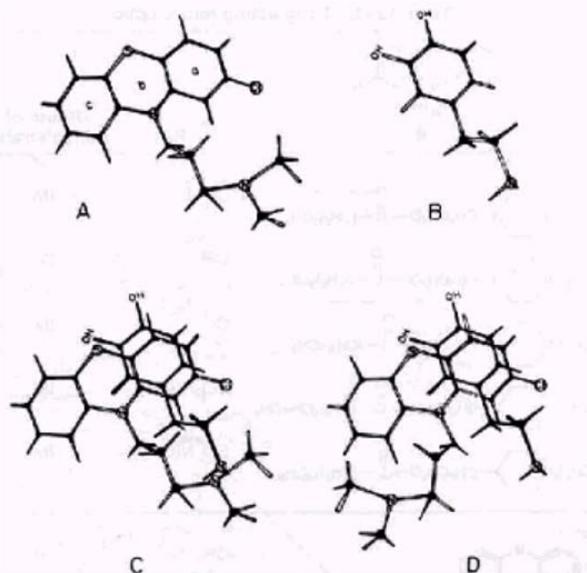
À semelhança dos fenotiazínicos, os derivados tioxantênicos também podem ser subdivididos em alifáticos (clorprotixeno), piperazínicos (clotixamida, flupentixol, teflutixol, tiotixeno, zuclopentixol) e piperidínicos (piflutixol) tomando-se como referência a cadeia lateral agregada ao anel tricíclico.



ANTRACENO

Observe-se que consequência importante da manutenção de um grupo $C=CH-$ ao invés de um grupo $N-CH_2-$ como ocorre com as fenotiazinas, é conferir rigidez à estrutura molecular pela dupla ligação, propiciando a formação de dois isômeros geométricos estáveis: *Z* (*cis*, *alfa*) e *E* (*trans*, *beta*).

Como no caso das fenotiazinas, os compostos somente se ligam aos receptores dopaminérgicos quando na forma isomérica *cis*, já que a forma *trans* não permite seu perfeito acoplamento, por não reproduzir a exata conformação do neurotransmissor.



Conformações da clorpromazina (A) e dopamina (B) e sua superposição molecular (C) determinada em análises por cristalografia com Raio X. As letras a, b e c em (A) designam os anéis. (D) mostra a conformação em que a cadeia lateral alquila da clorpromazina está na posição *trans* (anel a e cadeia lateral amino) não permitindo superposição à dopamina.

Apesar de apenas os isômeros *cis* (*Z*, *alfa*) dos derivados tioxantênicos serem ativos farmacologicamente como antipsicóticos, a formulação comumente empregada para estes medicamentos consiste em misturas racêmicas compostas por 50% de cada isômero. A única exceção é o zuclopentixol que, com o recente desenvolvimento de métodos que permitem direcionar o processo de síntese para obter apenas o isômero desejado, é sintetizado como isômero *cis* (*Z*) do clopentixol, um antipsicótico originalmente introduzido ainda nos anos 60 como mistura racêmica da forma cloridrato para uso oral em doses por estas razões, exatamente o dobro das propostas no presente para o zuclopentixol.

Das substâncias sintetizadas inicialmente, em relação às fenotiazinas, costuma-se reconhecer que o clorprotixeno seria o análogo da clorpromazina, o clopentixol (*i.e.* zuclopentixol) da perfenazina e o tiotixeno da tioproperazina.

O clorprotixeno guarda grande semelhança estrutural com o protixeno, substância classificada como antidepressivo tricíclico tioxantênico em muitos bancos de dados de compostos orgânicos, diferindo deste apenas pelo acréscimo de átomo de cloro, de modo semelhante ao que ocorre entre clorpromazina e promazina no caso dos compostos fenotiazínicos. Desta estreita relação estrutural com o protixeno explique-se, talvez, a reputação inicial do clorprotixeno em se constituir em neuroléptico com propriedades

antidepressivas secundárias, apesar de seu conhecido perfil sedativo.

Atualmente os derivados tioxantênicos mais prescritos em todo o mundo, além do tiotixeno oral, são preparados de depósito contendo flupentixol e o (*Z*)-*clopentixol* ou zuclopentixol. Este último, depois da suspensão da comercialização do clorprotixeno (antigo TACTARAN®) e do tiotixeno (antigo NAVANE®), é o único derivado do grupo que nos consta estar ainda em comercialização no Brasil. Introduzido recentemente, tanto na forma oral (dicloridrato) como também em apresentações (acetato e decanoato), para uso parenteral, como já mencionamos, contém apenas o isômero *cis* da mistura racêmica original do *clopentixol*.

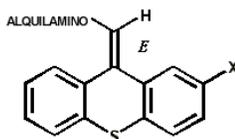
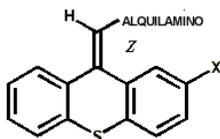
Serão também brevemente revistos aqui três derivados tioxantênicos menos conhecidos, que não chegaram a alcançar efetiva comercialização: clotixamida, piflutixol e teflutixol.

O pimetixeno (MURICALM®, SANTUSSAL®, SONIN®) é tipo estruturalmente diferente de derivado tioxantênico, não-isomérica,



que não possui propriedades antipsicóticas, embora mostre bloqueio histamínico, serotoninérgico e colinérgico, do tipo muscarínico.

É comercializado no país como medicamento antialérgico, antitussígeno e sedativo pediátrico.

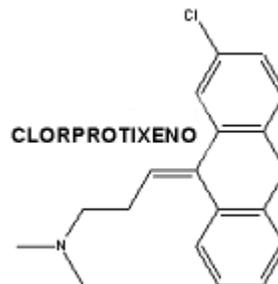


É interessante notar que sua configuração molecular é tal que um grupo piperidina é acoplado diretamente à dupla ligação do carbono do anel tricíclico sem dar lugar à isomeria.

Embora figure em alguns bancos de dados como tranqüilizante, não será considerado nesta revisão por não possuir propriedades antipsicóticas nem antagonismo dopaminérgico central.

CLORPROTIXENO

(CHLORPROTHIXENE,
CHLOROPROTHIXENE, CHLORPROTHIXEN,
CHLOTHIXEN, CLORPROTISENE, CPT, CPX)



1-Propanamina, 3-(2-cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)-N,N-dimetil-, (Z)- ou:
Tioxanteno-delta9, gama-propilamina, 2-cloro-N,N-dimetil-, (Z)- ou:
Tioxanteno-delta(sup 9), gama-propilamino, 2-cloro-N,N-dimetil-, (Z)- ou:
(alfa-2-Cloro-9-omega-dimetilamino-propilamino)tioxanteno ou:
alfa-2-Cloro-10-(3-dimetilaminopropilideno)-tioxanteno ou:
trans-2-Cloro-9-(3-dimetilaminopropilideno)tioxanteno ou:
(Z)-2-Cloro-9-(omega-dimetilaminopropilideno)tioxanteno ou:
2-Cloro-9-(omega-(dimetilamino)propilideno)tioxanteno ou:
cis-2-Cloro-9-(3-dimetilaminopropilideno)tioxanteno ou:
(Z)-2-Cloro-N,N-dimetiltioxanteno-delta(sup 9,gama)-propilamina ou:
2-Cloro-N,N-dimetiltioxanteno-delta(sup 9),gama-propilamina ou
2-Cloro-N,N-dimetil-3-tioxanten-9-ilidenepropilamina ou:
3-(2-Cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina ou:
(Ro 4-0403)(MK 184)(N 714C)(NSC 18720).
(CAS RN 113-59-7)
FM: C₁₈-H₁₈-Cl-N-S
DD: 10 a 600mg Via Oral (VO) (139); 25 a 300mg VO (285); 50 a 500mg VO (31); 90 a 150mg Via Intramuscular (IM), 30 a 60mg Via Endovenosa (EV) e 120 a 180mg VO (176).

Substância original do grupo dos antipsicóticos tioxantênicos, é considerado o tioxanteno alifático com papel equiparável ao da clorpromazina entre os alifáticos fenotiazínicos, e da qual se diferencia estruturalmente apenas pela

ausência de substituição de um dos grupos metila do anel tricíclico central original do antraceno pelo átomo de nitrogênio como no anel tricíclico da fenotiazina. Foi introduzido comercialmente no ano de 1959, na Alemanha.

Comporta-se como um antipsicótico débil, de baixa potência, menos eficaz que o tiotixeno ou mesmo a clorpromazina. Como os outros tioxantenos, somente o isômero *cis* (configuração *Z*, *alfa*) mostra atividade antidopaminérgica central, responsável pela eficácia antipsicótica (276), ao contrário do estereoisômero *trans* (configuração *E*, *beta*) farmacologicamente inativo neste aspecto.

Tem meia-vida de 24h, em média, com biodisponibilidade oral de cerca de 60% (20). É secretada no leite materno (a droga-mãe mais o metabólito sulfóxido), mas a dose total de clorprotixeno absorvida pelos lactentes não costuma ultrapassar a 0,1% da dose materna em mg/k (197).

Além de bloqueador dopaminérgico (D_1 , D_2) é também potente bloqueador serotoninérgico, especialmente em receptores do subtipo $5Ht_{1A}$ (293). Tem adicional afinidade por receptores histamínicos, adrenérgicos, muscarínicos, com ação anticolinérgica intensa (comparável à da clozapina, embora com bloqueio dopaminérgico mais intenso (91) e razão $5Ht_2/D_2$ menor quando em comparação com o atípico). Também demonstrou alta afinidade pelos receptores *GABA* de modo semelhante à clozapina, tioproperazina, tiotixeno, clopipazam e sulforidazina (270).

Atribuiu-se ao clorprotixeno, do mesmo modo que à clozapina, ação preferencial na via dopaminérgica mesolímbica (17). De fato, demonstra muito pouca tendência a efeitos adversos extrapiramidais (104). Embora com este perfil sugestivo e considerável atividade bloqueadora dopaminérgica em D_1 (a qual foi atribuída à baixa propensão à *Discinesia Tardia*), não teria demonstrado, em estudo duplo-cego controlado, superioridade definida sobre o haloperidol na *Esquizofrenia Crônica* (99). Entretanto, na metanálise de *Ravn* e seus colaboradores, de 1980 na Alemanha, cobrindo mais de 11.000 pacientes, a frequência de reações extrapiramidais ficou em 1,02% e a de *Discinesia Tardia* em 0,05% (239).

O clorprotixeno é também antagonista dos receptores alfa adrenérgicos, tanto pré (muito potente), como pós-sinápticos (231), podendo induzir secundariamente hiperatividade betadrenérgica central e periférica. Tem perfil predominantemente sedativo com uma possível ação antidepressiva adicional. Foi incluído entre

os neurolépticos com propriedades antidepressivas juntamente com a levomepromazina e a tioridazina. Chegou a ser clinicamente ensaiado em pacientes deprimidos hospitalizados (87, 227) e manipulado como substância análoga aos antidepressivos tricíclicos em experimentos laboratoriais (194) mas não preencheu inteiramente o perfil nos testes com animais (110).

No Brasil, ainda na década de 60, foram publicados estudos e ensaios clínicos envolvendo pacientes psicóticos hospitalizados ou ambulatoriais, inclusive maníaco-depressivos (16, 47, 48, 189, 190, 195). Chegou a ser comercializado no Brasil como neuroléptico, durante anos nas décadas de 60 e 70 com o nome fantasia de TACTARAN®.

O reconhecimento das propriedades neurolépticas levou a tentativas de aproveitamento em outras indicações, à semelhança de outras fenotiazinas e butirofenonas, em neuroleptanalgesia, na neuralgia pós-herpética (169, 217) e na pré-anestesia de cirurgias infantis por suas propriedades sedativo-analgésicas e antieméticas (243). Em psiquiatria, além de antipsicótico em adultos, foi empregado nos distúrbios de comportamento (120, 187, 297), na síndrome hiperkinética (116) e em *Esquizofrenia Infantil* (78). Em estudo duplo-cego envolvendo pacientes com *Transtorno de Ansiedade Generalizada*, mostrou-se superior ao placebo e tão bem tolerado quanto o bromazepam, e apenas ligeiramente inferior em eficácia (diferença estatisticamente não-significativa) (168).

Possui uma interessante atividade uricosúrica, próxima à da probenecida, atingindo reduções de 50% com relação aos níveis prévios de ácido úrico (255, 256), particularmente útil em pacientes psiquiátricos com co-morbidade com gota idiopática.

Eleva o *pH* do suco gástrico na metade da potência da pirenzepina, conhecida droga antiúlcera, tornando-o também conveniente, em pacientes com esta condição (273).

Como outras substâncias psicoativas de estrutura tricíclica, apresenta atividade antiprotozoária *in vitro* [antiplasmídica (211), antileishmania (267, 302) e antiameba (250)], também demonstrando agir como inibidor da calmodulina (177).

Ocasiona elevações da prolactina embora com desenvolvimento de tolerância (21). Já esteve relacionado a ocorrência de priapismo (68), *Lupus Erythematosus* medicamentoso (205), dermatite por contato (179), polineuropatia periférica reversível dose-dependente (186), hipertermia maligna (63) e *Síndrome Neuroléptica*

Maligna em paciente politraumatizado, em associação com haloperidol em altas doses (65mg/dia) (246). Nos experimentos toxicológicos preliminares com animais, sempre se comportou como uma substância mais tóxica do que a clorpromazina com uma DL (dose letal) proporcionalmente menor. Possui, reconhecidamente, potencial hepatotoxicidade (06) e cardiotoxicidade (238) e, ao contrário do tiotixeno, é tioxantênico com fototoxicidade relativamente alta, pelo menos *in vitro* (77).

Doses em torno de 2g costumam causar severa intoxicação em adultos e, em crianças, já foram descritos casos com doses inferiores a 5mg/k (98). Nas superdosagens, são comuns: grave síndrome anticolinérgica central, hipotensão severa com isquemia periférica levando à insuficiência renal além de transtornos cardiovasculares. Também já foi registrada nefrite intersticial aguda com oligúria em caso de superdosagem (1,5g) em tentativa de suicídio (249).

Por sua alta taxa de ligação às proteínas do plasma, a diálise costuma ser ineficaz, como ocorre com outros antipsicóticos, devendo recorrer-se, precocemente, às técnicas de lavagem gastrointestinal. Há, curiosamente, na literatura, o relato de melhoras substanciais, inexplicadas, após o emprego de hemodiálise em combinação com hemoperfusão, em paciente que ingerira 10g como tentativa de suicídio, apesar destes procedimentos só terem conseguido remover 1.6% da dose ingerida (167). Por suas propriedades antieméticas, não se recomenda o recurso a vômitos forçados por manobras de estimulação ou induzidos por substâncias com esta finalidade. Recorde-se mais uma vez que a provocação de vômitos fica absolutamente contra-indicada nos pacientes com sinais de sedação intensa, pelo risco de aspiração traqueobrônquica com todas as complicações daí decorrentes.

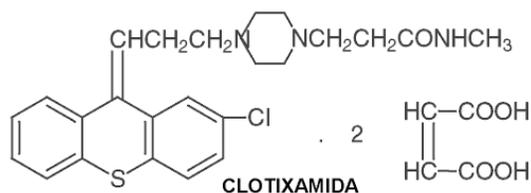
Não mais disponível no Brasil: Antigo TACTARAN®.

No Exterior:

IARACTAN® PAXYL® RENTOVET®
 TARACTAN® (Alemanha) (Canadá) (USA) (Roche) - comp 10, 25, 50 e 10mg. TARASAN®
 TRAQUILAN® TRICTAL® TRUXAL® (Alemanha) (Tropon) - comp 5, 15 e 50 mg; sol oral 2,5mg/ml; sol oral 20mg/ml; sol inj amp 2ml c/ 30mg e 1ml c/ 50mg. TRUXALETTEN®
 TRUXIL® VETACALM®

CLOTIXAMIDA

(CLOTHIXAMIDE)



(Z)-4-[3-(2-cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)propil]-N-metil-1-piperazinopropanamida 2-butenedioato

ou:

(P 4385, base livre; P 4385 A, isômero (E); P 4385 B, isômero (Z)).

FM: C₂₄-H₂₄-Cl-N₃-O-S

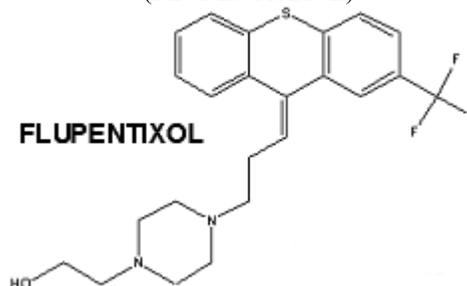
Composto tioxantênico com estrutura quiral da mesma série do tiotixeno (ou composto P-4657 B), cujo desenvolvimento como potencial medicamento antipsicótico chegou a ser iniciado pela Pfizer na forma dos sais cloridrato e dimaleato do estéreo-isômero *cis* ou (Z) (composto P 4385 B), mas que acabaria sendo preterido pelo tiotixeno. A forma (Z), representada na fórmula como diamaleato, teria mostrado bem definidas propriedades neurolépticas, ao contrário do isômero *trans* ou (E).

Há grande escassez de informações na literatura especializada e nos bancos de dados disponíveis sobre este composto. Não registra qualquer publicação recente nem ensaios clínicos controlados. Dispõe de breve registro no sítio do Instituto Lundbeck na Internet (www.luinst.org).

Não disponível comercialmente.

FLUPENTIXOL

(FLUPENTHIXOL)



1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-(trifluorometil)tioxanten-9-ilideno)propil)- ou:

1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-(trifluorometil)-9H-tioxanten-9-ilideno)propil)- ou:
 2-Trifluorometil-9-(3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)propilid-eno)tioxanteno ou:
 2-Trifluorometil-9-(3-(4-(beta-hidroxietyl)-1-piperazinil)propilid-eno)tioxanteno ou:
 4-(3-(2-(Trifluorometil)-9H-tioxanten-9-ilideno)propil)-1-piperazinoetanol ou:
 4-(3-(2-(Trifluorometil)tioxanten-9-ilideno)propil)-1-piperazinoetanol ou:
 (LC 44) (N 7009).
 (CAS RN 2709-56-0)
 FM: C₂₃-H₂₅-F₃-N₂-O-S
 DD: 3 a 12mg VO (31); 1 a 6mg VO (188); 12 a 24mg VO (55).
 (dépôt, decanoato): 20 a 40mg ou mais, IM 2/2 ou 3/3 semanas (31); 40 a 80mg IM 4/4 semanas (29); 60mg 2/2 semanas (162).
 NT: em torno de 2ng/ml (23); 7.8nmol/l (160, 162).

É antipsicótico tioxantênico com cadeia lateral piperazínica, potente como os demais componentes do grupo, afora as exceções do clorprotixeno e do piflutixol. Constitui o derivado trifluorado do clopentixol.

Como ocorre com as demais substâncias do grupo, somente o isômero *cis* mostrou relevante ação antipsicótica, mas as duas formas isoméricas (*alfa* e *beta* ou *cis* e *trans* ou *Z* e *E*) agem ambas como potente inibidores da calmodulina (84, 114). Isomerização ocorre rapidamente na presença de fotoirradiação ou oxigênio (181) (*p. ex.* exposição à luz solar ou ao ar), e podem comprometer a eficiência da substância pura, se não tomadas as medidas necessárias na formulação e conservação do produto. Estudo mais recente mostrou, porém que este risco seria mais relevante tratando-se da tioridazina e seus metabólitos ativos, do que do flupentixol (75).

É um potente bloqueador D₂, com menor ação em D₃ (74, 93). Atua também, embora em menor proporção, nos receptores D₁ com afinidade apenas um pouco menor que a da clozapina (85, 86, 133, 199, 216, 236). Também demonstrou afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5HT₂ (15), *alfa*₂-adrenoreceptores (pós-sinápticos) (229) e H₁. Este perfil farmacodinâmico tem levado alguns autores a classificá-lo como um antipsicótico “parcialmente atípico” (174). Tem propriedades adrenolíticas adicionais (acentuadas) e analgésicas (286). A ação antipsicótica é bem definida, mas com efeitos extrapiramidais um pouco menores de

que o haloperidol e maior tendência a ocasionar hipotensão arterial, embora não tenha sedativo.

Apesar de algumas propriedades sugestivas de alguma atipicidade em termos extrapiramidais, como todo antipsicótico típico, pela ação de bloqueio dopaminérgico túbero-infundibular, induz a elevação da prolactina no plasma (80, 206).

É bem absorvido por via oral atingindo picos plasmáticos entre 3 a 8h mas, como a maioria dos antipsicóticos, sofre intenso metabolismo de primeira passagem o que reduz sua biodisponibilidade com esta via de administração. Seu principal metabólito de primeira fase presente na bile e no plasma de ratos, é o derivado sulfóxido (258). Tem grande volume de distribuição, sua meia-vida é de cerca de 24 horas com eliminação renal pequena. Não produz metabólitos ativos. Atravessa a barreira placentária atingindo no feto concentrações inferiores às encontradas no útero e na placenta (69). É secretado no leite materno em concentrações 30% superiores às plasmáticas, mas a quantidade total por dia ingerida pelo lactente é muito pequena, sendo aparentemente desprovida de conseqüências, só se recomendando cautela em tratamentos de longa duração (160, 198). Apesar deste perfil farmacocinético favorável (22), as concentrações plasmáticas correlacionaram-se erratically com doses administradas, efeitos clínicos, terapêuticos e adversos, carecendo de justificativa pelo menos em rotinas assistenciais (71, 83, 147, 162, 184, 282, 284).

Os primeiros ensaios clínicos com formulações para uso oral foram realizados nos anos 60 na Alemanha, Holanda e países escandinavos. Embora nunca tenha sido comercializado no Brasil, chegou a ser ensaiado no início da década de 70 (264, 269). Licenciado para apresentação oral e *dépôt* no Reino Unido e em países da Europa continental. É, ainda hoje, o preparado *dépôt* (decanoato de flupentixol) mais utilizado no Reino Unido (29). Não se encontra disponível nas Américas.

Esta formulação de depósito mostra duração de ação de 3 a 4 semanas, pico em 4 a 7 dias e costuma levar de 10 a 12 semanas para alcançar concentrações plenamente estáveis. Tem sido empregado na manutenção de esquizofrênicos crônicos sem sintomas de excitação, agitação ou hiperatividade. Teria efeitos ativadores em baixas doses (29) mas, nas doses plenas, como ocorre com outros preparados *dépôt*, pode ocasionar depressão farmacogênica (31, 92). Estudo duplo-cego cruzado, comparativo com o decanoato de haloperidol,

trouxo evidências porém de que sua cobertura em intervalos de 4 semanas não seria tão garantida quanto a obtida com o primeiro preparado, ficando a sugestão de adoção de intervalos menores para o decanoato de flupentixol (76).

Apesar da popularidade, sua eficácia e tolerabilidade não diferiram das do palmitato de pipotiazina (271) assim como do decanoato de flufenazina em estudos duplo-cegos (121, 145, 165), inclusive as propaladas vantagens sobre sintomas deficitários ou negativos (150), do mesmo modo como foi também indiferenciável do penfluridol em procedimento duplo-cego utilizando doses equivalentes (103). *Johnstone, Crow* e seus colaboradores, em ensaio duplo-cego com os dois isômeros do flupentixol, confirmaram eficácia apenas do isômero *alfa (cis, Z)* e limitada a sintomas positivos, inclusive com presença de sintomas afetivos no início do estudo correlacionando-se a uma menor resposta (146). Em estudo duplo-cego, randomizado, com duração de cinco semanas, envolvendo esquizofrênicos no primeiro surto, na comparação com a pimozida (dose final diária média de 18.8mg) o flupentixol por via oral (dose final diária média de 20mg) foi tão eficaz e bem tolerado quanto aquele, mas sendo ambas as substâncias ineficazes quanto a sintomas negativos (280). Já a comparação duplo-cega de *Freeman* entre a amissulprida (1000mg/dia) e flupentixol oral (25mg/dia) mostrou que ambos atuavam em sintomas negativos, porém, com superioridade para a amissulprida (94), achados confirmados mais tarde, em linhas gerais, por *Wetzel* e sua equipe utilizando a mesma comparação (294). Eficácia sobre sintomas negativos também teria sido sugerida pelos achados de *Pach* e colaboradores (230) com decanoato de flupentixol durante 12 meses em esquizofrênicos crônicos. Também foi experimentado em apresentação oral, em doses de 12 a 24mg/dia, em ensaio aberto, associado à eletroconvulsoterapia, na *Esquizofrenia Refratária* com bons resultados (55).

Não demonstrou, porém, na forma de flupentixol decanoato, ganho adicional na profilaxia da *Mania* recorrente ao tratamento com lítio, em estudo duplo-cego, cruzado com placebo (82), não havendo justificativa para esta associação nestes pacientes (266).

Como antipsicótico típico potente, teria uma ação deletéria dose-dependente sobre as funções cognitivas, observável mesmo em voluntários sadios em pequenas doses (a partir de 2mg) por via oral, (244). Todavia, estudo comparativo mais recente do flupentixol oral com

dois benzodiazepínicos (diazepam e lorazepam), mostrou que na faixa de dose de 2mg, estes efeitos seriam bem menos pronunciados do que os observados com estes ansiolíticos (200).

Apesar do ceticismo nas conclusões dos estudos já mencionados, há na literatura, contraditoriamente, abundantes registros de boa utilidade em distúrbios afetivos (115) mesmo na apresentação *dépôt* (45). Deve ser destacado o estudo duplo-cego, randomizado, conduzido por *Wistedt & Ranta* (296), comparativo dos decanoatos de flufenazina e flupentixol com esquizofrênicos crônicos de longa duração, quando os preparados foram equivalentes, mas somente até os 6 meses. Com um ano de tratamento, houve superioridade para o flupentixol tanto sobre os sintomas esquizofrênicos quanto sobre os depressivos. Isto poderia explicar a não superioridade em estudos de menor duração e assim confirmando as observações impressionistas dos clínicos feitas, em geral, no curso de tratamentos de longo prazo. Em estudo duplo-cego, o decanoato de flupentixol (10 a 30mg 14/14 dias) foi tão eficaz quanto a amitriptilina por via oral (75 a 225mg/dia) no tratamento de pacientes com depressão embora, com os autores cautelosamente, sugerindo sua utilização somente por curtos períodos de tempo e nos pacientes com baixa adesão ou refratariedade a antidepressivos convencionais (278). Por outro lado, pacientes com formas periódicas de *Depressão Maior*, anteriormente mantidos com lítio, responderam bem à substituição pelo decanoato de flupentixol e com melhor tolerabilidade, segundo a experiência de *Kielholz* e seus colaboradores (156). A frequência de suicídio durante o tratamento com flupentixol não foi superior à observada com outros antidepressivos conhecidos como dotiepina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, mianserin, fluoxetina, doxepina, trazodone e lofepramina (143). Encontra-se frequentemente na literatura a noção de que o flupentixol seria uma droga particularmente indicada nos pacientes com alto risco de suicídio ao contrário, por exemplo, da maprotilina e da amitriptilina (212).

Max Hamilton e sua equipe também encontraram eficácia e tolerabilidade equivalentes entre os decanoatos de flupentixol e de flufenazina em esquizofrênicos crônicos, com ligeira superioridade para o flupentixol na melhora de sintomas afetivos (118). Achados semelhantes foram registrados por *Pinto* e demais colaboradores (235). Por tudo isto deveria ser o antipsicótico *dépôt* de escolha na manutenção de pacientes esquizoafetivos e de fato, a julgar

também por resultados como os de *Singh* (262), quando alcança 75% de resultados favoráveis nestes pacientes. Com relação a esta sua ação nos distúrbios do humor, merece menção o registro de pelo menos um caso de *Mania* atribuído ao flupentixol *dépôt* (277).

Mostrou-se, com base em observações clínicas apenas, tratamento promissor no abuso de cocaína, inclusive na forma de *Crack* (101, 102, 158, 241). Há também registro de boa resposta em caso de alcoolismo associado a *Esquizofrenia* (268) assim como mostrou utilidade em ensaio com esquizofrênicos com abuso de cocaína (180). No entanto, a experimentação animal, sistematicamente conduzida com esta finalidade em macacos *rhesus* dependentes, não pôde comprovar propriedades específicas (219). Outro estudo com estes animais, dependentes da mistura endovenosa de heroína e cocaína (*Speed-ball*) e conduzido pela mesma equipe do *Alcohol and Drug Abuse Research Center* da Escola de Medicina de Harvard, a associação do penflutixol com a quadazocina (um antagonista de opióides) mostrou-se eficaz, quando essas mesmas substâncias empregadas isoladamente assim não tenham se comportado (206).

Por via oral, em estudo duplo-cego cruzado com doses baixas (0,5 a 2mg/dia), demonstrou superioridade contra placebo no manejo de quadros depressivo-ansiosos na clínica geral (224) do mesmo modo que em estudo multicêntrico, duplo-cego, semelhante, contra diazepam (113). Mais recentemente confirmou esta superioridade contra placebo e um novo betabloqueador (*CGP 361A*) ensaiado nesta indicação (37). Em outros ensaios também duplo-cegos, envolvendo pacientes deprimidos ambulatoriais, foi equivalente à mianserina (191) e até mesmo superior à amitriptilina (302) inclusive, em tolerabilidade e rapidez de ação em deprimidos idosos (129). Comparação mais recentemente conduzida com a fluvoxamina também foi favorável ao flupentixol não só em eficácia quanto em *tolerabilidade* (117).

A forma oral, em doses baixas, já foi ensaiada em associação com a amitriptilina no tratamento da depressão, mostrando boa tolerabilidade (preparado *Lu 7410* com 10mg de amitriptilina e 0,5mg de flupentixol) (247). *Fujiwara* e colaboradores, com base em experiência aberta, verificaram uma particular utilidade nos pacientes deprimidos com inibição psicomotora acentuada, embora só o tenham recomendado como coadjuvante (97).

Apresentação para administração oral (cloridrato) está licenciada em alguns países

européus para tratamento de depressão associada a distúrbios dos impulsos mas, segundo *Benkert & Hippus* (31), por sua pequena ação sedativa, teria pouca utilidade no tratamento da *Mania Aguda* e deve ser lembrado que, como antipsicótico típico potente, mesmo em pequenas doses, traz o risco de *Discinesia Tardia* e outros efeitos extrapiramidais (95).

Também foi mencionado como recurso terapêutico nas distúrbios de personalidade do tipo “borderline” (175, 213) mas há escassez de estudos controlados nesta indicação. Já foi empregado na forma oral com sucesso em distúrbios graves do comportamento em crianças (67) e em associação com lítio nas distúrbios invasivos do desenvolvimento (254). Há também menções na literatura a seu emprego no comportamento repetido de automutilação mas, esta indicação também careceria de maior confirmação através de ensaios controlados (122).

Demonstrou como o clorprotixeno, ação protetora sobre a mucosa gástrica (291). Também mostrou, *in vitro*, atividade antimicobacteriana (*p.ex. Mycobacterium tuberculosis*) superior à do clopexitol que, por sua vez, já seria cerca de duas vezes maior que a da clorpromazina e cerca de 4 vezes a da levomepromazina, justificando assim, uma exploração do potencial terapêutico deste composto (173).

Como outros inibidores da calmodulina, o flupentixol potencializa o efeito de medicamentos citotóxicos utilizados na quimioterapia do câncer (84). Estas propriedades juntamente com as que veremos a seguir, tornam o flupentixol particularmente indicado na melhoria da qualidade de vida de pacientes cancerosos terminais com depressão (185).

Foi verificada a ocorrência de interação medicamentosa com a fluoxetina com surgimento de sintomas psicóticos e extrapiramidais (225). Há registro na literatura de pelo menos um caso em que a associação do decanoato de flupentixol com imipramina não foi bem tolerada, com as concentrações do tricíclico atingindo níveis muito altos (57). A carbamazepina administrada concomitantemente induz seu metabolismo, podendo reduzir as concentrações plasmáticas (105).

Apesar de não ter sido observada fototoxicidade acentuada *in vitro*, ao contrário de outros antipsicóticos tricíclicos (fenotiazínicos e tioantênicos) já foi relacionada na clínica, à reação cutânea de fotossensibilidade (44). Como outros preparados *dépôt* ou antipsicóticos de ação prolongada (decanoato de flufenazina, fluspirileno) não apresenta sinais de

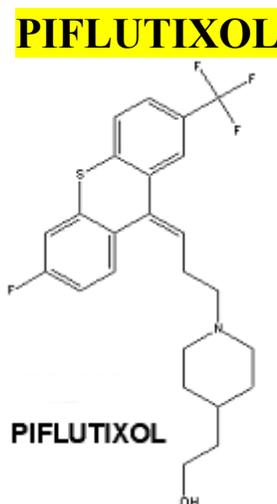
hepatotoxicidade significativa, mesmo em tratamentos prolongados (221) e em discordância com achados de estudos de toxicologia animal *in vivo* e *in vitro* com o flupentixol base (07). Recentemente foi publicada a ocorrência de caso de hepatite aguda atribuída ao flupentixol (70). Foi implicado em *Discinesia Tardia* (65, 106, 237) e ganho ponderal (144), mas na mesma frequência do decanoato de flufenazina. Há o registro de um caso de discinesia laringéa com grave dispnéia secundária, só contornado pela administração local de toxina botulínica, em paciente tratado com flupentixol por dois anos (90).

Já esteve na forma *dépôt* associado à ocorrência de *Síndrome Neuroléptica Maligna* fatal em mais de uma ocasião (10, 204), bem como de *SNM* ligado à secreção inadequada de hormônio diurético com hiponatremia severa (100). Há também registros na literatura, à semelhança de outros antipsicóticos, de morte súbita durante tratamento com flupentixol (66, 283).

Não disponível no Brasil.

No exterior:

DEPIXOL® (decanoato) (Reino Unido)
EMERGIL® FLUANXOL® (Alemanha) - drg 0,5 e 5mg. FLUANXOL DÉPÔT® (decanoato) (Alemanha) - amp 1ml c/ 20mg. FLUXANXOL®. SIPLARIL® SIPLAROL®.



6-fluoro-9-[3-(4-(2-hidroxiethyl)piperidino)propilideno]-2-trifluorometil-tioxanteno ou:
1-(3-(6-Fluoro-2-(trifluorometil)tioxanten-9-ilideno)propil)-4- -piperidinoetanol ou:

4-Piperidinoetanol, 1-(3-(6-fluoro-2-(trifluorometil)-9H-tioxanten-9-ilideno)propil-1)-, (Z)- ou:
(Lu 12-331).
(CAS RN 60756-96-9) (CAS RN 54341-02-5 (isômero Z)).
FM: C₂₄H₂₅F₄N-O-S

Introduzido na segunda metade da década de 1970, é um dos mais recentes derivados tioxantênicos não constando, porém, seu aproveitamento na clínica.

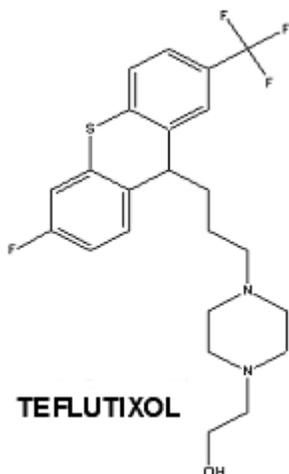
É antipsicótico típico, muito potente como antagonista dopaminérgico, com ação prolongada e perfil sedativo bastante acentuado, muito embora tenha demonstrado fraca afinidade histamínica, com afinidade muscarínica virtualmente inexistente (91, 134). As afinidades por estes últimos receptores são altas, por exemplo, em outros antipsicóticos sedativos como o clorprotixeno e a clozapina. Tem ação tanto em receptores dopaminérgicos D_2 quanto em D_1 , como o *cis*-flupentixol, o *cis*-clopentixol, a tioridazina e a clorpromazina (133, 135).

Na época de sua introdução era o mais potente inibidor da *adenilato-ciclase* no *striatum* do rato que então se conhecia (220). Por sua acentuada ação em D_1 , vinha sendo utilizado na forma de [3H]-*piflutixol*, como marcador destes receptores em pesquisas farmacológicas e fisiológicas sendo, mais recentemente, substituído por antagonistas D_1 mais seletivos como o composto benzazepínico *SCH-23390* (35).

Além dos dopaminérgicos, revelou ação também em receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos (91). Nos animais de experimentação, demonstrou aumentar tanto o “*turn-over*” de dopamina quanto o de noradrenalina, embora com ação duas vezes maior, no metabolismo dopaminérgico, numa razão equivalente à do *cis*-clorprotixeno, clorpromazina e da pimozida (135).

Não disponível comercialmente.

TEFLUTIXOL



4-(3-(6-Fluoro-2-(trifluorometil)tioxanten-9-il)propil)-1-piperazinoetanol ou:
(Lu 10-022).
(CAS RN s 55837-23-5; 53542-42-0 (di-HCl))
FM: $C_{23}H_{26}F_4N_2O_S$
DD: 3 a 20mg (40); 0,5 a 4mg (43).

Derivado tioxantênico trifluorado e com cadeia lateral piperazínica como o penflutixol, de quem se diferencia apenas pela presença de mais um átomo de fluor no anel oposto ao anel trifluorado da estrutura tioxantênica tricíclica e do piflutixol pela núcleo piperazínico ao invés de um piperidínico na cadeia lateral.

É de desenvolvimento relativamente recente entre os antipsicóticos tioxantênicos, tendo sido introduzido na Europa (Alemanha, Bélgica) em meados da década de 70 (132).

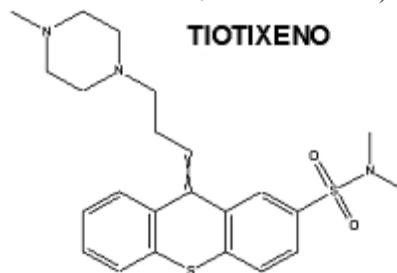
Apesar de, inicialmente, terem sido sugeridas faixas de doses maiores, no ensaio aberto não controlado por placebo conduzido por Botte (43) na década seguinte, mostrou-se eficaz em pacientes esquizofrênicos e com *Transtorno Obsessivo-Compulsivo* mesmo nas doses diárias entre 0,5 e 4mg apenas.

Não foi farmacologicamente desenvolvido desde então.

Não disponível comercialmente.

TIOTIXENO

(TIOTIXENE, THIOTHIXENE, CIS-THIOTHIXENE, THIOTHIXINE)



Tioxanteno-2-sulfonamida, N,N-dimetil-9-(3-(4-metil-1-piperazinil)propilideno)-, (Z)- ou: cis-N,N-Dimetil-9-(3-(4-metil-1-piperazinil)propilideno)tioxanteno-2-sulfonamida ou:
N,N-Dimetil-9-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilideno)-9H-tioxanteno-2-sulfonamida ou:
Tioxanteno-2-sulfonamida, N,N-dimetil-9-(3-(4-metil-1-piperazinil)propilideno) ou:
9H-Tioxanteno-2-sulfonamida, N,N-dimetil-9-(3-(4-metil-1-piperazinil)propilideno) ou:
2-(Dimetilsulfamoil)-(9-(4-metil-1-piperazinil)propilideno)tioxanteno ou:
N,N-Dimetil-9-(3-(4-metil-1-piperazinil)propilideno)tioxanteno-2-sulfonamida ou:
(p-4657-b) (P-4657B) (CP-12,252-1) (NSC 108165).
(CAS RN 5591-45-7) (CAS RN 3313-26-6 (Z))
FM: $C_{23}H_{29}N_3O_2S_2$
DD: 6 a 30mg (202); 8 a 30mg. (151); 6 a 60mg (139); 10 a 30mg (31).
NT: 2 a 15ng/mL (141, 201, 234); 2 a 20ng/mL (202).

É um antipsicótico típico de alta à intermediária potência, considerado o análogo da tioproperazina entre os tioxantenos (31). Com intenso bloqueio em D_2 , tem baixa afinidade pelos receptores serotoninérgicos (245).

Os ensaios clínicos foram iniciados na década de 60, tanto no exterior quanto no país, com pacientes esquizofrênicos adultos, adolescentes e crianças (26, 196, 218, 259, 260, 281) e continuados na década seguinte (89, 112, 195, 233, 279, 289). Lançado no Brasil pela Pfizer com o nome comercial de NAVANE®, foi posteriormente descontinuado. Nos Estados Unidos é comercializado pela Roerig em cápsulas para uso oral de 1, 5, 10 e 20mg, com o mesmo nome-fantasia. Situou-se na 5ª posição entre os seis medicamentos antipsicóticos mais prescritos

naquele país no período de 1976 a 1985 (pela ordem: tioridazina, haloperidol, clorpromazina, trifluperazina, tiotixeno e flufenazina, grupo com 90% do total das prescrições) (299).

Possui similaridades químicas e farmacológicas com as pipotiazinas piperazínicas em oposição ao clorprotixeno que teria com as alifáticas. Como outros tioxantenos, teria propriedades antidepressivas adicionais, que o tornariam uma opção melhor que a associação clorpromazina/imipramina no tratamento de esquizofrênicos deprimidos segundo dados do ensaio duplo-cego de *Becker* de 1983 (30). Parece atuar também, ao menos inicialmente, em sintomas negativos de esquizofrênicos crônicos, embora não se possa nada afirmar sobre esta melhora a médio e longo prazo (253). Possui ação anticolinérgica moderada com efeito antiemético comprovado em animais. Quase não ocasiona sedação nem hipotermia e seus efeitos hipotensores e hemodinâmicos são mais brandos que os da clorpromazina (49). Como o trifluoperidol e a flufenazina reduz a pressão intraocular através do uso tópico (119), mas este potencial terapêutico não consta ter sido aproveitado farmacologicamente.

Foi tão eficaz quanto a melperona em ensaio duplo-cego com mulheres esquizofrênicas paranóides sendo apenas superado na tolerabilidade (36). Também demonstrou equivalência com a associação trifluperazina/clorpromazina em ensaio duplo-cego com esquizofrênicos crônicos (164) do mesmo modo que em ensaios também duplo-cegos com a clorpromazina isoladamente (46, 242) e com o haloperidol parenteral nas formas agudas (272). Foi mesmo superior ao haloperidol no tratamento comunitário de esquizofrênicos crônicos no estudo duplo-cego de *Engerhardt* e colaboradores (79), e considerado, como o penfluridol, um antipsicótico que poderia trazer melhoras adicionais no manejo destes pacientes (138).

Além do perfil de efeitos adversos favoráveis (pouca sedação e hipotensão) em pacientes idosos (27, 52), mostrou-se superior ao oxazepam e à difenidramina no manejo dos comportamentos rebeldes eventualmente observados na *Demência* moderada a grave (125). Foi tão útil quanto o haloperidol no tratamento das síndromes orgânico-cerebrais agudas no hospital geral, conforme resultados obtidos no ensaio cego de *Peterson & Bongar* (232).

Como outros antipsicóticos tioxantênicos ou não, foi empregado em doses baixas como terapia coadjuvante nas depressões e/ou *Transtornos de Ansiedade* em pacientes

ambulatoriais (109, 161, 261) e desordens do comportamento, nas décadas de 60 e 70 (297). Mais recentemente, tem sido mencionada sua utilidade, também em doses médias menores do que as utilizadas como antipsicótico e pelo menos para uma parcela dos casos, no *Transtorno "borderline" de Personalidade* (107, 108, 252). Estaria indicado, como o flupentixol, nas desordens invasivas do desenvolvimento (209).

Como outros bloqueadores dopaminérgicos D_2 , foi utilizado com algum sucesso na *Síndrome de Gilles de la Tourette* (208).

Embora muito menos sedativo, foi tão eficaz quanto a clorpromazina no tratamento da *Mania Aguda* em ensaio duplo-cego conduzido por *Janicak e cols.* (140), confirmando estudos anteriores (152) e contradizendo a antiga convicção da sua ineficácia nestes quadros por seu perfil Ativador@31).

O monitoramento das concentrações plasmáticas tem demonstrado certa confiabilidade e utilidade clínicas, como ocorre com poucos antipsicóticos, como a flufenazina, a perfenazina e a sulpirida (22, 62, 201). Aliás, a respeito do limite superior das concentrações terapêuticas parece muito alto o valor de 57ng/ml citado por *Keltner & Folks* (151), tendo sido feito, provavelmente, com base em dados anteriores da equipe *Hollister* para casos refratários (157), onde ainda assim seriam temerários, tendo em vista que a literatura já registra quadros agudos de intoxicação a partir de 52ng/ml (153). Níveis permanentemente altos foram correlacionados positivamente a maiores riscos de *Discinesia Tardia* (301), mas doses diárias superiores a 60mg , gerando concentrações plasmáticas em torno de 26ng/ml , poderiam ser temporariamente necessárias para obtenção de resultados clínicos na *Esquizofrenia Refratária* conforme a experiência de *Leo Hollister* e seu grupo (128, 130).

Comparado a outros antipsicóticos típicos e atípicos na ação inibidora sobre as isoenzimas do citocromo *P 450*, é um dos mais fracos inibidores da *CYP 2D6*, contrariamente, por exemplo, à perfenazina, tioridazina, clorpromazina, haloperidol, flufenazina e risperidona (257). Tem o seu *clearance* hepático significativamente aumentado pelos indutores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) ou reduzido pelos inibidores como a cimetidina (81) com redução de eficácia terapêutica ou incremento da toxicidade, respectivamente.

Assim como com outros antipsicóticos, já foram registradas alterações eletrocardiográficas, convulsões e, em alguns casos de tratamento prolongado, retinopatia pigmentar e pigmentação lenticular (opacificação do cristalino). Eleva os níveis de prolactina (19), mas só causa amenorréia, galactorréia, ginecomastia e impotência numa pequena proporção de casos. Pode eventualmente determinar lesões por fotossensibilidade, muito embora as propriedades fototóxicas *in vitro* tenham sido das menores entre numerosos antipsicóticos testados, e cerca de 1/3 menor que as do clorprotixeno (77). Também pode estar relacionada a ganho de peso (73), polidipsia e hiponatremia (09), edema periférico (251), fraqueza e fadiga, especialmente no início do tratamento.

As elevações das transaminases séricas e fosfatase alcalina foram geralmente benignas e transitórias além de infreqüentes. Não há registro de icterícia nem de dermatite esfoliativa ou de contato como eventualmente ocorre com as fenotiazinas. Estudos *in vitro* mostraram porém que a citotoxicidade (um fator pelo menos em parte, supostamente responsável por agranulocitose e por hepatotoxicidade) é tão alta quanto a observada com tioridazina, clorpromazina, trifluperazina, e flufenazina (215). Já foi implicado em leucopenia (59), e juntamente com haloperidol e clorpromazina -três antipsicóticos de diferentes grupos químicos- em dois dos oito episódios de trombocitopenia apresentados por uma paciente esquizofrênica de 59 anos de idade conforme relato de caso na literatura (25). Como os demais antipsicóticos típicos, já foi envolvido na ocorrência de hipertermia (203) e *Síndrome Neuroléptica Maligna* (41), além de *Discinesia Tardia* (14, 60, 300), reações distônicas agudas, parkinsonismo medicamentoso e acatisia (288).

Já foi implicada em associação com benzotropina em caso de atonia esofágica com dilatação (298). Foi relacionada a priapismo em associação com tioridazina e clorpromazina (24), mas substituiu com sucesso a perfenazina, em paciente apresentando episódios repetidos deste transtorno com o uso do derivado fenotiazínico (54).

Como ocorre em casos de superdosagem por fenotiazínicos, com tioxantenos a epinefrina também não deve ser empregada por acentuar a hipotensão diante de bloqueio adrenérgico parcial, devendo dar-se preferência à norepinefrina ou à fenilefrina. Não se tem confirmação da utilidade das técnicas de diálise.

No Brasil:

Antigo NAVANE® (Pfizer) - comps de 2 e 10mg; cxs c/ 20.

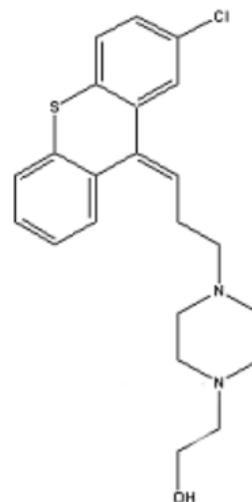
No Exterior:

NAVANE® (Canada)(USA)(Roerig) - comp 1, 5, 10 e 20mg. NAVAN®. NAVARON®.

ORBINAMON® (Pfizer)(Alemanha) - comp 10mg.

ZUCLOPENTIXOL

(CHLORPENTHIXOL,
CHLORPERPHENTHIXENE, CISORDINOL,
CLOPENTHIXOL *cis*-(Z)-, SORDINOL)



ZUCLOPENTIXOL

(Z)-4-(3-(2-Clorotioxanteno-9-ilideno)propil)-1-piperazinetan-ol ou:
1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)propil)- ou:
4-(3-(2-Cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)propil)-1-piperazinoetan-ol ou:
4-(3-(2-Clorotioxanten-9-ilideno)propil)-1-piperazinoetanol ou:
1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-clorotioxanten-9-ilideno)propil)- ou:
1-Piperazinoetanol, 4-(3-(2-cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)propil)-, dicloridrato, (Z)- ou:
(Z)-4-(3-(2-Cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)propil)piperazino-1-e- tanol dicloridrato ou:
(Z)-4-(3-(2-Cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)propil)-1-piperazinoe- tanol dicloridrato ou:
(NSC 64087, NSC 78203, NSC 169185)(FDA 0199) (W 2304) (N-746)(AY-62021).

(CAS RN 982-24-1, Clopentixol) (CAS RN 53772-83-1, Zuclopentixol (Z)) (CAS RN 58045-23-1, Clopixol) (CAS RN 633-59-0, Sordinol)

FM: $C_{22}H_{25}Cl-N_2-O-S$

(clopentixol)

FM: $C_{22}H_{25}Cl-N_2-O-S_2Cl-H$

(dicloridrato de clopentixol)

DD (clopentixol, *cis(z)/trans(E)*): 30 a 350mg VO (248); 30 a 150mg VO (188, 31); 100 a 200 mg VO (56).

DD (*cis(Z)*-clopentixol, zuclopentixol): 10 a 150mg VO (34).

Parenteral (acetato): 50 a 150mg, 2/2 ou 3/3 dias IM (13).

Parenteral Dépôt (decanoato): 100 a 600mg, 2/2, 3/3 ou 4/4 sem IM (50); 100 a 1000mg, 3/3 ou 4/4 sem IM (51); 200mg, 2/2 semanas IM (265).

NST: 16 a 21nmol/l (183); 5 a 15nmol/l (163); 22nmol/l (265).

Com a retirada do tiotixeno (NAVANE®) anos atrás e seu recente lançamento comercial, passou a ser, atualmente, o único antipsicótico tioxantênico e mais uma opção em preparados *dépôt* (além de flufenazina, pipotiazina e haloperidol) a ser disponibilizada no Brasil.

O zuclopentixol é o isômero *cis (Z)*, farmacologicamente ativo como antipsicótico, do clopentixol. O clopentixol, quando inicialmente introduzido nos anos 60 (SORDINOL®, CIATYL®), constituía mistura racêmica dos isômeros *cis* e *trans*, e exigindo o dobro das doses agora recomendadas, expressas em mg, para o zuclopentixol ou *cis (Z)*-clopentixol (CISORDINOL®, CLOPIXOL®) (01, 04). É bloqueador dopaminérgico misto, D_1/D_2 , como o flupentixol (18) com ação de bloqueio *alfa-1*-adrenérgico moderada.

O clopentixol, como já mencionado, foi conceituado como o tioxanteno análogo da perfenazina, assim como o tiotixeno seria o da tioproperazina (fenotiazinas piperazínicas) e o clorprotixeno seria da clorpromazina (alifáticas ou dimetilamínicas). Situa-se intermediariamente entre o clorprotixeno e a perfenazina, ocasionando menos sedação que o primeiro e menos efeitos extrapiramidais que o segundo (31).

Teve iniciada sua experimentação clínica na Europa na década de 60, inicialmente sob a forma de dicloridrato de clopentixol para uso oral (11, 28).

Na década seguinte viria a ser inicialmente utilizada a forma conjugada do zuclopentixol com ácido decanoico (decanoato) (72), e no final dos anos 80 foi apresentada a forma conjugada com ácido acético (acetato) (13).

Ambos os conjugados vêm em solução de óleo vegetal com lenta absorção (viscóleo), para uso intramuscular de depósito, permitindo no caso do decanoato aplicações até de 4 em 4 semanas, tendo ação mais lenta, gradual e prolongada (meia-vida de 4 a 5 dias de eliminação da droga ativa e cerca de 19 dias para a absorção do depósito oleoso), com menor sedação e efeitos extrapiramidais que o dicloridrato de *cis (Z)*-clopentixol para uso parenteral que era disponibilizado em solução aquosa (05, 148, 228). Aliás o viscóleo é o veículo oleoso de melhor tolerabilidade local entre os utilizados em preparados *dépôt* (275). O acetato deve ser usado quando se deseja um rápido início de ação e/ou não se possa contar com a cooperação inicial do paciente, como na agitação psicomotora, exaltação maníaca ou hostilidade paranóide (13), mas requer aplicações com intervalos inferiores ao decanoato. A sedação, embora rápida, não é imediata, em média de 15 a 90 minutos (53), mas podendo levar algumas horas para se fazer sentir em alguns pacientes. O efeito sedativo máximo ocorre em torno de 8h, com o pico das concentrações plasmáticas só sendo alcançado por volta de 36h (41ng/ml em média, após 1 aplicação de 100mg) (02) e caindo para menos da metade (em média 15ng/ml) ao final de 72h após a aplicação (12). Após a 31^ªh a taxa de ocupação dos receptores D_2 centrais situa-se em torno de 80% ou mais (222). A dose mais recomendada está entre 50 a 150mg (1 a 3 ml) IM. Em alguns casos pode ser necessário repetir a aplicação do acetato, mas é preciso lembrar que os picos de concentração ocorrem num intervalo entre 24 a 48h devendo, idealmente, as aplicações ser espaçadas por 2 dias no mínimo. A duração da ação é de 2 a 3 dias podendo, em seguida, o paciente passar para o uso oral ou para o uso *dépôt* de acordo com sua adesão e a conveniência de seu tratamento. Na conversão do acetato para o cloridrato, sugere-se uma proporção de 20mg do preparado oral (2 comp de 10mg) para cada 50mg (1 amp 1ml) da dose de preparado parenteral que vem sendo aplicada, a serem iniciados 2 a 3 dias após a última aplicação do acetato.

Há, porém, necessidade de estudos controlados melhor desenhados para a avaliação de seus efeitos sedativos antes da adoção generalizada irrestrita do acetato de zuclopentixol nas emergências psiquiátricas, como foi sugerido em recente revisão (88). Por outro lado, formas graves de agitação psicomotora podem exigir medidas mais drásticas que permitam sedação imediata e vigorosa como droperidol e/ou benzodiazepínicos por via endovenosa.

Já na conversão para o *dépôt* (decanoato) a proporção seria o dobro da dose em *mg* de acetato que vem sendo administrada em cada aplicação, a ser juntada à última aplicação do acetato e repetida 2 semanas após. Como ambas as soluções são em viscóleo, podem ser colocadas na mesma seringa sem risco de precipitação ou incompatibilidade. O pico de concentração com a forma *dépôt* ocorre em uma semana, com meia-vida de cerca de 3 semanas, e a dose habitual situa-se entre 200 a 400*mg* (de 1 a 2*ml*) a cada aplicação, a serem feitas em intervalos de 2, 3 ou até 4 semanas. Leva de 10 a 12 semanas para alcançar concentrações estáveis (29). A conversão da forma oral para *dépôt* se fará multiplicando a dose diária por 8 e repetindo a aplicação em duas semanas, a primeira das quais deverá ser cumprida ainda mantendo-se a administração oral quando só então deverá ser suspensa.

A ação sedativa do zuclopentixol o torna um composto bastante útil, nas fases aguda e subaguda das psicoses, especialmente na forma oral (dicloridrato) e parenteral (acetato). Nas duas formas conjugadas para uso parenteral (acetato e decanoato), o clopentixol que então se forma, por hidrólise, no interior do organismo, tem as mesmas características farmacocinéticas do clopentixol administrado por via oral (dicloridrato), sendo do mesmo modo metabolizado por desalquilização da cadeia lateral e pela formação dos derivados *S-óxido* e *N-óxido* (05). Os metabólitos são farmacologicamente inativos e sua eliminação se faz predominantemente pelas fezes.

Em estudos duplo-cegos comparativos com haloperidol tanto com esquizofrênicos crônicos (124) como deficientes mentais (149) e dementes senis (111) com duração de 12 semanas, nas doses médias finais nos 3 estudos, respectivamente, de 40*mg versus* 10*mg*, 34*mg versus* 5*mg* e, 5*mg versus* 0.5*mg*, o zuclopentixol (*cis(Z)-clopentixol*) foi, no mínimo, equivalente ao derivado butirofenônico, tanto em eficácia quanto em tolerabilidade. Também foi equivalente à associação haloperidol/levomepromazina em estudo duplo-cego na agitação e agressividade de pacientes senis, com a vantagem de uma ação mais rápida (96). Esta maior rapidez de ação, uma menor duração dos efeitos extrapiramidais e maior redução dos escores do fator ansiedade-depressão da *BPRS*, foram destacados por *Heikkila* e colaboradores (123), com eficácia e tolerabilidade globais semelhantes com base em estudo duplo-cego comparativo com haloperidol (doses finais médias

de 33.5 *versus* 10.3*mg*) envolvendo pacientes com estados psicóticos agudos. Os mesmos resultados globais ocorreram em estudo duplo-cego comparativo com a perfenazina (37*mg* de zuclopentixol *versus* 30*mg*, em média) com pacientes em estados psicóticos agudos (240). Foi superado pela risperidona, não em eficácia mas em rapidez de ação e menor índice de efeitos extrapiramidais, em estudo duplo-cego comparativo em pacientes com quadros esquizofreniformes e esquizofrênicos agudos, com doses médias finais de 38 *versus* 8*mg* (131). Também em estudo duplo-cego comparativo com o melperone nos distúrbios de comportamento de pacientes senis, os dois antipsicóticos foram equivalentes (223).

Já no estudo aberto de *Mann* e colaboradores, 1985 (193), 80% dos pacientes com episódios psicóticos agudos melhoraram dentro de 5 semanas com doses de 75*mg* ou menos, divididas em 3 tomadas diárias, o que está mais ou menos de acordo com os resultados de *Bereen* e *Bhattacharyya* e suas equipes (32, 34), em estudos semelhantes. Em outros ensaios abertos, não controlados, incluindo pacientes maníacos mostrou resultados em doses de 75*mg*/dia por via oral ou 25*mg*/dia por via intramuscular num prazo de 2 a 4 semanas (39) ou de 10 a 160*mg*/dia por via oral ou endovenosa com boa tolerabilidade (166). Também foi especificamente preconizado seu uso no manejo das psicoses fármaco-iatrogênicas observadas durante o tratamento de pacientes com formas avançadas da *Doença de Parkinson* (64).

Já o decanoato de zuclopentixol demonstrou eficácia e tolerabilidade equivalentes às do enantato de perfenazina em estudo duplo-cego com pacientes esquizofrênicos (08). Também alcançou resultados equivalentes, em eficácia e tolerabilidade, aos do decanoato de flufenazina em estudo duplo-cego com 24 semanas de duração com esquizofrênicos crônicos ambulatoriais, com doses flexíveis, com aplicações de 200*mg* de decanoato de zuclopentixol se equiparando a 25*mg* de decanoato de flufenazina (292). Um outro estudo duplo-cego com decanoato de haloperidol (38 a 200*mg* 4/4 semanas) por 9 meses, também envolvendo esquizofrênicos crônicos, encontrou equivalência dos tratamentos (decanoato de zuclopentixol, 100 a 600*mg* 4/4 semanas) com ligeiras vantagens em eficácia para o tioxanteno *dépôt* a partir do 61 mês (295). Uma ampla revisão de estudos duplo-cegos comparativos do decanoato de zuclopentixol com outros preparado *dépôt* acaba de ser publicada por *Evandro*

Coutinho e colaboradores da *Fundação Oswaldo Cruz* no *Rio de Janeiro* (58). As conclusões desse estudo indicariam algumas possíveis vantagens para o zuclopentixol mas os autores sugerem a realização de ensaios com maior duração.

Em estudo aberto, com esquizofrênicos crônicos, em aplicações de semanais a quinzenais, em doses entre 200 a 400mg, *Viswanathan & Rajhkowa* (290) alcançaram boa tolerabilidade e eficácia. As melhoras clínicas observadas se estenderam também a sintomas negativos como apatia e isolamento social, de acordo com as observações de *Carney & Rutherford* (51). *Borsetti* e colaboradores (42), em seu ensaio aberto, também observaram que melhoras evidentes podiam ocorrer seis meses ou mais após o início do tratamento. Em seu longo seguimento de cinco anos com 23 esquizofrênicos crônicos, com doses flexíveis entre 100 a 600mg, em aplicações de 2 a 4 semanas, *Carney* pôde observar melhoras significativas graduais ocorrendo durante todo o período (50).

Além de quadros psicóticos agudos e crônicos, mostra-se um medicamento tão eficaz e seguro quanto a tioridazina, no manejo de comportamento hostil e heteroagressivo em pacientes senis (159), assim como também nos distúrbios de comportamento em deficientes mentais (210). Por mais de uma vez, em estudos duplo-cegos, teve a superioridade em relação ao placebo demonstrada nestes pacientes (137, 263) e foi superior ao haloperidol nesta indicação em estudo duplo-cego (192). A utilidade de doses quinzenais de 100mg na fase de consolidação do tratamento em alcoólatras crônicos foi defendida por (127), mas é preciso lembrar do risco de potencialização dos efeitos depressores sobre o SNC em caso de ingestão simultânea de álcool, um risco sempre presente nestes pacientes, com qualquer tempo de abstinência já alcançado.

Como ocorre com outros tioxantenos, o isômero *trans(E)* do clopentixol carece da atividade de bloqueio dopaminérgico, mas mantém a atividade antibacteriana e antiprotozoária *in vitro* (170, 171, 172, 214, 267), propriedade também observada com o isômero *cis* e diversos outros antipsicóticos fenotiazínicos já mencionados.

Também possui propriedades uricosúricas (hipouricemiantes) como o clorprotixeno, reduzindo as concentrações plasmáticas de ácido úrico em cerca de 30% (38).

O dicloridrato de *cis(Z)-clopentixol* é bem absorvido por via oral sem sofrer a influência de ingestão com alimentos, tendo meia-vida de pouco menos que 24 h, o que permite dose única

diária (01, 04), mas que deve ser parcelada quando se deseja usufruir o efeito sedativo ao longo de todo o dia. Sua biodisponibilidade situa-se em torno de 44% e a concentração sérica máxima é alcançada em aproximadamente 4 horas após a administração. O zuclopentixol atravessa a barreira placentária e passa para o leite materno em quantidades muito pequenas o que leva o lactente a ingerir, em média, 0.5 a 5 *microgramas* por dia, o que equivale a uma dose para o adulto de 0.01 a 0.1mg (03). Com crianças, adolescentes e idosos as faixas de doses devem ser menores, geralmente ficando entre 2 e 20mg/dia. Não deve nunca ser esquecida a possibilidade de o paciente ser constitucionalmente um *Ametabolizador pobre* da debrisoquina (deficientes na isoenzima *2D6* do complexo enzimático do citocromo *P 450*), o que ocorre com cerca de 5 a 8% de caucasianos, 8,5% de afro-americanos e 2 a 10 % de asiáticos (29), e que implicará meia-vidas bem mais longas da maioria dos antipsicóticos, com conseqüência clínica importante, e requerendo redução das doses, especialmente quando utilizados preparados de depósito (33, 61). No caso do zuclopentixol são encontradas concentrações plasmáticas 60 a 100% maiores nestes indivíduos (142, 183). Mas, apesar de substrato para a isoenzima *CYP 2D6*, como a maioria dos antipsicóticos e ao contrário de muitos deles que aumentam as concentrações dos antidepressivos tricíclicos, o zuclopentixol não exerceria qualquer efeito sobre elas (182). Pode ter seu metabolismo induzido com redução das concentrações plasmáticas pelo uso concomitante de carbamazepina (105).

Não demonstrou possuir as propriedades fototóxicas comuns em outros antipsicóticos, inclusive tioxantênicos (77). Os efeitos adversos mais comuns, além dos extrapiramidais, são sonolência, boca seca, constipação intestinal, distúrbios da acomodação visual, distúrbios da micção, taquicardia, hipotensão ortostática e vertigens, particularmente freqüentes em pacientes idosos com doses altas da forma acetato. Como com outros antipsicóticos, podem ocorrer alterações transitórias das funções hepáticas no início do tratamento, particularmente em pacientes com passado de hepatite ou história de abuso de álcool. Deve ser usado com cautela em pacientes sujeitos a convulsões e com doenças sistêmicas graves (insuficiência hepática ou cardíaca, especialmente). Como outros antipsicóticos, reduz o efeito hipotensor da guanetidina e a ação antiparkinsoniana da levodopa. Deve ser recordado que com qualquer

antipsicótico típico, o uso concomitante de metoclopramida e piperazina aumenta o risco de reações extrapiramidais. Como um antipsicótico de perfil sedativo, potencializa os efeitos do álcool e outros depressores do SNC. Esteve envolvido recentemente em caso de neutropenia e trombocitopenia, rapidamente reversíveis, em paciente esquizofrênico crônico idoso (66 anos) (126) e há algum tempo em ocorrência de granulocitopenia em associação com a clomipramina (230). Há também o registro de priapismo recorrente com a forma *dépôt* (287). Como todos os antipsicóticos típicos, já foi responsabilizado por *Síndrome Neuroléptica Maligna* (154, 155, 178, 274), um risco como se supõe, maior com preparados *dépôt*.

Nos casos de superdosagem, por sua pequena excreção renal e pelo seu alto índice de ligação às proteínas do plasma, como ocorre com as fenotiazinas e a maioria dos antipsicóticos, serão ineficazes medidas para forçar a diurese ou mesmo as técnicas de diálise. Na superdosagem com o preparado oral deve-se recorrer à lavagem gastrointestinal e uso de carvão ativado. Para a hipotensão não se deve empregar a epinefrina que pode acentuá-la na presença de bloqueio adrenérgico parcial, devendo se dar preferência ao levarterenol ou fenilefrina. Convulsões devem ser tratadas com diazepam e as reações extrapiramidais com biperideno, evitando acentuar a sedação com o uso de outros anticolinérgicos mais sedativos.

No Brasil:

CLOPIXOL® (Brasil) (Schering & Plough) - Dicloridrato, comp de 10 e 25mg, cxs c/ 20.
 CLOPIXOL ACUPHASE® (Brasil) (Schering & Plough) - Acetato, em óleo vegetal (viscoleo), emb 1 amp de 1ml com 50mg, para uso IM.
 CLOPIXOL DÉPÔT® (Brasil) (Schering & Plough) - Decanoato, em óleo vegetal (viscoleo), emb 1 amp de 1ml com 200mg, para uso IM.
 Ind. Química e Farm. Schering Plough S.A. Rua Alexandre Dumas 2220 8º andar (04717004) São Paulo São Paulo (011) 5181-7505 (011) 524-2984

No Exterior:

CIATYL® (Alemanha) (clopenthixol) (Tropon)-comp 10 e 25mg; amp 1ml c/ 25mg.
 CISORDINOL® (zuclopenthixol) CLOPIXOL® (Reino Unido) (Brasil) (zuclopenthixol).
 CLOPIXOL ACUTARD® (França) (Dinamarca) (zuclopenthixol acetato). SORDENAC®.
 SORDINOL® (clopenthixol).

Referências Bibliográficas (Tioxantenos):

01. Aaes-Jorgensen T. Serum concentrations of cis(Z)- and trans(E)-clopenthixol after administration of cis(Z)-clopenthixol and clopenthixol to human volunteers. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981; 294:64-9.
02. Aaes-Jorgensen T. Pharmacokinetics of three different injectable zuclopenthixol preparations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13(1-2):77-85.
03. Aaes-Jorgensen T, Bjorndal F, Bartels U. Zuclopenthixol levels in serum and breast milk. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 90(3):417-8.
04. Aaes-Jorgensen T, Gravem A, Jorgensen A. Serum levels of the isomers of clopenthixol in patients given cis(Z)-clopenthixol or cis(Z)/trans(E)-clopenthixol. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981; 294:70-7.
05. Aaes-Jorgensen T, Overo KF, Bogeso KP, Jorgensen A. Pharmacokinetic studies on clopenthixol decanoate; a comparison with clopenthixol in dogs and rats. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1977; 41(2):103-20.
06. Abernathy CO, Ezekiel M, Zimmerman HJ. Cholestatic effects of cis-chlorprothixene on the perfused rat liver. *Pharmacology* 1978; 17(2):69-78.
07. Abernathy CO, Ezekiel M, Zimmerman HJ. Effects of some thioxanthenes on bile formation and organic anion clearance in the perfused rat liver. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978; 234(2):193-204.
08. Ahlfors UG, Dencker SJ, Gravem A, Remvig J. Clopenthixol decanoate and perphenazine enanthate in schizophrenic patients. A double-blind Nordic multicentre trial. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1980; 279:77-91.
09. Ajlouni K, Kern MW, Tures JF, Theil GB, Hagen TC. Thiothixene-induced hyponatremia. *Arch Intern Med* 1974; 134(6):1103-5.
10. Allsop P, Twigley AJ. The neuroleptic malignant syndrome. Case report with a review of the literature. *Anaesthesia* 1987; 42(1):49-53.
11. Alnaes R. Clopenthixol in the treatment of psychoses. Preliminary clinical evaluation. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1965; 19(4):364-72.
12. Amdisen A, Aaes-Jorgensen T, Thomsen NJ, Madsen VT, Nielsen MS. Serum concentrations and clinical effect of zuclopenthixol in acutely disturbed, psychotic patients treated with zuclopenthixol acetate in Viscoleo. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 90(3):412-6.
13. Amdisen A, Nielsen MS, Dencker SJ, Fensbo C, Ahlfors UG, Gravem A, Baastrup PC, Bjerkenstedt L, Gunby B, Wiesel FA, et al. Zuclopenthixol acetate in Viscoleo--a new drug formulation. An open Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in Viscoleo in patients with acute psychoses including mania and exacerbation of chronic psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75(1):99-107.
14. Ananth J, Costin A. Dyskinesia with thiothixene. *Am J Psychiatry* 1977; 134(6):689-90.
15. Andree TH, Mikuni M, Tong CY, Koenig JI, Meltzer HY. Differential effect of subchronic treatment with various neuroleptic agents on serotonin2 receptors in rat cerebral cortex. *J Neurochem* 1986 Jan; 46(1):191-7.
16. Anjos ES. O clorprothixeno em psiquiatria de ambulatório. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 1962; 62(4):125-31.
17. Arnt J. Neuroleptic inhibition of 6,7-ADTN-induced hyperactivity after injection into the nucleus accumbens. Specificity and comparison with other models. *Eur J Pharmacol* 1983; 90(1):47-55.
18. Arnt J, Hyttel J. Differential inhibition by dopamine D-1 and D-2 antagonists of circling behaviour induced by

- dopamine agonists in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Eur J Pharmacol* 1984; 102(2):349-54.
19. Ash PR, Bouma D. Exaggerated hyperprolactinemia in response to thiothixene. *Arch Neurol* 1981;38(8):534-5.
20. Bagli M, Rao ML, Hoflich G, Kasper S, Langer M, Barlage U, Beneke M, Suverkrup R, Moller HJ. Pharmacokinetics of chlorprothixene after single intravenous and oral administration of three galenic preparations. *Arzneimittelforschung* 1996 Mar; 46(3):247-50.
21. Bagli M, Suverkrup R, Quadflieg R, Hoflich G, Kasper S, Moller HJ, Langer M, Barlage U, Rao ML. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tolerance to the prolactin-secreting effect of chlorprothixene after different modes of drug administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291(2):547-54.
22. Balant-Gorgia AE, Balant L. Antipsychotic drugs. Clinical pharmacokinetics of potential candidates for plasma concentration monitoring. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13(2):65-90.
23. Balant-Gorgia AE, Eisele R, Aeschlimann JM, Balant LP, Garrone G. Plasma flupentixol concentrations and clinical response in acute schizophrenia. *Ther Drug Monit* 1985; 7(4):411-4.
24. Balon R, Berchou R, Han H. Priapism associated with thiothixene, chlorpromazine, and thioridazine. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(5):216.
25. Balon R, Berchou R, Zethelius M. Thrombocytopenia associated with chlorpromazine, haloperidol and thiothixene: a case report. *Can J Psychiatry* 1987; 32(2):149-50.
26. Baptistete E, Navarro ES, Penna JMR, Fonseca CA, D'Agostinho ED, Martins C. Emprego do tiotixene em crianças e adolescentes esquizofrênicos: avaliação clínica. *R Bras Psiquiatr (São Paulo)* 1967; 1(1):52-9.
27. Barclay AM. Psychotropic drugs in the elderly. Selection of the appropriate agent. *Postgrad Med* 1985; 77(8):153-7, 160-2.
28. Bartolucci G, Lehmann HE, Ban TA, Lee H. Clinical studies with clopenthixol (sordinol) on chronic psychiatric patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1966; 8(12):581-4.
29. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 1999. Mark Allen, Snow Hill, 1999.
30. Becker RE. Implications of the efficacy of thiothixene and a chlorpromazine-imipramine combination for depression in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1983; 140(2):208-11.
31. Benkert O & Hippus H. Farmacoterapia Psiquiátrica. Trad Esp 3 ed alemã, EUNSA, Pamplona, 1981.
32. Bereen FJ, Harte FB, Maguire J, Singh AN. The use of oral zuclopenthixol in the treatment of functional psychotic illness. *Pharmatherapeutica* 1987; 5(1):62-8.
33. Bertilsson L, Dahl ML, Ekqvist B, Llerena A. Disposition of the neuroleptics perphenazine, zuclopenthixol, and haloperidol cosegregates with polymorphic debrisoquine hydroxylation. *Psychopharmacol Ser* 1993; 10:230-7.
34. Bhattacharyya SN, Ghoshal J, Sharma SK, Halstead N, John B, Launer MA, Mukherjee PK, Zigmond AS. Acute functional psychoses: treatment with zuclopenthixol dihydrochloride ('Clopixol') tablets. *Pharmatherapeutica* 1987; 5(1):1-8.
35. Billard W, Rupert V, Crosby G, Iorio LC, Barnett A. Characterization of the binding of 3H-SCH 23390, a selective D-1 receptor antagonist ligand, in rat striatum. *Life Sci* 1984; 35(18):1885-93.
36. Bjerkenstedt L. Melperone in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; 352:35-9.
37. Bjerrum H, Allerup P, Thunedborg K, Jakobsen K, Bech P. Treatment of generalized anxiety disorder: comparison of a new beta-blocking drug (CGP 361 A), low-dose neuroleptic (flupentixol), and placebo. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25(5):229-32.
38. Bloch M, Gur E, Shalev AY. Hypouricemic effect of zuclopenthixol: a potential marker of drug compliance? *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 109(3):377-8.
39. Bobon D, Troisfontaines B, Kempeneers JL, Xhenseval B, Bourdouxhe S, Mirel J, Gilson H, Toussaint C, von Frenckell R, Pedersen V. Open multicentre trial of zuclopenthixol in mania and schizophrenia based on the AMDP scales. *Acta Psychiatr Belg* 1986; 86(2):152-76.
40. Bobon DP, Jaumouille F, Bobon J. Preliminary note on the antiautistic, antidelusional and hallucinolytic effect of teflutixol. *Acta Psychiatr Belg* 1977 Jul-Aug;77(4):530-46.)
41. Bond WS. Detection and management of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharm* 1984; 3(3):302-7.
42. Borsetti G, Rocco P, Spilimbergo PG, Giavedoni A, Frangiamone L, Beccaceci A, Judice A, Cisternino M, Volterra V. Long-term treatment of chronic schizophrenics with clopenthixol decanoate. *Pharmatherapeutica* 1984; 4(1):53-6.
43. Botte L. Teflutixol (Lu 10-022): a new thioxanthene derivative with antipsychotic properties. A pilot study. *Acta Psychiatr Belg* 1983 Jul-Aug;83(4):397-406
44. Bourrain JL, Paillet C, Woodward C, Beani JC, Amblard P. Diagnosis of photosensitivity to flupentixol by photopricks testing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13(4):159-61.
45. Budde G. Efficacy and tolerability of flupentixol decanoate in the treatment of depression and psychosomatic disorders: a multicenter trial in general practice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16(5):677-89.
46. Burnett GB, Little SR, Graham N, Forrest AD. The assessment of thiothixene in chronic schizophrenia. A double-blind controlled trial. *Dis Nerv Syst* 1975; 36(11):625-9.
47. Campos JS. O Tactaran em psiquiatria. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 1964; 66(6):1363-4.
48. Campos JS, Delgado JAC. Sobre o emprego de um novo tiioxanteno em psiquiatria. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 1968; 73(5):1619-25.
49. Carlsson C, Dencker SJ, Grimby G, Haggendal J, Johnsson G. Hemodynamic effects of thiothixene and chlorpromazine in schizophrenic patients at rest and during exercise. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976; 13(4):262-8.
50. Carney MW. A 5-year follow-up study of chronic schizophrenics treated with clopenthixol decanoate. *Pharmatherapeutica* 1984; 4(1):57-63.
51. Carney MW, Rutherford P. Clopenthixol decanoate in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 1981; 7(4):205-11.
52. Cavanaugh SV. Psychiatric emergencies. *Med Clin North Am* 1986; 70(5):1185-202.
53. Chakravarti SK, Muthu A, Muthu PK, Naik P, Pinto RT. Zuclopenthixol acetate (5% in 'Viscoleo'): single-dose treatment for acutely disturbed psychotic patients. *Curr Med Res Opin* 1990; 12(1):58-65.
54. Chan J, Alldredge BK, Baskin LS. Perphenazine-induced priapism. *DICP* 1990; 24(3):246-9.
55. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Kongsakon R, Techakasem P, Buppanharun W. Short-term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-resistant schizophrenia. *J ECT* 1999; 15(2):129-39.
56. Clark WG & del Giudice J. Principios de Psicofarmacologia. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975.
57. Cook PE, Dermer SW, Cardamone J. Imipramine-flupentixol decanoate interaction. *Can J Psychiatry* 1986; 31(3):235-7.
58. Coutinho E, Fenton M, Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD001164.
59. Cutler NR, Heiser JF. Leukopenia following treatment with thiothixene and haloperidol. *JAMA* 1979; 242(26):2872-3.

60. Cutler NR, Pfeffer RI, Chu NS, Heiser JF. Thiothixene-induced tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1979; 136(7):995-6.
61. Dahl ML, Ekqvist B, Widen J, Bertilsson L. Disposition of the neuroleptic zuclopenthixol cosegregates with the polymorphic hydroxylation of debrisoquine in humans. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84(1):99-102.
62. Dahl SG. Pharmacokinetics of neuroleptic drugs and the utility of plasma level monitoring. *Psychopharmacol Ser* 1988; 5:34-46.
63. Dammers S, Zeit T, Leonhardt M, Schar V, Agelink MW. The neuroleptic malignant syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120(50):1739-42.
64. Danielczyk W. Treatment of pharmacotoxic psychoses with clopenthixol in patients with Parkinson's disease. *Wien Klin Wochenschr* 1981; 93(15):500-1.
65. Danielsen B. Tardive dyskinesia after long-term treatment with flupenthixol. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1978; 98(25):1204-5.
66. Darragh A, Kenny M, Lambe R, Brick I. Sudden death of a volunteer. *Lancet* 1985; 1(8420):93-4.
67. de Coninck G, Denis A. The use of flupenthixol ('Fluanxol') in the management of behavioural disorders in disturbed and psychotic children. *Pharmatherapeutica* 1982; 3(3):209-14.
68. Deburge JP, Grand J, Auvert J. Postoperative priapism : possible etiology in anesthesia generally, and Taractan especially. *J Urol Nephrol (Paris)* 1973;79(12 Pt 2):502-4.
69. Dell HD, Kamp R. Placental transfer of psychotherapeutics of the thioxanthene type. *Arzneimittelforschung* 1975; 25(11):1807-9.
70. Demuth N, Hastier P, Zermati L, Saint-Paul MC, Chichmanian RM, Delmont JP. Flupenthixol-induced acute hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23(1):152-3.
71. Dencker SJ, Malm U, Jorgensen A, Overo KF. Clopenthixol and flupenthixol dépôt preparations in outpatient schizophrenics. IV. Serum levels and clinical outcome. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1980; 279:55-63.
72. Dom R, De Mesmaecker L, van den Broucke M, van Hest T, Baro F. Maintenance treatment of chronic schizophrenic patients. A study with the long-acting thioxanthene derivative, cis(Z)-clopenthixol decanoate-sordinol dépôt. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 57(4):299-304.
73. Doss FW. The effect of antipsychotic drugs on body weight: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 1979; 40(12):528-30.
74. D'Souza U, McGuffin P, Buckland PR. Antipsychotic regulation of dopamine D1, D2 and D3 receptor mRNA. *Neuropharmacology* 1997; 36(11-12):1689-96.
75. Eap CB, Koeb L, Baumann P. Artifacts in the analysis of thioridazine and other neuroleptics. *J Pharm Biomed Anal* 1993;11(6):451-7.
76. Eberhard G, Hellbom E. Haloperidol decanoate and flupenthixol decanoate in schizophrenia. A long-term double-blind cross-over comparison. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74(3):255-62.
77. Eberlein-Konig B, Bindl A, Przybilla B. Phototoxic properties of neuroleptic drugs. *Dermatology* 1997; 194(2):131-5.
78. Eggers C. Therapy of childhood schizophrenia. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1977;120(2):205-15.
79. Engelhardt DM, Rudorfer L, Rosen B. Haloperidol and thiothixene in the long-term treatment of chronic schizophrenic outpatients in an urban community: social and vocational adjustment. *J Clin Psychiatry* 1978; 39(12):834-40.
80. Enjalbert A, Moos F, Carbonell L, Priam M, Kordon C. Prolactin inhibiting activity of dopamine-free subcellular fractions from rat mediobasal hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1977; 24(3-4):147-61.
81. Ereshefsky L, Saklad SR, Watanabe MD, Davis CM, Jann MW. Thiothixene pharmacokinetic interactions: a study of hepatic enzyme inducers, clearance inhibitors, and demographic variables. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11(5):296-301.
82. Esparon J, Kolloori J, Naylor GJ, McHarg AM, Smith AH, Hopwood SE. Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic-depressive patients. *Br J Psychiatry* 1986; 148:723-5.
83. Fairbairn AF, Rowell FJ, Hui SM, Hassanyeh F, Robinson AJ, Eccleston D. Serum concentration of dépôt neuroleptics in tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1983; 142:579-83.
84. Fan D, Poste G, Seid C, Earnest LE, Bull T, Clyne RK, Fidler IJ. Reversal of multidrug resistance in murine fibrosarcoma cells by thioxanthene flupenthixol. *Invest New Drugs* 1994; 12(3):185-95.
85. Farde L, Halldin C, Stone-Elander S, Sedvall G. PET analysis of human dopamine receptor subtypes using 11C-SCH 23390 and 11C-raclopride. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 92(3):278-84.
86. Farde L, Nordstrom AL. PET analysis indicates atypical central dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients. *Br J Psychiatry Suppl* 1992; (17):30-3.
87. Felger HL. Depressed hospitalized psychiatric patients treated with chlorprothixene concentrate. *J New Drugs* 1965; 5(4):240-8.
88. Fenton M, Coutinho ES, Campbell C. Zuclopenthixol acetate in the treatment of acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000525.
89. Ferraz MPT, Levy MJ, Uchoa DM. Ensaio duplo-cego cojm um novo tioxanteno em pacientes psicóticos. *Bolet Psiq (São Paulo)* 1970;3(2):41-6.
90. Feve A, Angelard B, Fenelon G, Logak M, Guillard A, Laccou Saint-Guily J. Postneuroleptic laryngeal dyskinesias: a cause of upper airway obstructive syndrome improved by local injections of botulinum toxin. *Mov Disord* 1993; 8(2):217-9.
91. Fjalland B, Boeck V. Neuroleptic blockade of the effect of various neurotransmitter substances. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1978; 42(3):206-11.
92. Floru L, Heinrich K, Wittek F. The problem of post-psychotic schizophrenic depressions and their pharmacological induction. Long-term studies with fluspirilene and penfluridol and single-blind trial with fluphenazine-decanoate and flupenthixol-decanoate. *Int Pharmacopsychiatry* 1975; 10(4):230-9.
93. Freedman SB, Patel S, Marwood R, Emms F, Seabrook GR, Knowles MR, McAllister G. Expression and pharmacological characterization of the human D3 dopamine receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(1):417-26.
94. Freeman HL. Amisulpride compared with standard neuroleptics in acute exacerbations of schizophrenia: three efficacy studies. *Int Clin Psychopharmacol Suppl* 2:S11-7, 1997.
95. Fritze J, Spreda I. Tolerability of low dose neuroleptics: a case control study of flupenthixol. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(4):261-6.
96. Fuglum E, Schillinger A, Andersen JB, Belstad BE, Jensen D, Muller F, Muller KJ, Schulstad B, Elgen K. Zuclopenthixol and haloperidol/levomepromazine in the treatment of elderly patients with symptoms of aggressiveness and agitation: a double-blind, multi-centre study. *Pharmatherapeutica* 1989; 5(5):285-91.
97. Fujiwara J, Ishino H, Baba O, Hanaoka M, Sasaki K. Effect of flupenthixol on depression with special reference to combination use with tricyclic antidepressants. An uncontrolled pilot study with 45 patients. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54(2):99-105.
98. Fuhrmann M, Hruby K, Lenz K, Korninger C, Kyrle PA. New aspects of chlorprothixen-poisoning. *Wien Klin*

- Wochenschr 1982; 94(6):150-3.
99. Fux M, Belmaker RH. A controlled comparative study of chlorprothixene vs. haloperidol in chronic schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1991; 28(1):37-40.
 100. Garcia Escrig M, Bermejo Pareja F, Soto Tellez O, Diaz Guzman J, Lledo A. Neuroleptic malignant syndrome associated with the inadequate antidiuretic hormone secretion syndrome. *Arch Neurol (Madr)* 1992; 55(2):75-8.
 101. Gawin FH, Allen D, Humblestone B. Outpatient treatment of 'crack' cocaine smoking with flupenthixol decanoate. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(4):322-5.
 102. Gawin FH, Khalsa-Denison ME, Jatlow P. Flupenthixol-induced aversion to crack cocaine. *N Engl J Med* 1996; 334(20):1340-1.
 103. Gerlach J, Kramp P, Kristjansen P, Lauritsen B, Luhdorf K, Munkvad I. Peroral and parenteral administration of long-acting neuroleptics: a double-blind study of penfluridol compared to flupenthixol decanoate in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1975; 52(2):132-44.
 104. Gerlach J, Rasmussen PT, Hansen L, Kristjansen P. Antiparkinsonian agents and long-term neuroleptic treatment. Effect of G 31.406, orphenadrine, and placebo on parkinsonism, schizophrenic symptoms, depression and anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 55(4):251-60.
 105. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring databases for postmarketing surveillance of drug-drug interactions: evaluation of a paired approach for psychotropic medication. *Ther Drug Monit* 1997; 19(1):1-10.
 106. Gibson AC. Dépôt injections and tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1978; 133:361-5.
 107. Goldberg SC. Prediction of change in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(4):550-5.
 108. Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, Resnick RJ, Hamer RM, Friedel RO. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(7):680-6.
 109. Goldstein BJ, Brauzer B. Thiothixene in the treatment of mixed anxiety and depression. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1973; 13(4):167-73.
 110. Gorka Z, Janus K. Effects of neuroleptics displaying antidepressant activity on behavior of rats in the forced swimming test. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 23(2):203-6.
 111. Gotestam KG, Ljunghall S, Olsson B. A double-blind comparison of the effects of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981; 294:46-53.
 112. Grabowski JR. Estudo comparativo entre as butirofenonas e o tiotixene. *R Bras Psiq (São Paulo)* 1970; 4(3):145-52.
 113. Grillage M. Neurotic depression accompanied by somatic symptoms: a double-blind comparison of flupenthixol and diazepam in general practice. *Pharmatherapeutica* 1986; 4(9):561-70.
 114. Grosman N. Effect of calmidazolium (R24571) on histamine release from isolated rat mast cells. *Agents Actions* 1986; 17(5-6):427-35.
 115. Gruber AJ, Cole JO. Antidepressant effects of flupenthixol. *Pharmacotherapy* 1991; 11(6):450-9.
 116. Grunewald G, Grunewald-Zuberbier E, Rode I. Effects of chlorprothixene on learning and visuomotor performance with agitated "problem-children". *Arch Psychiatr Nervenkr* 1968; 211(1):23-37.
 117. Hamilton BA, Jones PG, Hoda AN, Keane PM, Majid I, Zaidi SI. Flupenthixol and fluvoxamine in mild to moderate depression: a comparison in general practice. *Pharmatherapeutica* 1989; 5(5):292-7.
 118. Hamilton M, Card IR, Wallis GG, Mahmoud MR. A comparative trial of the decanoates of flupenthixol and fluphenazine. *Psychopharmacology (Berl)* 1979; 64(2):225-9.
 119. Hariton C. Ocular hypotension induced by topical dopaminergic drugs and phosphodiesterase inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1994; 258(1-2):85-94.
 120. Harman C, Winn DA. Clinical experience with chlorprothixene in disturbed children. A comparative study. *Int J Neuropsychiatry* 1966 Feb; 2(1):72-7.
 121. Haslam MT, Bromham BM, Schiff AA. A comparative trial of fluphenazine decanoate and flupenthixol decanoate. *Acta Psychiatr Scand* 1975; 51(2):92-100.
 122. Hawton K, Arensman E, Townsend E, Bremner S, Feldman E, Goldney R, Gunnell D, Hazell P, van Heeringen K, House A, Owens D, Sakinofsky I, Traskman-Bendz L. Deliberate self-harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition. *BMJ* 1998; 317(7156):441-7.
 123. Heikkila L, Eliander H, Vartiainen H, Turunen M, Pedersen V. Zuclopenthixol and haloperidol in patients with acute psychotic states. A double-blind, multi-centre study. *Curr Med Res Opin* 1992; 12(9):594-603.
 124. Heikkila L, Laitinen J, Vartiainen H. Cis(Z)-clopenthixol and haloperidol in chronic schizophrenic patients—a double-blind clinical multicentre investigation. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981; 294:30-8.
 125. Herz LR, Volicer L, Ross V, Rheaume Y. A single-case-study method for treating resistiveness in patients with Alzheimer's disease. *Hosp Community Psychiatry* 1992; 43(7):720-4.
 126. Hirshberg B, Gural A, Caraco Y. Zuclopenthixol-associated neutropenia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2000 Jun; 34(6):740-2.
 127. Hochenegg L. Clopenthixol decanoate in the treatment of chronic alcoholism. *Acta Psychiatr Belg* 1981; 81(2):121-7.
 128. Hollister LE, Lombrozo L, Huang CC. Plasma concentrations of thiothixene and clinical response in treatment-resistant schizophrenics. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2(1):77-82.
 129. Hostmaelingen HJ, Asskilt O, Austad SG, Fjellheim J, Hostmaelingen EA, Kristiansen PH, Olsen TI, Skotte T, Ofsti E. Primary care treatment of depression in the elderly: a double-blind, multi-centre study of flupenthixol ('Fluanxol') and sustained-release amitriptyline. *Curr Med Res Opin* 1989; 11(9):593-9.
 130. Huang CC, Gerhardstein RP, Kim DY, Hollister L. Treatment-resistant schizophrenia: controlled study of moderate- and high-dose thiothixene. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2(1):69-75.
 131. Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H, Larmo I, Nyholm R, Raitasuo V. Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91(4):271-7.
 132. Hyttel J. Long-term effects of teflutixol on the synthesis and endogenous levels of mouse brain catecholamines. *J Neurochem* 1975 Nov; 25(5):681-6.
 133. Hyttel J, Christensen AV. Biochemical and pharmacological differentiation of neuroleptic effect on dopamine D-1 and D-2 receptors. *J Neural Transm Suppl* 1983; 18:157-64.
 134. Hyttel J. Similarities between the binding of 3H-piflutixol and 3H-flupenthixol to rat striatal dopamine receptors in vitro. *Life Sci* 1981; 28(5):563-9.
 135. Hyttel J. Effect of piflutixol on turnover of catecholamines in mouse brain and rat corpus striatum. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1977; 41(5):449-57.
 136. Iorio LC, Cohen M, Coffin VL. Anticholinergic drugs potentiate dopamine D1 but not D2 antagonists on a conditioned avoidance task in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 258(1):118-23.

137. Izmeth MG, Khan SY, Kumarajeewa DI, Shivanathan S, Veall RM, Wiley YV. Zuclopenthixol decanoate in the management of behavioural disorders in mentally handicapped patients. *Pharmatherapeutica* 1988; 5(4):217-27.
138. Jacobsson L, Von Knorring L, Mattsson B, Perris C, Rapp W, Edenius B, Ketner B, Magnusson KE, Villemoes P. Controlled trial of penfluridol and thiothixene in the maintenance treatment of chronic schizophrenic syndromes. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54(2):113-24.
139. Janicak PG. *Handbook of Psychopharmacotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
140. Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma R, Davis JM, Comaty JE, Malinick C. A comparison of thiothixene with chlorpromazine in the treatment of mania. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(1):33-7.
141. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd Jr Fj. *Princípios e práticas em psicofarmacoterapia*. Trad Português. Medsi, Rio de Janeiro, 1996.
142. Jerling M, Dahl ML, Aberg-Wistedt A, Liljenberg B, Landell NE, Bertilsson L, Sjoqvist F. The CYP2D6 genotype predicts the oral clearance of the neuroleptic agents perphenazine and zuclopenthixol. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59(4):423-8.
143. Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. *BMJ* 1995; 310(6974):215-8.
144. Johnson DA, Breen M. Weight changes with dépôt neuroleptic maintenance therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 59(5):525-8.
145. Johnson DA, Malik NA. A double-blind comparison of fluphenazine decanoate and flupenthixol decanoate in the treatment of acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1975; 51(4):257-67.
146. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Carney MW, Price JS. Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet* 1978; 1(8069):848-51.
147. Johnstone EC, Bourne RC, Cotes PM, Crow TJ, Ferrier IN, Owen F, Robinson JD. Blood levels of flupenthixol in patients with acute and chronic schizophrenia. *Ciba Found Symp* 1979; (74):99-114.
148. Jorgensen A, Overo KF. Clopenthixol and flupenthixol dépôt preparations in outpatient schizophrenics. III. Serum levels. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1980; 279:41-54.
149. Karsten D, Kivimaki T, Linna SL, Pollari L, Turunen S. Neuroleptic treatment of oligophrenic patients. A double-blind clinical multicentre trial of cis(Z)-clopenthixol and haloperidol. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981; 294:39-45.
150. Kelly HB, Freeman HL, Banning B, Schiff AA. Clinical and social comparison of fluphenazine decanoate and flupenthixol decanoate in the community maintenance therapy of schizophrenia. *Int Pharmacopsychiatry* 1977; 12(1):54-64.
151. Keltner NL & Folks DG. *Psychotropic drugs*. 2nd ed. Mosby, St. Louis, 1997.
152. Kelwala S, Ban TA, Berney SA, Wilson WH. Rapid tranquilization: a comparative study of thiothixene and haloperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1984; 8(1):77-83.
153. Kemal M, Imami RH. Acute thiothixene overdose. *J Anal Toxicol* 1985 Mar-Apr; 9(2):94-5.
154. Kemperman CJ. Zuclopenthixol-induced neuroleptic malignant syndrome at rechallenge and its extrapyramidal effects. *Br J Psychiatry* 1989; 154:562-3.
155. Kemperman CJ, van den Hoofdakker RH. Neuroleptic malignant syndrome (NMS): challenge with zuclopenthixol and follow-up—a case report. *Eur Neuropsychopharmacol* 1990; 1(1):67-9.
156. Kielholz P, Terzani S, Poldinger W. The long-term treatment of periodical and cyclic depressions with flupenthixol decanoate. *Int Pharmacopsychiatry* 1979; 14(6):305-9.
157. Kim DY, Hollister LE. Drug-refractory chronic schizophrenics: doses and plasma concentrations of thiothixene. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4(1):32-5.
158. King GR, Joyner C, Ellinwood EH Jr. Continuous or intermittent cocaine administration: effects of flupenthixol treatment during withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49(4):883-9.
159. Kirchner V, Kelly C A, Harvey RJ. Thioridazine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000464.
160. Kirk L, Jorgensen A. Concentrations of Cis(Z)-flupenthixol in maternal serum, amniotic fluid, umbilical cord serum, and milk. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; 72(1):107-8.
161. Kishore B, Jain SL, Kashyap UB. A pilot study of thiothixene in anxiety neurosis. *J Indian Med Assoc* 1970 Aug 1; 55(3):92-7.
162. Kistrup K, Gerlach J, Aaes-Jorgensen T, Larsen NE. Perphenazine decanoate and cis(z)-flupenthixol decanoate in maintenance treatment of schizophrenic outpatients. Serum levels at the minimum effective dose. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 105(1):42-8.
163. Kjolbye M, Thomsen K, Rogne T, Rehfeldt E, Olesen OV. Search for a therapeutic range for serum zuclopenthixol concentrations in schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 1994; 16(6):541-7.
164. Knight RG, Harrison A. A double blind comparison of thiothixene and a trifluoperazine/ chlorpromazine composite in the treatment of chronic schizophrenia. *N Z Med J* 1979; 89(634):302-4.
165. Knights A, Okasha MS, Salih MA, Hirsch SR. Depressive and extrapyramidal symptoms and clinical effects: a trial of fluphenazine versus flupenthixol in maintenance of schizophrenic out-patients. *Br J Psychiatry* 1979; 135:515-23.
166. König P, Seifert T, Eberhardt G. Findings with cis-Z-clopenthixol in the treatment of acute mania and schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19(6):424-8.
167. Koppel C, Schirop T, Ibe K, Tenczer J, Ehrenburg J, Gayer J. Hemoperfusion in severe chlorprothixene overdose. *Intensive Care Med* 1987; 13(5):358-60.
168. Kragh-Sorensen P, Holm P, Fynboe C, Schaumburg E, Andersen B, Bech P, Pichard J. Bromazepam in generalized anxiety. Randomized, multi-practice comparisons with both chlorprothixene and placebo. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 100(3):383-6.
169. Kramer PW. The management of postherpetic neuralgia with chlorprothixene. *Surg Neurol* 1981; 15(2):102-4.
170. Kristiansen JE, Gaarslev K. The antibacterial effect of selected neuroleptics on *Vibrio cholerae*. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 1985; 93(1):49-51.
171. Kristiansen JE, Jepsen S. The susceptibility of *Plasmodium falciparum* in vitro to chlorpromazine and the stereo-isomeric compounds cis(Z)- and trans(E)-clopenthixol. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 1985; 93(3):249-51.
172. Kristiansen JE, Mortensen I. Stereo-isomeric dissociation of the antibacterial and the neuroleptic effect of clopenthixol. *Acta Pathol Microbiol Scand [B]* 1981; 89(6):437-8.
173. Kristiansen JE, Vergmann B. The antibacterial effect of selected phenothiazines and thioxanthenes on slow-growing mycobacteria. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 1986; 94(6):393-8.
174. Kuhn KU, Meyer K, Maier W. [Flupenthixol—a partial atypical neuroleptic]? [Article in German]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000 Apr; 68 Suppl 1:S38-41.
175. Kutcher S, Papatheodorou G, Reiter S, Gardner D. The successful pharmacological treatment of adolescents and young adults with borderline personality disorder: a preliminary open trial of flupenthixol. *J Psychiatry Neurosci* 1995; 20(2):113-8.
176. Laborit HM, Sanseigne A. *Farmacologia de Outras*

- Drogas Antipsicóticas. In: Clark WG & del Giudice J – Principios De Psicofarmacologia. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975, pp 292-302.
177. Lavoie PA. Penfluridol, chlorprothixene and haloperidol block fast axonal transport in an order of potency consistent with a mechanism related to inhibition of calmodulin. *Neuropharmacology* 1987; 26(9):1359-65.
178. Lee MK, Ong SB, Tan CT, Loh TG. Neuroleptic malignant syndrome in Malaysia: a university hospital experience. *Med J Malaysia* 1992; 47(3):200-7.
179. Lepp U, Schlaak M, Schulz KH. Contact dermatitis to chlorprothixene. *Allergy* 1998; 53(7):718-9.
180. Levin FR, Evans SM, Coomaraswamy S, Collins ED, Regent N, Kleber HD. Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24(3):343-60.
181. Li Wan Po A, Irwin WJ. The photochemical stability of cis- and trans-isomers of tricyclic neuroleptic drugs. *J Pharm Pharmacol* 1980; 32(1):25-9.
182. Linnet K. Comparison of the kinetic interactions of the neuroleptics perphenazine and zuclopenthixol with tricyclic antidepressives. *Ther Drug Monit* 1995; 17(3):308-11.
183. Linnet K, Wiborg O. Influence of Cyp2D6 genetic polymorphism on ratios of steady-state serum concentration to dose of the neuroleptic zuclopenthixol. *Ther Drug Monit* 1996; 18(6):629-34.
184. Lipska B, Welbel L, Nurowska K, Szukalski B. Radioreceptor assay in checking serum concentration in long-term treatment with cis(-)-flupenthixol decanoate. *Acta Nerv Super (Praha)* 1987; 29(4):270-3.
185. Lloyd-Williams M. Treatment of depression with flupenthixol in terminally ill patients. *Eur J Cancer Care(Engl)* 1994; 3(3):133-4.
186. Luisto M. Polyneuropathy caused by chlorprothixene. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85(3):246-8.
187. Lydecken K, Leppo K, Linkola A. Thioxanthene derivatives in the therapy of mentally retarded patients. *Duodecim* 1966; 82(14):707-12.
188. Madalena JC. *Psicofarmacologia Clínica Básica. Fundo Editorial Byk-prociens, São Paulo, 1975.*
189. Madalena JC. Observações preliminares com um derivado do tioxanteno - Ro 40403. *J Bras Psiq* 1961; 10(1):70-80.
190. Madalena JC. O emprego do clorproxiteno (Ro 40403) na psicose maniaco-depressiva. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 1962; 61 (2):381-2.
191. Majid I. A double-blind comparison of once-daily flupenthixol and mianserin in depressed hospital out-patients. *Pharmatherapeutica* 1986; 4(7):405-10.
192. Malt UF, Nystad R, Bache T, Noren O, Sjaastad M, Solberg KO, Tonseth S, Zachariassen P, Maehlum E. Effectiveness of zuclopenthixol compared with haloperidol in the treatment of behavioural disturbances in learning disabled patients. *Br J Psychiatry* 1995; 166(3):374-7.
193. Mann BS, Moslehuddin KS, Owen RT, Clayton AR, Rohatgi KK, Sud P, Vaddadi KS. A clinical assessment of zuclopenthixol dihydrochloride (Clopixol tablets) in the treatment of psychotic illness. *Pharmatherapeutica* 1985; 4(6):387-92.
194. Manninen K, Pekkarinen A, Thomasson B. The inhibiting effect of amitriptyline, bampin and chlorprothixene on the content of adrenaline and noradrenaline in the adrenal vein of dogs and their adrenomedullary secretion caused by acetylcholine. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1967; 25:Suppl 4:16-7
195. Mariz P, Mariz F, Santos LMP, Ferreira SC. Estudo de um novo derivado tioxanteno no tratamento das psicoses. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 1970; 78 (3):883-9.
196. Martins C. Ensaio clínico com um novo psicotrópico (P 4657) em pacientes hospitalizados. *Arq Neuro Psiq (São Paulo)* 1967; 25(2).
197. Matheson I, Evang A, Overo KF, Syversen G. Presence of chlorprothixene and its metabolites in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27(5):611-3.
198. Matheson I, Skjaeraasen J. Milk concentrations of flupenthixol, nortriptyline and zuclopenthixol and between-breast differences in two patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35(2):217-20.
199. Matsubara R. A study on the pharmacological properties of atypical antipsychotic drugs: in vivo dopamine and serotonin receptor occupancy by atypical antipsychotic drugs in the rat brain. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1993; 68(4):570-82.
200. Mattila MJ, Mattila M, Aranko K. Objective and subjective assessments of the effects of flupenthixol and benzodiazepines on human psychomotor performance. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95(3):323-8.
201. Mavroidis ML, Kanter DR, Hirschowitz J, Garver DL. Clinical relevance of thiothixene plasma levels. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4(3):155-7.
202. Maxmen JS & Ward NG. *Psicotrópicos. consulta rápida. Trad 2ed, Artes Médicas, Porto Alegre, 1998.*
203. McAllister RG Jr. Fever, tachycardia, and hypertension with acute catatonic schizophrenia. *Arch Intern Med* 1978; 138(7):1154-6.
204. McCarthy A, Bourke S, Fahy J, Binchy I, Fitzgerald MX. Fatal recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1988; 152:558-9.
205. McNevin S, MacKay M. Chlorprothixene-induced systemic lupus erythematosus. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2(6):411-2.
206. Mello NK, Negus SS. Effects of flupenthixol and quazacocine on self-administration of speedball combinations of cocaine and heroin by rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(4):575-88.
207. Meltzer HY, Paul SM, Fang VS. Effect of flupenthixol and butaclamol isomers on prolactin secretion in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1977; 51(2):181-3.
208. Mesulam MM, Petersen RC. Treatment of Gilles de la Tourette's syndrome: eight-year, practice-based experience in a predominantly adult population. *Neurology* 1987; 37(12):1828-33.
209. Mikkelsen EJ. Efficacy of neuroleptic medication in pervasive developmental disorders of childhood. *Schizophr Bull* 1982; 8(2):320-32.
210. Mlele TJ, Wiley YV. Clopenthixol decanoate in the management of aggressive mentally handicapped patients. *Br J Psychiatry* 1986; 149:373-6.
211. Molnar J. Antiplasmid activity of tricyclic compounds. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1988; 10(7):467-74.
212. Montgomery SA. Suicide and antidepressants. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836:329-38.
213. Montgomery SA. The psychopharmacology of borderline personality disorders *Acta Psychiatr Belg* 1987; 87(3):260-6.
214. Mortensen I, Kristiansen JE, Christensen AV, Hvidberg EF. The antibacterial effect of some neuroleptics on strains isolated from patients with meningitis. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71(6):449-51.
215. Munyon WH, Salo R, Briones DF. Cytotoxic effects of neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91(2):182-8.
216. Murrin LC. Characteristics of 3H-cis-flupenthixol binding in rat striatum. *Life Sci* 1983; 33(22):2179-86.
217. Nathan PW. Chlorprothixene (taractan) in post-herpetic neuralgia and other severe chronic pains. *Pain* 1978; 5(4):367-71.
218. Navarro ES, Batista E, Saldanha MV, Fonseca CA, Penna JMR, Santos CC. Efeitos do tiotixene (P 4657) em crianças e adolescentes psicóticos. *Arq Neuro Psiq (São Paulo)* 1968; 26(4):363-9.
219. Negus SS, Mello NK, Lamas X, Mendelson JH. Acute and

- chronic effects of flupenthixol on the discriminative stimulus and reinforcing effects of cocaine in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278(2):879-90.
220. Nielsen IM, Boeck V, Christensen AV, Danneskiold-Samsøe P, Hyttel J, Langeland J, Pedersen V, Svendsen O. The pharmacology of a new potent, long acting neuroleptic, piflutixol. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1977; 41(4):369-83.
221. Nolen WA, Borger J. Disturbances of liver function of long acting neuroleptic drugs. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1978; 11(4):199-204.
222. Nyberg S, Farde L, Bartfai A, Haldin C. Central D2 receptor occupancy and effects of zuclopenthixol acetate in humans. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(4):221-7.
223. Nygaard H, Bakke K, Brudvik E, Lien GK, Moe TJ, Elgen K. Zuclopenthixol and melperon in the treatment of elderly patients: a double-blind, controlled, multi-centre study. *Pharmatherapeutica* 1988; 5(3):152-8.
224. Ovhed I. A double-blind study of flupenthixol ('Fluanxol') in general practice. *Curr Med Res Opin* 1976; 4(2):144-50.
225. Pach J. Pharmacotoxic psychosis and extrapyramidal motor syndrome. A case of acute adverse effect of fluoxetine and flupenthixol. *Nervenarzt* 1992; 63(9):575-6.
226. Pach J, Finkbeiner T, Glaser T, Haug J, Osterheider M, Tegeler J. Positive and negative symptoms in chronic schizophrenic patients under maintenance therapy with flupenthixol decanoate for a twelve month period. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998; 66(10):442-9.
227. Patch IC, Pitt BM, Yeo YM. The direct comparison of antidepressants: imipramine and chlorprothixene. *J Psychiatr Res* 1967; 5(4):273-80.
228. Pedersen V, Svendsen O, Danneskiold-Samsøe P, Boeck V, Nielsen IM. Pharmacology of cis(Z)-clopenthixol decanoate, a dépôt neuroleptic. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1977; 40(4):482-90.
229. Perry BD, Simon PR, U'Prichard DC. Interactions of neuroleptic compounds at alpha 2-adrenergic receptor affinity states in bovine caudate nucleus. *Eur J Pharmacol* 1983; 95(3-4):315-8.
230. Pers C, Kristiansen JE, Jonsson V, Hansen NE. Rothia dentocariosa septicaemia in a patient with chronic lymphocytic leukaemia and toxic granulocytopenia. *Dan Med Bull* 1987; 34(6):322-3.
231. Petersen EN. Pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptor antagonism by neuroleptics in vivo. *Eur J Pharmacol* 1981; 69(4):399-405.
232. Peterson LG, Bongar B. Navane versus Haldol. Treatment of acute organic mental syndromes in the general hospital. *Gen Hosp Psychiatry* 1989; 11(6):412-7.
233. Picanço PEG, Ponte HML, Monteiro OMF. Estudo comparativo entre o tiotixene e o haloperidol em ensaio duplocego. *R Bras Psiq (São Paulo)* 1971; 5(4):162-8.
234. Pies RW. Handbook of essential psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, 1998.
235. Pinto R, Bannerjee A, Ghosh N. A double-blind comparison of flupenthixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 60(4):313-22.
236. Plantje JF, Hansen HA, Daus FJ, Stoof JC. The effects of SCH 23390, YM 09151-2, (+) and (-)-3-PPP and some classical neuroleptics on D-1 and D-2 receptors in rat neostriatum in vitro. *Eur J Pharmacol* 1984; 105(1-2):73-83.
237. Ramsay FM, Millard PH. Tardive dyskinesia in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15(3):145-50.
238. Rasenack U, Gattenlohner. Tricyclic psychotropic drugs: complications and therapy of Choloprothixen-intoxication. *Med Klin* 1976; 71(12):507-12.
239. Ravn J, Scharff A, Aaskoven O. 20 years experience with chlorprothixene. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1980; 13(1):34-40.
240. Remvig J, Larsen H, Rask P, Skausig OB, Skov S, Stromgren LS. Zuclopenthixol and perphenazine in patients with acute psychotic states. A double-blind multicentre study. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20(4):147-54.
241. Richardson NR, Smith AM, Roberts DC. A single injection of either flupenthixol decanoate or haloperidol decanoate produces long-term changes in cocaine self-administration in rats. *Drug Alcohol Depend* 1994; 36(1):23-5.
242. Rickels K, Byrde H, Valentine J, Postel W, Norstad N, Downing R. Double-blind trial of thiothixene and chlorpromazine in acute schizophrenia. *Int Pharmacopsychiatry* 1978; 13(1):50-7.
243. Root B, Loveland JP. A comparative evaluation of chlorprothixene and secobarbital for pediatric premedication. *J Clin Pharmacol New Drugs* 197; 11(1):56-68.
244. Rosler F, Stieglitz RD, Manzey D. Flupentixolhydrochloride in low dosages: effects on perceptual and psychomotor performance in emotionally stable and emotionally labile healthy subjects. *Neuropsychobiology* 1986; 16(1):27-36.
245. Roth BL, Ciaranello RD, Meltzer HY. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to transiently expressed 5-HT1C receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(3):1361-5.
246. Rother J, Jakob J, Bender HJ, Hewer W. Polytrauma and malignant neuroleptic syndrome. Case presentation with diagnostic problems. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30(7):455-7.
247. Saletu B, Schanda H, Grunberger J. The treatment of endomorphous and psychogenic depressions with a fixed combination of amitriptyline/flupenthixol (Lu 7410). *Int Pharmacopsychiatry* 1976; 11(2):109-28.
248. Sechter D, Caillard V, Cuche H, Deniker P. Open clinical study of cis(Z)-clopenthixol. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981; 294:20-4.
249. Scheithauer W, Ulrich W, Kovarik J, Stummvoll HK. Acute oliguria associated with chlorprothixene overdose. *Nephron* 1988; 48(1):71-3.
250. Schuster FL, Visvesvara GS. Efficacy of novel antimicrobials against clinical isolates of opportunistic amebas. *J Eukaryot Microbiol* 1998; 45(6):612-8.
251. Scuderi S, Gift TE. Thiothixene induced edema. *Psychiatr Med* 1986; 4(3):249-52.
252. Serban G, Siegel S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am J Psychiatry* 1984; 141(11):1455-8.
253. Serban G, Siegel S, Gaffney M. Response of negative symptoms of schizophrenia to neuroleptic treatment. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(7):229-34.
254. Shafey H. Use of lithium and flupenthixol in a patient with pervasive developmental disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143(5):681.
255. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. The hypouricemic effect of chlorprothixene. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42(5):562-6.
256. Shalev A, Hermesh H, Munitz H, Birger M. Chlorprothixene-induced hypouricemia: a biologic indicator of drug compliance. *J Clin Psychiatry* 1989 Nov; 50(11):424-7.
257. Shin JG, Soukhova N & Flockhart DA. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(9):1078-84.
258. Shu YZ, Hubbard JW, McKay G, Hawes EM, Midha KK. Cis-flupentixol metabolites in rat plasma and bile. The first proof of glutathione conjugation at the exocyclic double bond. *Drug Metab Dispos* 1991; 19(1):154-62.
259. Signorini J, Vieira WC, Assis LM, Martins C. Ensaio clínico com um novo psicotrópico (P 4657) em pacientes hospitalizados. *Arq Neuro Psiq (São Paulo)* 1967; 25(2):124-9.
260. Silva AR, Ribeiro I, Portela JM, Ribeiro MS, Cruz JS. Tiotixene em esquizofrenia. *R Bras Psiq (São Paulo)* 1969;

- 3(3):160-70.
261. Simeon J, Nikolovski OT, Spero M. Thiothixene in the treatment of anxiety and depression in outpatients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970; 12(6):369-76.
262. Singh AN. Therapeutic efficacy of flupenthixol decanoate in schizoaffective disorder: a clinical evaluation. *J Int Med Res* 1984; 12(1):17-22.
263. Singh I, Owino WJ. A double-blind comparison of zuclopenthixol tablets with placebo in the treatment of mentally handicapped in-patients with associated behavioural disorders. *J Intellect Disabil Res* 1992; 36 (Pt 6):541-9.
264. Sokolovski A, Litvac A, Campos JBM, Correia RS. Ensaio clínico com um neuroléptico da série dos tioxantenos: o flupenthixol. *R Bras Psiq (São Paulo)* 1972; 5(1):23-31.
265. Solgaard T, Kistrup K, Aaes-Jorgensen T, Gerlach J. Zuclopenthixol decanoate in maintenance treatment of schizophrenic outpatients. Minimum effective dose and corresponding serum levels. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27(3):119-23.
266. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Miller IW. Polypharmacy in bipolar I disorder. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(4):579-87.
267. Sorensen AL, Nielsen H, Kharazmi A. Thioxanthenes inhibit multiplication of Leishmania major and its attachment to human monocytes in vitro. *Acta Trop* 1993; 53(1):73-7.
268. Soyka M, Sand P. Successful treatment with flupenthixol decanoate of a patient with both schizophrenia and alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28(2):64-5.
269. Squilassi G, Fagundes DM, Bentivegna PR, Bilezikjian J. Teste preliminar de um neuroléptico da série dos tioxantenos: o flupenthixol. *R Bras Psiq* 1971; 5(3):111-6.
270. Squires RF, Saederup E. Clozapine and several other antipsychotic/antidepressant drugs preferentially block the same 'core' fraction of GABA(A) receptors. *Neurochem Res* 1998; 23(10):1283-90.
271. Steinert J, Neder A, Erba E, Pugh CR, Robinson C, Priest RG. A comparative trial of dépôt pipothiazine. *J Int Med Res* 1986; 14(2):72-7.
272. Stotsky BA. Relative efficacy of parenteral haloperidol and thiothixene for the emergency treatment of acutely excited and agitated patients. *Dis Nerv Syst* 1977; 38(12):967-73.
273. Strohbach C, Grammatte T, Schentke KU. The effect of various non-ulcer pharmaceuticals on nocturnal gastric pH in healthy subjects. *Gastroenterol J* 1991; 51(2):62-5.
274. Sullivan CF. A possible variant of the neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1987; 151:689-90.
275. Svendsen O. Local muscle damage and oily vehicles: a study on local reactions in rabbits after intramuscular injection of neuroleptic drugs in aqueous or oily vehicles. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1983; 52(4):298-304.
276. Sylte I, Dahl SG. Three-dimensional structure and molecular dynamics of cis(Z)- and trans(E)-chlorprothixene. *J Pharm Sci* 1991; 80(8):735-40.
277. Szabo CP. Dépôt flupenthixol-induced mania. *S Afr Med J* 1993; 83(6):442.
278. Tam W, Young JP, John G, Lader MH. A controlled comparison of flupenthixol decanoate injections and oral amitriptyline in depressed out-patients. *Br J Psychiatry* 1982 Mar; 140:287-91.
279. Terra SO, Muniz AF, Bueno JR, Viana UF. Avaliação da eficácia do tioxixene face à sintomatologia esquizofrênica; estudo comparativo com um derivado butirifenônico. *R Bras Psiq* 1970; 4(3):136-45.
280. The Scottish Schizophrenia Research Group. The Scottish First Episode Schizophrenia Study. II. Treatment: pimozide versus flupenthixol. *Br J Psychiatry* 1987; 150:334-8.
281. Traldi S. Ensaio clínico com um neuroléptico (Tiotixene). *Arq Neuro Psiq (São Paulo)* 1968; 26(1):48-52.
282. Tuninger E, Levander S. Large variations of plasma levels during maintenance treatment with dépôt neuroleptics. *Br J Psychiatry* 1996; 169(5):618-21.
283. Turbott J, Smeeton WM. Sudden death and flupenthixol decanoate. *Aust N Z J Psychiatry* 1984; 18(1):91-4.
284. Turbott J, Villiger J, Hunter L. Dépôt neuroleptic medication and serum levels by radioreceptor assay: prolactin concentration, electrocardiogram abnormalities and six-month outcome. *Aust N Z J Psychiatry* 1987; 21(3):327-38.
285. Usdin E. Clasificación de los psicofármacos. In: Clark WG & del Giudice J - Principios De Psicofarmacología. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975, pp 228-261.
286. van den Driessche J. Contribution to the pharmacology of a novel neuroleptic drug: flupenthixol. *Arzneimittelforschung* 1977; 27(11):2121-5.
287. van Hemert AM, Meinhardt W, Moehadjir D, Kropman RF. Recurrent priapism as a side effect of zuclopenthixol decanoate. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(3):199-200.
288. Van Putten T, May PR, Marder SR. Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41(11):1036-9.
289. Vianna UF, Versiani M, Bueno JR, Bruscky SB. Ensaio clínico comparativo e duplo-cego com succinato de loxapine e tioxixene no tratamento da esquizofrenia. *F Med (Rio de Janeiro)* 1976; 73(5):561-6.
290. Viswanathan R, Rajhkowa S. Clopenthixol decanoate in the treatment of chronic schizophrenic in-patients. *Pharmatherapeutica* 1982; 3(2):93-9.
291. Vyas DS, Godhwani JL, Sharma VN. Gastric responses to flupenthixol, a new thioxanthene derivative in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1977; 21(1):78-80.
292. Walker CA. A double-blind comparative trial of the decanoates of clopenthixol and fluphenazine in the treatment of chronic schizophrenic out-patients. *Pharmatherapeutica* 1983; 3(5):289-93.
293. Wander TJ, Nelson A, Okazaki H, Richelson E. Antagonism by neuroleptics of serotonin 5-Ht1A and 5-Ht2 receptors of normal human brain in vitro. *Eur J Pharmacol* 1987 Nov; 143(2):279-82.
294. Wetzel H, Grunder G, Hillert A, Philipp M, Gattaz WF, Sauer H, Adler G, Schroder J, Rein W & Benkert O. Amisulpride versus flupenthixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology -- a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. The Amisulpride Study Group. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 137(3):223-32.
295. Wistedt B, Koskinen T, Thelander S, Nerdrum T, Pedersen V, Molbjerg C. Zuclopenthixol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: a double-blind multicentre study. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84(1):14-21.
296. Wistedt B, Ranta J. Comparative double-blind study of flupenthixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of patients relapsing in a schizophrenic symptomatology. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6):378-88.
297. Wolpert A, Quintos A, White L, Merlis S. Thiothixene and chlorprothixene in behavior disorders. *Curr Ther Res Clin Exp* 1968; 10(11):566-9.
298. Woodring JH, Martin CA, Keefer B. Esophageal atony and dilatation as a side effect of thiothixene and benztropine. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44(7):686-8.
299. Wysowski DK, Baum C. Antipsychotic drug use in the United States, 1976-1985. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(10):929-32.
300. Yassa R, Mohelsky HE. Tardive dyskinesia in thiothixene treatment. *J Clin Psychiatry* 1985; 46(4):151.
301. Yesavage JA, Tanke ED, Sheikh JI. Tardive dyskinesia and steady-state serum levels of thiothixene. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(10):913-5.
302. Young JP, Hughes WC, Lader MH. A controlled comparison of flupenthixol and amitriptyline in depressed

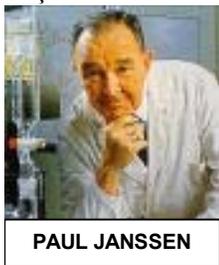
outpatients. *Br Med J* 1976; 1(6018):1116-8.
303. Zilberstein D, Liveanu V, Gepstein A. Tricyclic drugs
reduce proton motive force in *Leishmania donovani*
promastigotes. *Biochem Pharmacol* 1990; 39(5):935-40.



III. Butirofenonas

Introdução

Em 1953, *Paul Janssen* e dois jovens colaboradores iniciariam em *Turnhout*, na Bélgica, em pequeno laboratório de 20 m² montado na empresa de importação de medicamentos de seu pai, o clínico *Constant Janssen*, com capital inicial de 1000 US\$ por ele cedido, os primeiros estudos químicos que, a partir de 1957 -já com instalações maiores e cerca de 150 empregados, na cidade de *Beerse*- culminariam na introdução de dois grupos completamente novos de neurolépticos: as butirofenonas e as difenilbutilpiperidinas (153).



Janssen, que a princípio pretendia apenas a síntese de novos narcoanalésicos morfínomiméticos a partir de modificações na



fórmula da meperidina (DEMEROL[®]; DOLANTINA[®] - *Hoechst*; DOLOSAL[®] - *Cristália*), ao constatar resultados semelhantes às da clorpromazina e

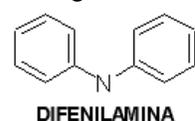
reserpina, por parte do composto *R 1187*, nos testes preliminares de atividade analgésica e anticolinérgica em animais, (respectivamente, atividade de placa quente, *AD*₅₀ e midríase, *MD*₅₀) resolveu redirecionar a pesquisa (182).



A partir da acidental descoberta, novas substâncias foram sintetizadas em sistemática e numerosa série de derivados da 4-fenilpiperidina e da difenilpropilamina. Elas não demorariam a ser consagradas nas décadas

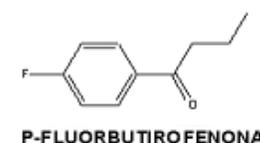
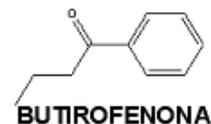


seguintes na clínica, como os dois mais importantes grupos de antipsicóticos sintéticos introduzidos após os fenotiazínicos e tioxantênicos. De forma revolucionária, os novos compostos não guardavam parentesco estrutural direto com os tricíclicos (fenotiazinas e tioxantenos) e tampouco



com reserpina e demais alcalóides da *Rauwolfia*, as duas famílias de neurolépticos então já conhecidas.

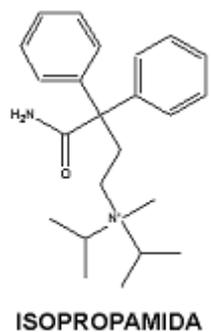
Os recursos obtidos com a patente da primeira substância da série com aplicação terapêutica e comercialização, a isopropamida ou composto *R 79* (*R* de "research" e 79 como número de ordem de síntese) viabilizaram a



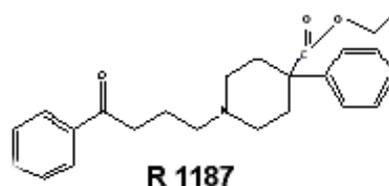
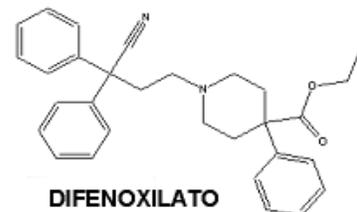
continuação dos estudos, conforme relato do próprio *Janssen* (183). A isopropamida (*Amonia*, (3-carbamoil-3,3-difenilpropil)

diisopropil

metil-), sem propriedades narcoanalésicas, foi aproveitada como agente parassimpaticolítico e anticolinérgico e logo se tornaria bastante empregada. Ainda hoje encontra-se em comercialização no mundo todo, inclusive no Brasil, como um popular descongestionante das vias aéreas (DESCON AP[®] - *Aventis Pharma*, ORNATROL SPANSULE[®], *Enila*).



Durante estes trabalhos iniciais de síntese, a equipe chegaria a outra substância sem aproveitamento como analgésico mas com utilidade como antidiarreico em associação com atropina, (recentemente



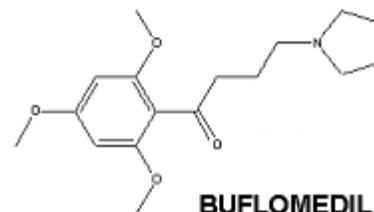
submetida a controle especial, aqui e no exterior): o composto *R 1132*, conhecido como difenoxilato (COLESTASE[®] - *Sanofi-Synthelabo*; LOMOTIL[®] - *Pharmacia Brasil*; MAGNOSTASE[®] - *Neo Química*). Os recursos obtidos com a comercialização da isopropamida e do

difenoxilato sustentaram os passos seguintes do grupo em direção aos novos antipsicóticos. Percebendo o efeito depressor sobre o sistema nervoso central e as propriedades neurolépticas inequívocas por parte de alguns dos derivados, *Janssen* e seus colaboradores resolveram melhor explorá-las. Primeiro a partir do composto *R 951* e depois de sucessivos derivados do *R 1187* e do *R 1472*. A partir da síntese do haloperidol (composto *R 1625*) em fevereiro de 1958, seria deflagrado processo tão rápido que, três anos depois, em 1961, quando da incorporação da *Janssen Pharmaceutica* pela empresa norte-americana *Johnson & Johnson*, a pesquisa já havia revelado cerca de dez novos neurolépticos comercialmente viáveis, pelo menos.

O haloperidol, sintetizado em 15 fevereiro de 1958, foi registrado no departamento de patentes da Grã-Bretanha em abril seguinte. Tornar-se-ia ele o composto básico a partir do qual seriam obtidos todos os demais componentes do grupo e permanece sendo, pelo menos na clínica psiquiátrica, o antipsicótico butirofenônico mais conhecido e empregado. No Brasil, sua comercialização foi iniciada em 1963 pela *Divisão Farmacêutica* local da *Johnson & Johnson*, logo alcançando definida preferência sobre a clorpromazina por parte dos psiquiatras brasileiros, o que não deixava de surpreender colegas norte-americanos e europeus em visita ao país. Esta preferência baseava-se na inédita potência antipsicótica da nova droga (menor sobrecarga metabólica ao permitir menores doses diárias em *mg*), com ação ligeiramente mais rápida, além da ausência da temível hipotensão e dos problemáticos efeitos autonômicos observados com o emprego de antipsicóticos de baixa potência, especialmente por via parenteral, nos pacientes idosos e nos mais jovens, virgens de tratamento, sem tolerância desenvolvida para efeitos sedativos e hipotensores. Para não mencionar a baixa fototoxidez, o baixo potencial para interações medicamentosas e, sobretudo, a grande conveniência e comodidade propiciadas pela solução para uso oral (gotas), incolor, inodora e insípida, recurso particularmente útil diante da necessidade de tratar, sem recorrer a preparações injetáveis ou eletroconvulsoterapia,

pacientes paranóides ou maníacos agudos, com baixa adesão ou franca recusa ao tratamento.

Estruturalmente as butirofenonas se caracterizam por um grupo fenila substituído ligado a grupamento carbonila divalente (=C=O) que, por sua vez, liga-se a uma amina terciária (amônia com os três átomos de hidrogênio substituídos) através de cadeia alifática com três átomos de carbono. A maioria dos compostos com utilidade clínica além desta cadeia possui ao menos um anel piperidínico ligado ao grupo amina terciária. Com a modificação dos substitutos na



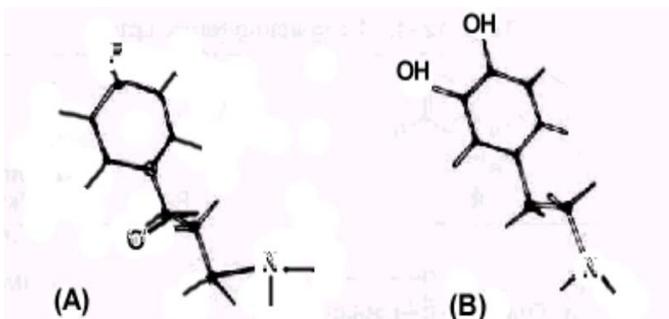
posição 4 do anel piperidínico (ou piperazínico), chegar-se-ia a derivados da *4-anilinopiperidina* (bemperidol, droperidol e espiperona), *4-arilpiperazina* (azaperona e fluanisona) e *4-piperidilpiperidina* (pipamperona ou floropipamida).

De saída, tornara-se claro para *Janssen* e equipe que o radical *p-fluorobutirofenona*, que reproduz a conformação molecular da dopamina, era um componente essencial, e diversos outros neurolépticos potentes foram sintetizados.

Note-se que o buflomedil (*cloridrato de 2',4',6'-trimetóxi-4-(pirrolidin-1-il)butirofenona*) (BUFEDIL® - *Abbott*, no Brasil. Na Europa: BUFLOMEDIL®, FONZYLANE®, LOFTYL®), embora considerado butirofenona pirrolidínica, não possui o radical *p-fluorobutirofenona*, sendo desprovido de ação antipsicótica. Encontra aplicação clínica apenas como vasodilatador pela preservação das propriedades alfadrenolíticas. Fenômeno semelhante ocorre com a aceperona ou acetabutona (*R 3248*).

Outros derivados sem atividade antipsicótica, nos quais um ou outros destes requisitos estruturais deixaram de ser preenchidos, podem ser citados os compostos *AL-499*, *AHR-1900*, *U-25,927* além de muitos outros.

Apesar das diferenças moleculares com respeito às fenotiazinas, *Janssen* foi capaz de estabelecer interessantes relações de estrutura-atividade para as butirofenonas (367).



Superposição das fórmulas do radical p-fluorbutirofenamina (A) e da dopamina (B). Repare-se o anel fenil-substituído ligado à cadeia alifática com três átomos de carbono, presente em todas as butirofenonas com propriedades antipsicóticas. Superposição equivalente ocorre com outros antipsicóticos típicos de outros grupos químicos como os fenotiazínicos, tioxantênicos e as difenilbutilpiperidinas. Cadeias alifáticas menores ou ausentes, implicam em geral, na perda da capacidade de bloqueio dopaminérgico. O grupo carbonila parece desempenhar papel na estabilidade da molécula, orientando a ligação com o receptor. A presença de longas cadeias com anéis piperidínicos e piperazínicos a partir do grupo amina terciária, provavelmente é o fator responsável pelo bloqueio da neurotransmissão (ausência da estimulação do segundo mensageiro) como se observa com a dopamina com sua cadeia curta com grupo terminal alil-amina divalente.

Com o caminho já traçado, os investigadores, ainda no mesmo mês de síntese do haloperidol (fevereiro de 1958), obtiveram o metilperidol (moperona) (R 1658), alcançando a azaperona (R 1929) e a fluanisona (R 2028) em junho e agosto seguintes e o trifluoperidol (R 2498) em março de 1959. A pipamperona (R 3345) seria sintetizada em janeiro de 1960, seguindo-se, no ano de 1961 em abril, o bemperidol (R 4584); em junho o droperidol (R 4749) e, em dezembro, a espiperona (R 5147). Com mais alguns anos de diferença, em abril de 1966, foi finalmente introduzido o bromperidol (R 11333).

ORDEM DE SÍNTESE DE ALGUMAS BUTIROFENONAS

- R 79 – isopropamida (anticolinérgico, descongestionante nasal), 1954
- R 951 – 1-Pipendinoacetamida, N-(difenilmetil)-
- R 1132 – difenoxilato (antidiarréico), 1956
- R 1187 – janeiro 1957
- R 1625 – haloperidol, fevereiro de 1958**
- R 1658 – metilperidol (moperona), fev 1958
- R 1892 – butropipazona
- R 1929 – azaperona, jun 1958
- R 2028 – fluanisona, agosto 1958
- R 2498 – trifluoperidol, março 1959
- R 3248 – aceperona
- R 3345 – pipamperona, janeiro 1960
- R 4082 – propiperona
- R 4584 – bemperidol, abril 1961
- R 4749 – droperidol, jun 1961
- R 5147 – espiperona, dez 1961
- R 9298 – clofluperol, 1966
- R 11333 – bromperidol, abril 1966
- R 28930 – fluspiperona
- R 46541 – bromperidol decanoato, 1982
- R 47465 – pirempiperona, 1982

Em continuação, além da ampliação do grupo das butirofenonas, dar-se-ia o desenvolvimento pela equipe de *Janssen* de novo grupo de antipsicóticos estruturalmente aparentado, ao das difenilbutilpiperidinas (pimozida penfluridol e outros, a ser examinado a seguir), verificando-se nas décadas seguintes a completa exploração dopotencial farmacológico das butirofenonas com o desenvolvimento de outros compostos, muitos deles em centros de pesquisa fora da Europa. Muitas das novas butirofenonas não chegaram a se firmar na clínica como medicamentos antipsicóticos mas algumas estão relacionadas neste livro por seu interesse farmacológico e/ou histórico.

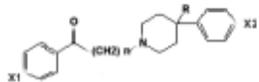
Dentre as substâncias não examinadas formalmente neste capítulo, mas que merecem ao menos citação, figura a setoperona (R 52245). Forte bloqueador serotoninérgico $5Ht_2$ e fraco bloqueador dopaminérgico D_2 e um dos últimos compostos da série original de *Janssen*, apesar de não ter alcançado desenvolvimento como antipsicótico, desempenhou importante papel como uma espécie de elo perdido entre os antipsicóticos típicos butirofenônicos e os atípicos deles desenvolvidos (nos grupos benzisoxazólico e benzisotiazólico), como bloqueadores serotonina/dopaminérgicos. Pretendemos voltar à setoperona no capítulo final deste livro.

Outro composto que merece ser citado é o ID 4708 (2'-amino-4'-fluoro-4-[4-(m-trifluorometil)fenil]-4-hidróxi-piperidino) butirofenona) um derivado amino substituído do triperidol, introduzido em 1974 por pesquisadores japoneses (*Sumitomo*) como potencial antipsicótico. Do mesmo modo, a curiosa butirofenona U 32,802A (cloridrato de 4'-fluoro-4-[4-(p-fluorofenil)-3-ciclohexen-1-il]-amino)-butirofenona) surgida no mesmo ano, cujas propriedades neurolépticas se devem mais à depleção de monoaminas, como ocorre com a reserpina e a tetrabenazina, do que ao antagonismo dopaminérgico pós-sináptico clássico.

No Brasil, os primeiros relatos de experimentação clínica com o grupo (haloperidol) devem-se à *Caruso Madalena* e colaboradores (235) no Rio, e *Velloso & Paprocki* (424) em *Belo Horizonte*, ambos publicados em 1963. No ano seguinte também seria relatado ensaio clínico do grupo do Recife (163) e, no Rio, os dois ensaios inaugurais do triperidol, conduzidos independentemente por *Romildo Bueno* (46) e *Caruso Madalena* (234). Dos antipsicóticos butirofenônicos já descobertos, atualmente estão em comercialização no país apenas o haloperidol

e o droperidol, este último, praticamente, só empregado por anestesiologistas em procedimentos de neuroleptanalgesia. No passado já tivemos a comercialização do trifluoperidol (TRIPERIDOL® - Johnson & Johnson) que foi posteriormente descontinuado pelo fabricante. O conhecido tranqüilizante VESALIUM® (Johnson & Johnson) consistia numa associação de haloperidol (0,3mg), ergotamina (0,3mg) e metil-iodeto de 2,2 difenil-4-hexametilenoimino-butiramida (0,3mg) em comprimidos. Antes de ser retirado, foi muito utilizado, inclusive por generalistas, durante os anos em que era comum o uso de neuroleptícos

MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS NA SÍNTESE DAS BUTIROFENONAS E HALOPERIDOL (R 1625)



Composto	X1	n	R	X2	AD ₅₀	MD ₅₀	AD ₅₀ /MD ₅₀
R 951	H	2	COOCH ₃ CH ₃	H	1.1	1.9	0.6
R 1187	H	3	"	H	6.7	38	0.18
R 1246	H	2	COOCH ₃	H	12.8	>280	<0.4
R 1338	H	3	"	H	6.2	139	0.04
R 1472	H	3	OH	H	6.1	>100	<0.06
R 1589	H	3	OH	H	2.9	>100	<0.03
R 1600	H	3	OH	F	10	>58	<0.17
R 1625	F	3	OH	Cl	1.4	>100	<0.01
clorpromazina					4.8	>100	<0.05
reserpina					4.1	>100	<0.04
petidina					81	81	1
morfina					30	40	0.75

AD₅₀ = dose média efetiva em placa de teste em μmol kg⁻¹

MD₅₀ = dose média efetiva em atividade miáclínica em μmol kg⁻¹

Adaptado de Janssen & Tolemare (1983).

em doses baixas nesta indicação.

É de interesse ressaltar que foi durante o processo de busca por novos neuroleptícos butirofenônicos a partir do haloperidol que Janssen intuitivamente conceberia testes animais que se tornariam paradigmáticos da ação antipsicótica, como o antagonismo (bloqueio da hiperinesia e das estereotípias) da anfetamina e da apomorfina, muitos anos antes da consagração da hipótese dopaminérgica na etiologia da Esquizofrenia. Curiosamente, ele foi inspirado pela constatação feita nos velódromos belgas, de que os ciclistas sob *doping* de anfetamina (então comum à época, neste esporte) por vezes desenvolviam uma hiperinesia tal, que necessitavam ser imobilizados à força, já que não conseguiam parar de pedalar terminada a prova.

Iniciamos a seguir o exame das butirofenonas pelo,

o haloperidol, e as butirofenonas 4-anilinopiperidínicas. Em seguida do subgrupo de derivados

4-arilpiperazínicos;

em terceiro lugar, examinamos o subgrupo das

4-piperidilpiperidinas e outras butirofenonas piperidínicas, para finalmente,

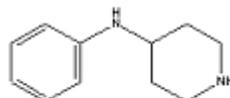
considerarmos os compostos remanescentes em outras butirofenonas.

A) O Haloperidol e As Butirofenonas 4-Anilino

4-Anilino

(N-Fenil-4-Piperidinaminas)

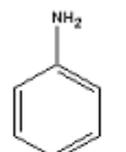
Afora o haloperidol, composto prototípico básico do grupo das butirofenonas, sintetizado em 1958, e que serviu de referência na síntese dos demais componentes, os derivados mais importantes do subgrupo 4-anilino-piperidínicos, foram todos alcançados no profícuo ano de 1961, a partir da estrutura bicíclica da anilino-piperidina. São eles o bempiperidol, droperidol e espiperona. Aqui estão também relacionados derivados da espiperona posteriormente desenvolvidos, hoje apenas usados como marcadores biológicos de receptores



4-ANILINOPIPERIDINA

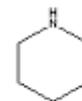
dopaminérgicos em estudos de neuroimagem, na forma de isótopos radioativos (bromospiperona,

fluspiiperona, metilespiperona e iodospiperona). A timiperona é uma butirofenona de síntese mais recente (final dos anos 70, no Japão), e que não chegou a ser desenvolvida em nível mundial



ANILINA

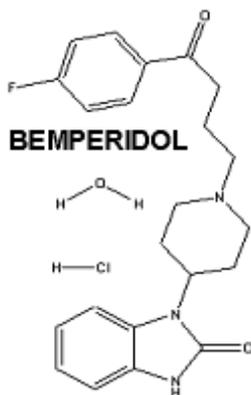
provavelmente por conta da saturação do mercado em termos de opções já disponíveis, tratando-se de antipsicóticos típicos.



PIPERIDINA

BEMPERIDOL

(BENPERIDOL, BENPERIDOLO,
BENZERIDOL, BENZPERIDOL,
BENZOPERIDOL, GLIANIMONE)



4'fluor-4-[4-(2-oxo-2,3-diidro-1-benzimidazolil)-piperidil]-butirofenona ou:
2-Benzimidazolinona, 1-(1-(3-fluorobenzoil)propil)-4-(piperidil)- ou:
2H-Benzimidazol-2-ona, 1-(1-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-4-piperidinil)-1,3-diidro- ou:
1- 1-(3-(p-Fluorobenzoil)propil)-4-piperidil -2-benzimidazolinona ou:
(R 4584) (8089 CB) (McN-JR-4584) (NSC 170982).
(CAS RN 2062-84-2).
FM: C₂₂-H₂₄-F-N₃-O₂
DD: 1,5 a 3mg (Lundbeck Institute Database); 0.6 a 20mg (27); 1 a 4mg (410); 9 a 15mg (347).

Antipsicótico da mais alta potência, com rápido início de ação e meia-vida curta, num padrão que lembra o droperidol. Além de específico bloqueio dopaminérgico D₂ (267, 396) demonstra grande afinidade pelos receptores opiáceos, de modo semelhante ao pimozida, e até mesmo superior aos opiáceos clássicos como a meperidina e o propoxifeno (79). Sintetizado em abril de 1961 (poucos meses antes de outros derivados da 4-anilino-piperidina como droperidol e espiperona), viria a ser introduzido na clínica somente em 1965.

Ensaído inicialmente como antipsicótico por Haase e colaboradores em 1964 (144). Os ensaios para uso clínico em psiquiatria foram continuados a seguir na Alemanha (352, 452) e França (23, 83, 148, 270), inclusive nos distúrbios do comportamento de crianças com deficiência mental grave (348) e no *Delirium Tremens* (392). Mais recentemente, isótopos de derivados seus também vêm sendo utilizados como marcadores

de receptores dopaminérgicos D₂, em estudos com tomografia por emissão de pósitrons (268, 269).

O bemperidol tem uma meia-vida curta. Estudo de farmacocinética do preparado oral utilizando dose única fixa de 4mg, em 5 voluntários sadios do sexo masculino, demonstrou uma rápida absorção (1:30 a 3:30h), meia-vida entre 5 e 10h, com excreção renal muito pequena (0.1%) ocorrendo o desencadeamento de distonia aguda em dois dos indivíduos (117). Em outro estudo com doses únicas de 6mg em pacientes esquizofrênicos, o preparado líquido para uso oral foi absorvido mais rapidamente, produziu concentrações plasmáticas maiores e alcançou biodisponibilidade significativamente superior aos comprimidos (0.33 versus 1.1h; 10.2 e 7.3ng/ml e 48.6% versus 40.2%, respectivamente) (355), dados muito significativos para a escolha da apresentação, tratando-se de medicação com utilidade em emergências.

Embora seu emprego psiquiátrico tenha sido consagrado em países europeus continentais e no Reino Unido como o neuroléptico preferencial no tratamento de graves desvios de conduta sexual (onde está licenciada na indicação desde 1974) (71, 87, 107, 309, 359, 408, 426), esta cara butirofenona ainda não teve sua especificidade categoricamente estabelecida. Contudo, já foi possível demonstrar que concentrações plasmáticas tão baixas de bemperidol quanto 2 a 3ng/ml seriam capazes de depletar rápida e completamente os estoques hipofisários de prolactina, com altos níveis deste hormônio sendo rapidamente atingidos no plasma (354). Esta sua propriedade farmacodinâmica poderia estar relacionada aos propalados efeitos comportamentais antilibido. De qualquer modo, é antipsicótico útil no tratamento emergencial das psicoses agudas com intensa agitação psicomotora, até mesmo por via endovenosa, como o droperidol. Segundo o manual de *Benkert*, era nos anos 80 o neuroléptico mais potente então disponível, tendo instauração de efeito muito rápida, boa resposta sobre a sintomatologia paranóide e catatônica, e particular utilidade nas emergências. Segundo o mesmo autor, no entanto, a propensão a reações extrapiramidais e hipotensão, além do grande risco de depressão, não recomendariam seu emprego em pacientes idosos ou esquizofrênicos com sintomatologia afetiva secundária (27). Por razões comerciais, principalmente de custo, nunca chegou a ser lançado em muitos países, inclusive no Brasil.

Como todos os antipsicóticos conhecidos, especialmente os de alta potência, já

teve seu emprego relacionado à *Síndrome Neuroléptica Maligna* e rabdomiólise (82, 201, 391).

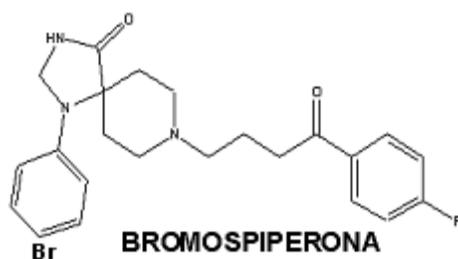
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

ANQUIL[®] (Reino Unido), CONCILIUM[®], FRENACTIL[®] (França) – 2mg/ml sol oral. FRENACTYL[®], GLIANIMON[®] (Alemanha) - comp 2mg; sol 2mg/ml (20gts), amp 2mg/1 ml. GLIANIMONMITE[®], PSYCHOBEN[®] (Itália).

BROMOSPIPERONA

(BROMOSPIPERONE,
BROMOSPIROPERIDOL)



1-(*p*-bromofenil)-8-[3-(*p*-fluorobenzoil)propil]-1,3,8-triazaspiro [4.5]decan-4-ona.
FM: C₂₃-H₂₅-Br-F-N₃-O₂

Trata-se do derivado bromado da espiperona (*p*-bromospiperona) que foi sintetizado já no início da década de 80, a partir da reação da espiperona com a bromina na tentativa de obtenção de um novo composto antipsicótico (157). Sua patente pertence à empresa norte-americana *Argonne National Laboratories*.

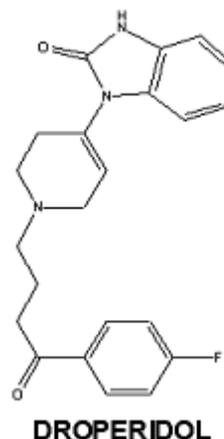
Logo no ano seguinte à sua introdução, viria a ser proposto como um novo marcador biológico dos receptores dopaminérgicos centrais D₂ na forma de isótopos radioativos (⁷³Br, ⁷⁶Br ou ⁷⁷Br-*p*-bromospiperona) que logo ganharam notoriedade, pela alta afinidade demonstrada por estes receptores em estudos de imagem por raios *gamma* (113, 205, 292) e, logo a seguir, em estudos com animais (146) e com seres humanos, *in vivo*, com tomografia por emissão de pósitrons (*PET-Scan*) (56, 245, 249, 266).

Não há notícias de seu aproveitamento como medicamento antipsicótico, nem referência a preparações farmacêuticas ou faixa de doses diárias, não alcançando desenvolvimento clínico muito provavelmente por não apresentar vantagens sobre outras butirofenonas já bem consagradas como agentes antipsicóticos.

Não disponível comercialmente no Brasil.

DROPERIDOL

(DEHIDROBENZPERIDOL, DHBP)



2-Benzimidazolinona, 1-(1-(3-(*p*-fluorobenzoil)propil)-1,2,3,6-tetraidro-4-piridil)-

ou:

2H-Benzimidazol-2-ona, 1-(1-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-1,2,3,6-tetraidro-4-piridin- il)-1,3-diidro- ou:

1-(1-(3-(*p*-Fluorobenzoil)propil)-1,2,3,6-tetraidro-4-piridil)-2-- benzimidazolinona ou:

1-(1-(4-(*p*-Fluorofenil)-4-oxobutil)-1,2,3,6-tetraidro-4-piridil-)-2-benzimidazolinona ou:

(R 4749)(R 7481)(BRN 0579168) (HSDB 3320)

(NSC 1698740) (McN-JR-4749).

(CAS RN 548-73-2)

FM: C₂₂-H₂₂-F-N₃-O₂

DD: 18,5 a 38mg VO (143); 2.5 a 10mg, IM.

Derivado da 4-anilinpiperidina como o bemperidol e a espiperona. Sintetizado em junho de 1961 mas só introduzido em 1963. Vários anos depois (1976) viria a ser ensaiado no Brasil em emergências psiquiátricas, por *Andrade* e seus colaboradores (09).

É uma butirofenona com ação curta (meia-vida de 1 a 2h), com efeitos sedativos maiores que o haloperidol e cuja hipersensibilidade dopaminérgica central após o uso continuado parece ter características peculiares, conforme já demonstraram entre nós, *Frussa Filho & Palermo Neto* da *Escola Paulista de Medicina* (115). Além de bloqueador dopaminérgico D₂ pós-sináptico relativamente seletivo, possui também ação significativa de bloqueio alfadrenérgico (441).

Desde sua introdução, tem sido primordialmente empregada, por via parenteral, em neuroleptanalgesia de atos cirúrgicos, endoscópicos e radiológicos, no manejo do choque vascular periférico e no infarto do miocárdio (13, 61, 77, 94, 431), preferencialmente em associação com fentanil [No Brasil: INOVAL® *Cilag*) e NILPERIDOL® (*Cristália*)]. Também tem sido utilizada como medicação coadjuvante pré-anestésica e na profilaxia das náuseas e vômitos do pós-operatório por via endovenosa (47, 276) ou epidural (172), e por via oral em pré-cirurgia infantil (210), embora nem sempre tenha tido sua eficácia como antiemético confirmada (177). Foi usado com êxito no tratamento das enxaquecas severas por via intramuscular (2,5mg) (327) e endovenosa (336, 432) e como medicação antivertiginosa em casos refratários da *Síndrome de Menière* (19, 122). Nos anos 70, na França, foi empregada em quatro crianças comatosas, gradualmente, até atingir altas doses (no prazo de 2 1/2 meses, até 7g numa criança de 12 anos!), em tentativa heróica de controle da instabilidade autonômica observada em lesões traumáticas do tronco cerebral, com surpreendente eficácia e segurança (51), embora tais resultados devam ser tomados com reserva visto não haver, na literatura, registros semelhantes.

Em psiquiatria, demonstrou utilidade no manejo de formas graves de estado maníaco, na faixa de 10 a 80mg/dia, por via oral (34, 42) mas, no controle a longo prazo da hiperatividade, automutilação e heteroagressividade de deficientes mentais, por via oral, os resultados foram parciais (50). Assim, também o seu emprego isolado como antipsicótico oral rotineiro, fora dos episódios agudos de agitação, permanece discutível (312, 438, 439). Foi proposta como a potencial medicação de escolha, por via intramuscular no tratamento das emergências psiquiátricas com agitação psicomotora, quando foi enfatizada a necessidade de maiores estudos e experiência clínica com esta indicação, já que a maioria dos relatos deste emprego de que se dispõe serviu-se da via endovenosa (33, 63, 157, 278). De fato, o droperidol por via intramuscular já demonstrou, com doses iguais, sistemática superioridade sobre o haloperidol, tanto no estudo de *Resnick & Burton* quanto no de *Thomas* e sua equipe, superioridade aliás, só não confirmada no estudo de *Thomas*, quando a via utilizada foi a *EV* (325, 412). Recente metanálise da *Cochrane* conduzida por *Cure & Carpenter* chamou atenção para a escassez de sólidas evidências experimentais que possam consubstanciar a

proposição de um uso preferencial do droperidol nas psicoses agudas com agitação e/ou comportamento violento (80).

Por via endovenosa, na dose inicial de 10mg, o droperidol já fora significativamente superior ao placebo no estudo duplo-cego de *van Leeuwen* e colaboradores (420) com pacientes agudos agitados. Mas, por enquanto, parece ser ainda generalizada a preferência pelo diazepam, isoladamente ou em associação com haloperidol por via endovenosa na maior parte dos serviços psiquiátricos de emergência, como ocorre, por exemplo, no *Instituto de Psiquiatria de Londres* (310). O uso endovenoso do droperidol, aliás, tem ganhado crescente interesse no tratamento do *Delirium*, tanto em adultos quanto em crianças (116, 417) apesar de resultados insatisfatórios no *Delirium Tremens* (142). Em ensaios clínicos, também confirmou superioridade sobre o lorazepam no tratamento da intoxicação aguda por metanfetamina (120, 326), agitação em pacientes orgânico-cerebrais e tem sido, ainda que controversamente, empregado em associação com o midazolam no manejo dos estados de agitação pós-*ECT* (154, 197).

Usado isoladamente, como neuroleptanalgésico, foi implicado em *Síndrome Neuroléptica Maligna* (30, 48, 99, 299, 313, 320, 324, 366, 382), hipertermia maligna (111, 137) e intermação (“*heat stroke*”)(108); parkinsonismo persistente (331), distonias agudas (302), distonia supraglótica com disfonia (435), acatisia, disforia e tentativas de suicídio como reação tardia, além de outras reações extrapiramidais na vigência de infusão epidural contínua em adultos (12, 166, 371, 434), ou em crianças e adolescentes em associação analgésica com morfina (98, 118, 143). Também foi responsabilizado por indução de hipertensão arterial em portadores de feocromocitoma (41, 66, 285, 353, 398); bem como *Edema de Quincke* (295) e outras reações anafilactóides (04, 284, 286).

Interfere com a repolarização cardíaca de forma dose-dependente (97, 230), prolongando o espaço *QT* e determinando, em alguns casos, especialmente quando em associação com outras agentes miocardiotoxicos, arritmias do tipo “*Torsade de Pointes*”, uma forma de pré-fibrilação ventricular (141, 259). Em recente levantamento conduzido por investigadores britânicos em pacientes psiquiátricos, apareceu ao lado da tioridazina, como um antipsicótico correlacionado a maiores riscos de registro de prolongamento do intervalo *QTc* (323). Estudos laboratoriais com animais (porcos) não foram capazes, porém, de confirmar miocardiotoxicidade

significativa para o uso veterinário, mesmo em altas doses como 0.6mg/k (52) e ampla revisão da literatura apenas recomenda cautela no uso em seres humanos diante de pacientes com:

- doença cardíaca prévia;
- intervalo QTc maior que 440 msec;
- presença de distúrbios hidroeletrólíticos (especialmente potássio e magnésio);
- doses superiores a 50mg/dia e
- uso simultâneo de outras drogas

arritmogênicas ou antiarrítmicas, sem a necessidade de suspensão do droperidol quando o prolongamento do intervalo QTc vai apenas até 25% do basal (219). Em três casos descritos por Faigel e colaboradores (104), a presença de cirrose (insuficiente metabolização hepática levando a concentrações mais altas), hipocalcemia e hipomagnesemia e concomitante uso de vasopressina reforçam estas recomendações.

Apesar destas recomendações tranqüilizadoras, a FDA em dezembro de 2001, determinou que a Aknor Farmaceutics incluisse advertência explícita na bula do INAPSINE[®] quanto ao risco cardiovascular, e o medicamento acabou sendo retirado em alguns países, voluntariamente, pelo próprio fabricante (DROLEPTAN[®], p. ex., no Reino Unido e na França no início de 2001). No Brasil, a Janssen-Cilag o retirou de sua linha de comercialização desde 1999, mas a substância continua disponível isoladamente (DROPERDAL[®]) ou em associação com a fentanila (NILPERIDOL[®]), na linha de produtos da Cristália.

No Brasil:

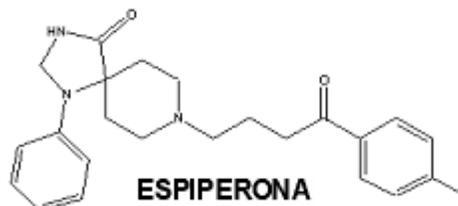
DROPERDAL[®] (Cristália) – amp (2,5mg/ml) emb c/50 de 1ml. Fco. amp. emb. c/25 de 10ml com conservante. NILPERIDOL[®] (Cristália) – associação: 2,5mg de droperidol + 50 µg de fentanil/ml. Sol inj amp de 2ml; cx c/ 25 e 50 amp. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Av. Paoletti 363 (13970000) Itapira SÃO PAULO (019) 863-9500 (98) 7026 (019) 863-9580.

No Exterior:

DRIDOL[®], DROLEPTAN[®] (Reino Unido)(França)- 2,5mg/ml IV Sol Inj; 20mg/ml Sol Oral; 5mg/2ml IM Sol Inj; 50mg/10ml Sol Inj. HALKAN[®], INAPPIN[®], INAPSINE[®], INNOVAN[®], INNOVAR[®], INOPSIN[®], INOVAL[®], LEPTANAL[®], LEPTOFEN[®], PROPERIDOL[®], SINTODRIL[®], SINTOSIAN[®], THALAMANOL[®], THALAMONAL[®], VETKALM[®].

ESPIPERONA

(ESPIROPERIDOL, SPIPERONE, SPIROPERIDOL)



1,3,8-Triazaspiro(4,5)decan-4-ona, 8-(3-(p-fluorobenzoil)propil)-1-fenil- ou:
1,3,8-Triazaspiro(4,5)decan-4-one, 8-(4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl)-1-phenyl- ou:
Butirofenona, 4'-fluoro-4-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro(4,5)decan-8-il)- ou:
8-(3-p-Fluorobenzoil-1-propil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro(4,5)decano ou:
8-(3-(p-Fluorobenzoil)propil)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro(4,5)deca-n-4-ona ou:
(R 5147) (E 525) (BRN 0632204).
(CAS RN 749-02-0)
FM: C₂₃-H₂₆-F-N₃-O₂
DD: a partir de 0,4mg (144).

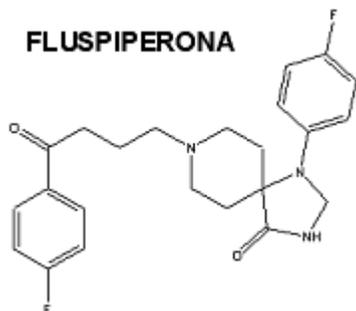
É um derivado butirofenônico da 4-anilinopiperidina do mesmo modo que o droperidol e o bemperidol, e um dos mais potentes antagonistas dopaminérgico D₂ que se conhece. Secundariamente mostra afinidade pelos receptores serotoninérgicos subtipo 5Ht₂, atuando como agonista inverso em 5Ht_{1A}.

Sintetizado pela equipe de Janssen em dezembro de 1961, mas somente introduzido comercialmente em 1969. Após ensaios clínicos pilotos alemães (144), foi também utilizado como antipsicótico em outros países europeus (298) mas, por apresentar afinidade pelos receptores dopaminérgicos estriatais muito superior à do haloperidol, com grande potencial para efeitos extrapiramidais, portanto; virtualmente desapareceram da vasta literatura a seu respeito menções a eventual utilização terapêutica. Passou, sim, a ser muito utilizado na experimentação animal (na faixa de 0.25 a 5mg/k) como marcador biológico de receptores dopaminérgicos centrais (D₂-like) e serotoninérgicos (5Ht_{1A/D} e 5Ht_{2A}) (351) em estudos autorradiográficos, cintilográficos e mais recentemente, sob a forma do isótopo [¹¹C] N-metilespiperona, na tomografia por emissão de pósitrons (PET-Scan) com numerosas referências em publicações especializadas (44, 60, 69, 159, 171, 211, 212, 264, 281, 305, 390, 440).

Não disponível comercialmente no Brasil.
No Exterior (como antipsicótico):
SPIROPITAN® (Bélgica)(Alemanha).

FLUSPIPERONA

(FLUOROSPIROPERIDOL, FLUSPIPERONE)



8-[3-(*p*-Fluorobenzoil)propil]-1-(*p*-fluorofenil)-
1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona ou:

(R 28.930).

(CAS RN 54965-22-9)

FM: C₂₃H₂₅F₂N₃O₂

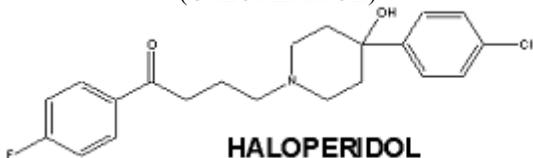
À semelhança da bromospirona e iodospirona é mais um derivado *p*-halogenado da espiperona.

Não consta ter passado por sistemático desenvolvimento farmacêutico, não havendo, muito menos, referências a eventual emprego clínico experimental como antipsicótico.

Não disponível comercialmente no Brasil.

HALOPERIDOL

(GALOPERIDOL)



1-Butanona, 4-(4-(4-clorofenil)-4-hidróxi-1-
piperidinil)-1-(4-fluorofenil)-- ou:

Butirofenona, 4-(4-(*p*-clorofenil)-4-
hidroxipiperidino)-4'-fluoro- ou:

Butirofenona, 4'-fluoro-4-(4-(*p*-clorofenil)-4-
hidroxipiperidino)- ou:

gama-(4-(*p*-Clorofenil)-4-hidroxipiperidino)-*p*-
fluorbutirofeno- na ou:

4-(4-(*p*-Clorofenil)-4-hidroxipiperidino)-4'-
fluorobutirofenona ou:

4-(4-(4-Clorofenil)-4-hidróxi-1-piperidinil)-1-(4-
fluorofenil)- -1-butanona ou:

1-(3-*p*-Fluorobenzoilpropil)-4-*p*-clorofenil-4-
hidroxipiperidina ou:
4'-Fluoro-4-(4-(*p*-clorofenil)-4-
hidroxipiperidinil)butirofenon- a ou:
4'-Fluoro-4-(4-hidróxi-4-*p*-
clorofenilpiperidino)butirofenona ou:
4'-Fluoro-4-(4-hidróxi-4-(4'-
clorofenil)piperidino)butirofenon- a ou:
4-(4-Hidróxi-4'-cloro-4-fenilpiperidino)-4'-
fluorbutirofenona ou:

(R 1625) (BRN 0331267) (HSDB 3093) (McN-JR-
1625) (NSC 170973)

(CAS RN 52-86-8).

FM: C₂₁-H₂₃-Cl-F-N-O₂

DD: 1 a 15mg Via Oral (VO) e Intramuscular
(IM) e 25 a 200mg/mês IM-Dépôt (média máxima
de 6,66mg/dia); 2 a 40mg VO (248, 308); 1 a
15mg VO. (191).

NT: 4 a 26ng/mL (287); 2 a 12ng/mL (308); 5 a
20ng/mL (191); 4 a 17ng/mL (179); 3 a 12ng/mL
(248).

Sintetizado em 11 de fevereiro de 1958 por Bert Hermans no laboratório liderado por Janssen e sua equipe, e introduzido comercialmente em 1959, a partir dos primeiros ensaios clínicos por Divry, Bobon e Collard, psiquiatras do Hospital de Liege. O primeiro artigo publicado dava conta, em 28 de outubro de 1958, de sua eficácia em estados de agitação psicomotora. Posteriormente, o perfil de neuroléptico, conforme a definição por Delay e Deniker (89, 90) de 1955, viria a ser confirmado pelos psiquiatras da escola francesa no hospital Sainte-Anne (134, 182).

Foi inicialmente registrado no Departamento de Patentes da Grã-Bretanha em abril de 1958, na Bélgica no ano seguinte, e nos Estados Unidos em 1960. Desde então é certamente o antipsicótico de alta potência mais prescrito no mundo inteiro, inclusive por via oral, tendo ultrapassado na maioria dos países, no cômputo geral, a clorpromazina (413, 448). Nos últimos anos, com a redescoberta da clozapina, o advento da risperidona e outros atípicos, embora perdendo em número de prescrições, ambos, clorpromazina e haloperidol mantinham-se, ainda recentemente, como os antipsicóticos mais utilizados em todo o mundo, figurando com destaque, em todas as últimas revisões da Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde.

Esclareça-se que a denominação galoperidol, inicialmente nome-fantasia, foi empregada apenas em países da antiga União Soviética.

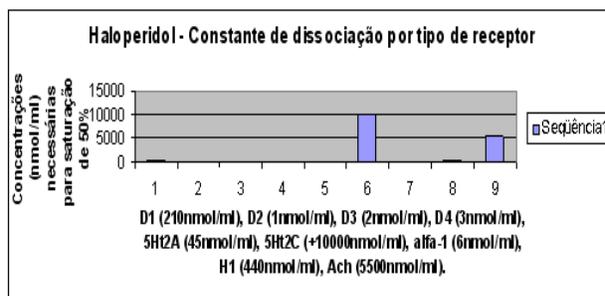
Farmacodinâmica

Potente antagonista dopaminérgico D_2 -like (D_2 , D_3 e D_4), com ação mais acentuada no *striatum*, onde predomina o subtipo D_2 propriamente dito, e menor ação, cerca de 2 a 4 vezes menor, no subtipo D_3 , predominante no cerebelo (227). É também antagonista relativamente potente em D_4 , a julgar por estudos no rato, quando um mês de haloperidol duplica a densidade deste subtipo de receptores no *striatum*, enquanto esse seu efeito nos receptores D_2 e D_3 não passa de 20%, aproximadamente (349). Tal efeito não pôde ser comprovado nos receptores D_4 do córtex frontal desses animais, segundo o estudo de Kusumi e colaboradores (209). Lahti e equipe (213), porém, colocam o haloperidol entre os antipsicóticos com maior seletividade D_2 em relação a D_4 , situando sua razão D_4/D_2 em 0.31, só sendo superado em valores ainda menores, entre os antipsicóticos estudados, pela clorpromazina (0,084), trifluoperazina (0,034) e racloprida (0,001). Na clozapina esta razão é estimada em 2.8 e na melperona (uma butirofenona 4-piperidilpiperidínica com características de atipicidade) em 1.3.

Sua ação nos receptores dopaminérgicos D_1 -like (D_1 e D_5) é proporcionalmente muito mais fraca (162, 170, 185, 433), com muito pouca ação em outros receptores (serotoninérgicos, muscarínicos e histamínicos), (49, 81, 152, 303, 335, 361) e pequenas ações α_1 (1A e 1B) e α_2 -adrenérgica (307). Todo este quadro lhe confere baixo perfil de efeitos vegetativos autonômicos e moderado efeito sedativo, com grande potência antipsicótica e acentuados efeitos motores extrapiramidais.

Proporção entre as ações de bloqueio $5HT_2$ e D_2 (Razão de Meltzer) igual ou superior a 1.12, foi sugerida como critério farmacodinâmico para caracterização de atipicidade que, na clínica, implica menos efeitos adversos extrapiramidais, neuroendócrinos e cognitivos, além de eficácia sobre os sintomas negativos dos pacientes esquizofrênicos (321). Apenas para ilustração, no caso do haloperidol a razão seria da ordem de 0.022, indicando forte desbalanceamento em favor do bloqueio dopaminérgico D_2 . O histograma a seguir (Sequência 1) (modificado de Arana GW & Rosenbaum JF. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 4th ed. Lippincott, Williams & Wildins, Philadelphia, 2000, p8.) contém o grau de afinidade do haloperidol pelos diferentes tipos de receptores centrais (quanto maiores as concentrações necessárias para saturação, menor a afinidade e, quanto menor a constante de

dissociação, maior a afinidade). Note-se a baixa afinidade em D_1 (item 1) e H_1 (item 8) e baixíssima em $5HT_{2C}$ (item 6) e Ach (item 9).



Foi sugerido que o haloperidol atuaria como agonista parcial nos receptores α_1 -adrenérgicos cerebrais (37).

Há evidências, recentemente robustecidas, de que ele e outros antagonistas dopaminérgicos, inclusive a clozapina, atuariam como agonistas inversos nos receptores D_{1A} (54).

O haloperidol age nos receptores opiéides σ , considerados importantes moduladores dos receptores glutamatérgicos subtipo $NMDA$ (*N-metil-D-aspartato*) (28, 233).

Embora tenha sido confirmada sua capacidade em antagonizar a hipersensibilidade dopaminérgica determinada pela metanfetamina (base do preparado ilícito “ecstasy”) em animais de experimentação (208), não nos foi possível encontrar na literatura relatos de seu emprego clínico no manejo da farmacodependência em seres humanos, ao contrário de seu congênera droperidol (120, 326).

Farmacocinética

É bem absorvido por via oral, alcançando biodisponibilidade de cerca de 70%, com uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 90%. Tem meia-vida de 18h (+/-6,5h), o que permite sua administração em dose única diária, com uma excreção renal em torno de 40% (156, 248). Há estudos em animais, sugerindo excreções proporcionais na urina (46%) e fezes (53%) (263). Sua farmacocinética não se diferencia em voluntários sadios da encontrada nos pacientes psiquiátricos (67). Quando usado em doses terapêuticas atinge concentrações no cérebro, onde se distribui uniformemente, de 10 a 30 vezes maiores que as plasmáticas, com sua meia-vida de eliminação no órgão chegando a 6.8 dias em média (198). Ao contrário de outros

antipsicóticos com numerosos metabólitos e com concentrações mais ou menos erráticas, foi possível estabelecer uma janela terapêutica para o haloperidol. Recente e ampla revisão meta-analítica da literatura, realizada por *Irismar de Oliveira* e colaboradores do *Departamento de Farmacologia e Fisiologia da Universidade Federal da Bahia*, situa as concentrações ideais na faixa entre 4 a 26ng/ml (287). Doses inferiores ou superiores a estas estariam relacionadas à redução da eficácia e/ou tolerabilidade.

O haloperidol é metabolizado principalmente por *glicuronidação* através da *isoenzima (CYP 450) 3A4 (uridino-difosfoglicose-glicuronosil transferase)*, mas também em menor proporção por *redução* pela *(CYP 450) 2D6 (carbonil-reductase)*. Esta última é a principal enzima no metabolismo de muitos outros antipsicóticos, entre os quais a clorpromazina, a perfenazina, a tioridazina e o zuclopentixol, entre os típicos, e risperidona e sertindol entre os atípicos. Sua presença pode sofrer grande variação inter e intrarracial, podendo mostrar-se deficiente em 5 a 8% de indivíduos caucasianos, 8,5% de afro-americanos e em 2 a 10 % dos asiáticos da raça amarela (25). O fato de não ser majoritariamente metabolizado pela *CYP 2D6* faz do haloperidol e outras butirofenonas como o bromperidol, antipsicóticos mais seguros nestes sub-grupos populacionais (291, 296, 369, 386). Finalmente, o haloperidol teria também uma terceira via metabólica, por *oxidação*. As concentrações plasmáticas de seu principal metabólito, o haloperidol reduzido, não parecem exercer nenhuma influência na ação antipsicótica e nos efeitos extrapiramidais da droga-mãe (418), sugerindo inatividade farmacológica. Foi verificado que a administração de altas doses de haloperidol levam a uma proporção maior de haloperidol reduzido (*RH*) em relação à droga-mãe (*H*), fato que se inverte nas doses mais baixas (*RH/H < 1*), explicando o fenômeno da janela terapêutica (65).

Já se reuniram evidências, em estudos animais, que alguns metabólitos piridínicos do haloperidol (*HPP+*, *RHPP+* e outros) têm ação neurotóxica, mas o verdadeiro significado deste achado no emprego clínico em seres humanos ainda não está inteiramente esclarecido (02, 32, 332, 419).

Além de apresentações para uso oral (comprimidos de 1 e 5mg, e solução oral), é comercializado também sob a forma de preparados para uso parenteral: solução injetável para uso *IM* ou *EV* (ampolas de 1ml c/ 5mg) e sob a forma *dépôt* (decanoato de haloperidol) em

ampolas de 1ml com 50mg para aplicações mensais (50 a 150mg). A forma decanoato atinge seus picos plasmáticos em 7 dias, sua meia-vida de eliminação é de cerca de 3 semanas com concentrações plasmáticas estáveis (“*steady-state*”) não sendo obtidas senão após 3 meses, em média (114, 124, 189). Recomendam-se doses mensais de decanoato de 10 a 15 vezes maiores em mg que a dose oral diária eficaz (423). Após uma única aplicação, já se encontram níveis plasmáticos detectáveis dentro de 1 hora, mas os picos de concentração só são alcançados em 3 a 7 dias. Num dos estudos mostrou uma meia-vida de eliminação de 27.4 ± 8.6 dias, com concentrações plasmáticas ainda detectáveis até 13 semanas após a suspensão (64). A primeira publicação sobre o uso experimental do decanoato no Brasil em pacientes esquizofrênicos, deve-se a *Jorge Alberto Costa e Silva* e seus colaboradores em 1984 (376).

A maioria dos estudos comparativos com preparados *dépôt* indica uma eficácia equivalente das diversas substâncias mas, no estudo de *McKane* e colaboradores (em média, 126mg/mês de decanoato de haloperidol *versus* 106mg de decanoato de flufenazina), o haloperidol, muito embora propiciando concentrações plasmáticas e níveis de prolactina menos erráticos que a flufenazina, apresentou uma menor eficiência quanto à prevenção das recaídas (250).

No ensaio de *Scherer* e equipe, envolvendo pacientes esquizofrênicos, a taxa de ocupação D_2 , uma semana após uma aplicação de 50mg de decanoato de haloperidol, correspondeu àquela obtida com 4,5mg do preparado oral diário, após o mesmo período (346). *Wei* e seus colaboradores propuseram uma neuroleptização intensa com 100mg/semana nas primeiras 4 semanas, atingindo concentrações plasmáticas equivalentes a uma dose oral diária de 10mg já na terceira semana e concentrações estáveis já no final do 1º mês, com boa tolerabilidade, segundo eles (436). Já *Ereshesky* e colaboradores haviam obtido bom resultado, na prevenção de recaídas, mesmo com uma redução de até dez vezes a dose oral no curso de 3 a 4 meses, após a passagem da preparação oral para parenteral de depósito, com aplicações parceladas nas duas primeiras semanas, totalizando 20 vezes a dose oral diária (103).

Convém, porém, lembrar que o risco de *Síndrome Neuroléptica Maligna* e de outros efeitos adversos extrapiramidais aumenta muito com o uso de preparados *dépôt* em altas doses. Por outro lado, a maioria dos pacientes, uma vez na fase de manutenção, permanece bem, não obstante a utilização de doses significativamente menores (239, 421). *Leblanc* e sua equipe

sugerem, para os pacientes tratados na fase aguda com altas doses, uma redução de 10% do haloperidol, a cada 4 semanas, após as 12 primeiras semanas de acompanhamento, até uma redução final de pelo menos 50%, com benefícios sobre escores de sintomas negativos, piora mínima da psicopatologia e possibilidade de identificar a *Discinesia Tardia* ainda em fase precoce (224). De qualquer forma parece que o decanoato teria menor incidência de efeitos extrapiramidais a médio prazo que doses correspondentes do haloperidol oral (84).

Schellenberg e colaboradores demonstraram de modo interessante que, na dúvida, o mapeamento pelo *EEG* quantitativo (aumento significativo da potência do ritmo *alfa* em todas as áreas e do *teta* nas temporoparietais) bem como a redução nos escores da *BPRS* em 2 semanas, após a aplicação inicial de 100mg de decanoato, já na fase de manutenção, podem servir como parâmetros para a otimização das doses futuras (344, 345).

Apesar do maior risco de efeitos extrapiramidais e de neurotoxicidade na associação com lítio, *Lowe & Batchelor* também registraram respostas dramáticas, bem toleradas, com grande redução nas recidivas, nos pacientes bipolares com *Mania Aguda*, inclusive *Cicladores Rápidos* (231).

Indicações

Há muito o haloperidol costuma ser utilizado no controle da agitação psicomotora por via intramuscular (105, 341, 375) ou endovenosa, isoladamente ou em associação com hipnosedativos benzodiazepínicos ou não, com boa tolerabilidade. Mostrou-se superior à clorpromazina (127) e ao clonazepam (70) nesta indicação em ensaios duplo-cegos, controlados, utilizando via intramuscular, por sua maior rapidez de ação, mas, pelo mesmo motivo sendo superado pelo droperidol, na mesma dose e mesma via de administração (325, 412). Ainda recentemente, foi sugerida a utilização do haloperidol por *dripping* endovenoso em formas graves e refratárias de agitação em doses de até 600mg/dia (!) (106) mas deve ser lembrado que a via endovenosa (mesmo em doses menores) só excepcionalmente estaria justificada pela potencial iatrogenicidade arritmogênica, especialmente em pacientes idosos e/ou fisicamente debilitados. É consagrada a associação de haloperidol (5mg) e lorazepam (2 a 4mg) *IM*, para a agitação psicótica, nos países que

disponibilizam a preparação parenteral deste benzodiazepínico (24, 112, 121). Também é usada a associação de haloperidol (20mg) com o diazepam (20mg) (279), mas a utilização repetida de haloperidol por via endovenosa não costuma se fazer sem o risco de desordens motoras quando da retirada (329) ou mesmo desenvolvimento de encefalopatia tóxica (247) e transtornos cardiovasculares (200, 443, 449).

Apesar de bons resultados recentes também com o droperidol, o haloperidol por via endovenosa em doses moderadas, pela ausência de ação anticolinérgica significativa, ainda é a medicação mais usada no *Delirium*, induzido ou não por substâncias psicoativas (06, 59, 129, 178, 186, 289, 357). Também aqui a associação com benzodiazepínicos traz bom resultado, ao garantir menor incidência de distonias e acatisia (255). Curiosamente, já demonstrou eficácia até mesmo no tratamento de um caso de *Delirium* induzido por clozapina (387).

Em esquemas mais prolongados, geralmente por via oral, além da *Esquizofrenia*, *Mania* e *Transtorno Esquizoafetivo* (21, 31, 216, 232, 377), teria mostrado alguma utilidade no *Transtorno Esquizofreniforme* (253); *Transtorno "border-line" de Personalidade* (358, 384, 385) - o que mais tarde não seria de todo confirmado em trabalhos do mesmo grupo (76, 383)- na *Psicose Pós-Ictal do Epiléptico* (314); em psicoses desencadeadas pela corticoterapia (05); na abstinência de opiáceos (379) e na intoxicação por *cannabis* (muito embora com maiores efeitos adversos que a olanzapina, nesta última indicação) (29). Também foi empregado isoladamente no *Transtorno Obsessivo-Compulsivo* (283) e como coadjuvante à fluvoxamina no tratamento da comorbidade com a *Síndrome de Gilles de La Tourette* (*TOC* mais "*tics*") (276).

É interessante notar que em associação com a amitriptilina, o haloperidol mostrou-se superior em eficácia à risperidona, usada isoladamente, no tratamento de síndromes psicóticas com sintomas depressivos (274) e equivalente à zotepina em associação com antidepressivos tri e tetracíclicos na *Depressão Delirante* (445). Em estudo multicêntrico coordenado por *Tollefson* de 1998 (414) foi, porém, superado pela olanzapina de modo estatisticamente significativo, na melhoria dos sintomas depressivos de esquizofrênicos. Na *Esquizofrenia* iniciada ainda na infância, embora superada em eficácia pela clozapina, tanto sobre sintomas negativos quanto positivos, permanecia ainda recentemente como o antipsicótico mais empregado, seja pelo risco particularmente alto de

leucopenia, ganho ponderal, transtornos metabólicos e convulsões nesta faixa etária (207) seja pelo alto custo de outros atípicos como a risperidona.

Também já demonstrou utilidade nas *Coréias de Huntington, Sydenham e Grávida* (128, 271, 301); na *Síndrome de Gilles de La Tourette* (38, 62, 78, 246, 334, 351, 364) -agora já com propostas de substituição pela associação baclofen (agonista $GABA_B$) + toxina botulínica tipo-A (16, 39) ou pelo pimozida (256)-; no *Hemibalismo* (405); na *Tartamudez* (mais recentemente preterido pela risperidona e olanzapina) (217, 220, 318, 333); na *Síndrome de Meige* (blefarospasmo com distonia oromandibular) (88, 290, 415), como antiemético equivalente a proclorperazina na quimio e radioterapia (73, 273, 293, 311, 425) e nos vômitos do pós-operatório (446); na agitação de pacientes com *Demência* (embora com maior perfil de efeitos adversos que outras substâncias como a trazodona (397); e agora, a risperidona), em sintomas psicóticos em lesões cerebrais anteriores (206); na *Oligofrenia Erética* (133, 223); em sintomas psicóticos da *Síndrome de Apert* em caso de agenesia parcial do corpo caloso (140); nos *Transtornos Invasivos do Desenvolvimento* (08, 158, 260) e até nas crises de solução crônica, de difícil tratamento (173, 262).

Há um relato interessante na literatura, com resposta duradoura ao decanoato de haloperidol, em um caso grave refratário da *Síndrome de Gilles de La Tourette* (72). *Read & Batchelor* (322) também descreveram bons resultados do decanoato de haloperidol, em doses até 300mg/mês na auto e heteroagressividade severas de deficientes mentais eréticos graves.

Recente artigo sugere seu aproveitamento nas crises agudas severas de enxaqueca em “*dripping*” endovenoso, à semelhança de antipsicóticos fenotiazínicos, com boa eficácia e tolerabilidade, com base nos resultados de serviço de emergência canadense (109). No entanto, não há registro na literatura de outros ensaios semelhantes nesta indicação.

Já se constatou sua capacidade em reduzir a pressão intraocular (68, 368), de modo até mais intenso que o timolol e a pilocarpina (430). Não obstante, esta potencial utilidade terapêutica no glaucoma já havia sido clinicamente refutada em estudo anterior envolvendo o uso tópico da substância (218).

Recentemente foi confirmado, por estudos *in vitro*, que o haloperidol inibiria a liberação de citocinas inflamatórias (*Ibeta-interleucina*) e do *fator-alfa necrotizante do tumor*

o que poderia explicar a ação benéfica casualmente verificada sobre a artrite reumatóide (272).

Efeitos Adversos

Na condição de protótipo de antipsicótico de alta potência, o haloperidol apresenta grande risco de *Acatisia* e *Distonias Agudas* (50 a 90% dos pacientes), inclusive *Acatisia Aguda com Disforia e Risco de Suicídio* (55, 96, 193); *Discinesia Tardia* (20 a 50%); *Acatisia Tardia* (215); *Parkinsonismo Medicamentoso* (58); *Reações Catatoniformes* (126, 155, 437); *Distonia Faringo-Laringéia* (110, 237, 254); hipertermia maligna (18, 135) e *Síndrome Neuroléptica Maligna*, isoladamente ou em associação com outros antipsicóticos (10, 20, 30, 48, 91, 136, 138, 149, 169, 222, 228, 229, 240, 300, 315, 317, 330, 337, 356, 363, 378, 394, 399, 406, 409, 416, 429, 442), complicada ou não por *Insuficiência Renal Aguda* com mioglobinúria (100) e *Coagulação Intravascular Disseminada* (244). Já esteve relacionado à ocorrência de rbdomiólise na ausência da *Síndrome Neuroléptica Maligna* completa (241, 243) mas também há relato na literatura de um caso completo após uma única aplicação de haloperidol (195).

Shalev e seus colaboradores em sua revisão de 1989, encontraram taxa mais baixa de mortalidade na *Síndrome Neuroléptica Maligna* ocasionada pelo haloperidol do que por outros antipsicóticos, com um risco maior para os pacientes com *Síndrome Orgânico-Cerebral* preexistente (362).

Admite-se que o haloperidol não teria efeito, e até poderia agravar sintomas negativos esquizofrênicos. Isto não foi confirmado, no entanto, por uma recente metanálise de estudos randomizados envolvendo os novos atípicos, quando este típico antipsicótico de alta potência, contrariando todas as expectativas, também se mostrou superior ao placebo neste tipo de sintomatologia (226) o que, aliás, já havia sido registrado por *Palao* e equipe, em seu ensaio desenhado especificamente com este objetivo (294). Provavelmente isto se deve à ausência de distinção de sintomas negativos e cognitivos agudos (precoces, secundários e transitórios) dos crônicos (tardios, primários e duradouros), fato que pode também explicar a ação “ativadora” de alguns neurolépticos, já há tanto tempo descrita pela escola francesa. Como antipsicótico de alta potência, o haloperidol, além de menos efeitos

sedativos, causaria menos hipotensão e efeitos anticolinérgicos que os antipsicóticos de baixa potência, como a clorpromazina, por exemplo, o que explicaria tais achados. Seja como for, o propalado efeito deletério dos antipsicóticos típicos de alta potência sobre o desempenho cognitivo não foi inteiramente confirmado com o haloperidol, seja tratando-se de doses únicas em voluntários sadios (194) seja como uso continuado nos pacientes esquizofrênicos (101).

Como a quase totalidade dos antipsicóticos, por bloqueio D_2 túbero-infundibular, costuma elevar as taxas de prolactina, assim ocasionando impotência, redução da libido e ginecomastia no homem e amenorréia ou oligomenorréia, galactorrêa com falsa gravidez e anorgasmia na mulher. A frequência de distúrbios sexuais, porém, durante o tratamento, em pelo menos um estudo foi equivalente à observada com a clozapina (164) e a intensidade na elevação das taxas de prolactina, embora ainda grande, seria inferior que da atípica risperidona (242).

Como inibidor da calmodulina e bloqueador de canais de cálcio, já foi relacionado à ocorrência de distúrbios na repolarização do miocárdio com taquicardia ventricular do tipo “*Torsade de Pointes*” (200, 443, 449), ou apenas o prolongamento do intervalo QTc (intervalo QT corrigido) no eletrocardiograma (*EEG*) (14). Isto foi especialmente registrado em superdosagens ou nas aplicações endovenosas repetidas em pacientes debilitados ou com doença cardíaca prévia (306, 92), com antecedentes de alcoolismo, desequilíbrio hidroeletrólítico (hipocalemia e hipomagnesemia), ou em uso simultâneo de vasopressina (104, 150, 167, 219, 258, 282, 365). Esta possibilidade porém, pode estar ainda mais presente com o uso de outros antipsicóticos, ainda que por via oral, como a tioridazina (45). Também já se comprovou que o haloperidol reduziria seletivamente os níveis plasmáticos de magnésio sem interferir com os de cálcio e fósforo (176), mas a relação deste fenômeno com o potencial de induzir estas arritmias não foi estabelecida.

Não demonstra propriedades pró-convulsivantes, ao contrário da clozapina (261, 288) e outros antipsicóticos típicos.

À semelhança de, praticamente, todos os outros antipsicóticos, à exceção da molindona e da loxapina entre os antigos e quetiapina e ziprasidona entre os novos, seu uso continuado pode determinar ganho ponderal (95, 119) ainda que com menor intensidade do que o observado com antipsicóticos típicos de baixa potência e os

atípicos clozapina e olanzapina (53, 163, 199, 444). Também confirmou menor tendência que a clozapina em elevar as taxas dos triglicérides, diferença melhor observada em pacientes do sexo masculino (123).

Já há evidências –embora não inteiramente confirmadas por estudos sistemáticos com grandes amostras e incluindo outras preparações– de que o haloperidol decanoato poderia promover desequilíbrios eletrolíticos por alterações do balanço hídrico, particularmente hiponatremia, em torno de 50% dos pacientes (328), fato que pode ter maior significado em países de clima tropical e nos pacientes de faixa etária mais avançada, sendo recomendado algum controle laboratorial nestas circunstâncias. Como outros antipsicóticos, já foi também responsabilizado por *Síndrome de Secreção Inadequada do Hormônio Antidiurético* (168, 304).

Entre as reações pouco comuns registradas na literatura, algumas com causalidade pelo haloperidol em grau indeterminado, estão a hipotermia severa (147), *Alopecia Areata* (201), neurotoxicidade na vigência de *Hipertireoidismo* (214, 427), bronco-espasmo (360), *Pneumonitis Medicamentosa* (342), neutropenia (187), *Discinesia Tardia* agravada por *Doença de Joseph-Machado* (43), intermação (221), *Anemia Falciforme* (395), *Icterícia Colestática Crônica* (93), *Íleo Paralítico* (236) e morte súbita com exame necroscópico negativo (102, 192, 265).

Já substituiu, com sucesso, antipsicóticos fenotiazínicos (clorpromazina e flufenazina) que haviam anteriormente induzido coagulopatias no decurso do tratamento em alguns pacientes (450).

Apresenta ação citotóxica *in vitro*, em doses altas, ainda que em intensidade bem menor que algumas fenotiazinas e tioxantenos (tioridazina, clorpromazina, tiotixeno) (26, 35, 275).

Interações Medicamentosas

Como vimos, o haloperidol é substrato da *CYP 3A4* o que pode levar a interações medicamentosas com certas substâncias, mas as clinicamente mais relevantes se dão com carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina e quinidina.

Foram observadas reduções nas taxas plasmáticas de haloperidol em torno de 40 a 60% dentro de 2 a 3 semanas após a introdução de carbamazepina (11, 175, 180, 188, 193). Uma

potencial cardiotoxicidade da associação também foi sugerida (174). Confirmou-se também que a associação do decanoato de haloperidol com indutores enzimáticos leva a concentrações plasmáticas mais baixas e mais oscilantes, mas principalmente ao encurtamento na duração dos efeitos terapêuticos por maior velocidade de absorção, impondo-se assim compensação através de aplicações mais frequentes e não com aumento das doses de cada aplicação (316). Não foram observadas reduções das taxas de antipsicóticos, inclusive haloperidol, com a oxcarbazepina (análogo da carbamazepina com grupo cetônico em posição 10) (319). Ao contrário da carbamazepina, o valproato não apresenta interação significativa (potencializadora ou inibidora) como o haloperidol, devendo ser a droga de escolha, seguida de oxcarbazepina, diante da necessidade de associar medicação antiepiléptica ou estabilizador do humor diferente do lítio (151).

Tem sido repetidamente confirmado que o tabagismo reduz significativamente as concentrações plasmáticas do haloperidol (181, 297, 373, 451) com possível prejuízo terapêutico. Também foram observadas grandes reduções das taxas de haloperidol em pacientes psiquiátricos recebendo tratamento concomitante para tuberculose com rifampicina assim como aumento com o uso de isoniazida (404). Também já foi demonstrado que a fluoxetina e outros antidepressivos *ISRS*, também potentes inibidores da isoenzima *2D6*, podem elevar acentuadamente (de 40 a 100%), as concentrações de haloperidol (15, 389, 428). Entretanto, tais efeitos não foram observados com o citalopram (400) nem nefazodona (22) e a fluvoxamina também parece ter um efeito mais moderado (422). *Goff* e colaboradores, porém, reportaram melhoras significativas de sintomas negativos com a introdução de 20mg ao dia de fluoxetina, ao esquema terapêutico de esquizofrênicos sem depressão, que vinham há pelo menos seis meses em uso de antipsicóticos de depósito (flufenazina e haloperidol), tendo observado um aumento médio de apenas 20% nas concentrações de haloperidol, sem o registro de aumento nos escores dos efeitos extrapiramidais (131).

O próprio haloperidol age, simultaneamente, como inibidor e ativador da isoenzima *2D6* mas o haloperidol reduzido, também substrato da *3A4*, é somente inibidor da *CYP 2D6*, o que no final redundaria em leve inibição da enzima. Ela seria menor do que a observada com a perfenazina e a tioridazina (203, 204, 374), por exemplo. Também não teriam sido

observadas interações farmacocinéticas importantes do haloperidol com buspirona (161) nem tampouco com zolpidem (339).

É bem reconhecido, porém, que o haloperidol aumenta a neurotoxicidade do lítio podendo desencadear quadros de intoxicação aguda, que não sendo fatais, podem deixar seqüelas neurológicas cerebelares e neuropáticas periféricas importantes (07, 36, 57, 74, 75, 130, 184, 238, 340, 350, 388, 411). Isto se daria, aparentemente, mais através de mecanismos farmacodinâmicos do que farmacocinéticos (40, 132, 343, 381, 393). Ainda que não se possa estimar precisamente a freqüência de tais interações tóxicas com esta associação, e haja autores com casuísticas negativas relativamente extensas (17), deve-se tê-la, até maiores confirmações, como potencialmente danosa, devendo somente ser feita com cuidados especiais, como controle pelo *EEG* por exemplo (03). No tratamento da *Mania*, por exemplo, a associação de lítio com a carbamazepina mostrou-se tão eficaz quanto com o haloperidol, com um perfil muito superior de tolerabilidade (380). Também parece haver potencial neurotoxicidade na associação de haloperidol com tacrina, medicamento empregado no tratamento do *Mal de Alzheimer* (252).

A associação com medicamentos anticolinérgicos como prevenção ou atenuação de efeitos adversos motores extrapiramidais é extremamente utilizada em todo o mundo, particularmente em pacientes jovens do sexo masculino com quadros psicóticos agudos que habitualmente não dispensarão o uso de antipsicóticos de alta potência em altas doses, ao mesmo tempo em que mostram maior propensão às *Distonias Agudas* e ao *Parkinsonismo Medicamentoso*. A associação com ciproheptadina reduz efeitos extrapiramidais e as concentrações de cortisol, mas não as de prolactina como se chegou a antecipar (225).

No Brasil:

HALDOL® (BRASIL) (*Jansen-Cilag*) - comp de 1mg; cxs c/ 20. comp de 5mg; cxs c/ 20 e 100; frasco conta-gotas de 20ml, sol inj amps de 1ml c/ 5mg; cxs c/ 2. HALDOL DECANOATO® (BRASIL) (*Jansen-Cilag*) - amp de 1ml c/ 50mg; emb. c/ 3. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Av. das Nações Unidas 12995 29º andar (04578000) São Paulo SÃO PAULO (011) 5503-4700 (011) 5505-5371. HALOPERIDOL (*Cristália*)® - comp de 1 e 5mg; cxs c/ 20 e 200. amp de 1ml c/ 5mg; cxs c/ 50; sol oral frasco de 20ml c/ 2mg/ml. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Paoletti 363 (13970000) Itapira SÃO PAULO (019) 863-9500 (98) 7026 (019) 863-9580.

HALOPERIDOL (*Vital Brasil*)[®] - comps de 1 e 5mg; cxs c/ 20 envelopes de 10. Instituto Vital Brazil S.A. Rua Vital Brazil Filho 64 (24230340) Niterói RIO DE JANEIRO (021) 711-0012 /711-3131 (021) 38-551 (021) 714-3198.

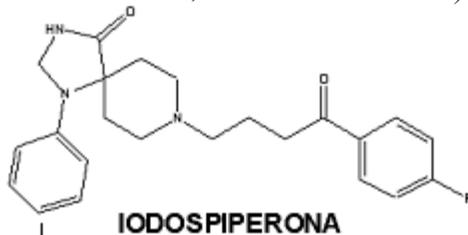
HALOPERIDOL (*Biochimico*)[®] Sol. inj. amp. cx. c/50 (5mg/ml). Comp. cx. c/200 (1 e 5mg). Gts. fr. c/20ml (2mg/ml). Instituto Biochimico Ltda. Rua Luigi Galvani 70 7º andar (04575020) São Paulo SÃO PAULO (011) 5505-3536 (011) 5505-3540.

No Exterior:

ALDO[®], ALOPERIDIN[®], ALOPERIDOL[®], ALOPERIDOLO[®] (Itália), ALOPERIDON[®], BROTOPON[®], DOZIC[®], EINALON S[®], EUKYSTOL[®], FORTUNAN[®], GALOPERIDOL[®] (RUSSIA), HALDOL[®] (USA)(*McNeil Pharmaceutical*) - comp 0,5, 1, 2, 5, 10 e 20mg.sol.oral 2mg/ml. amp 5ml c/ 1mg. HALDOL DECANOATE[®] (USA)(*McNeil Pharmaceutical*) - amp de 1ml c/ 50mg.HALOJUST[®], HALOL[®], HALOPAL[®], HALOPERIDOL BASE[®] (França) - comp 1, 5, 20mg; sol oral 20mg/ml, 0,5mg/ml frs 15ml; sol inj 2mg/ml, 5mg/1ml. HALOPERIDOL DECANOATE[®] (França), HALOPOIDOL[®], KESELAN[®], LEALGIN COMPOSITUM[®], LINTON[®], MIXIDOL[®], PELUCES[®], PERNOX[®], SERENACE[®], SERENASE[®] (Itália), SERENELFI[®], SERNAS[®], SERNEL[®], SERENACE[®] (Reino Unido), THERAPLIX[®] (França), ULCOLIND[®] ULIOLIND[®], VESADOL[®] (França), VESALIUM[®].

IODOSPIPERONA

(IODOSPIPERONE, IODOSPIROPERIDOL)



1-(p-iodofenil)-8-[3-(p-fluorobenzoil)propil]-1, 3, 8-triazaspiro [4.5]decan-4-ona.

FM: C₂₃H₂₅-I-F-N₃-O₂

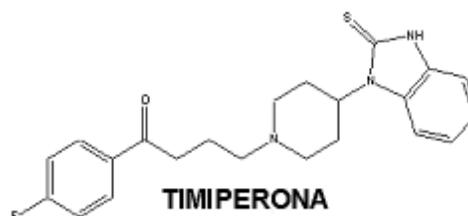
Usado apenas como mais um marcador biológico dos receptores dopaminérgicos, cerebrais e miocárdicos (139, 338), na forma dos isótopos radioativos (¹²³I- e ¹²⁵I-Iodospiperona, ou [¹²³I]2'-ISP e [¹²⁵I]2'-ISP) desenvolvidos logo em seguida ao reconhecimento da utilidade da

bromospiperona. Não há referência a aproveitamento clínico como antipsicótico, não obstante as potentes propriedades neurolépticas.

Não disponível comercialmente no Brasil.

TIMIPERONA

(TIMIPERONE)



1-Butanona, 4-(4-(2,3-diidro-2-tioxo-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinil)-1-(4-fluorofenil)- ou:

-(4-(2,3-Diidro-2-tioxo-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinil)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona ou:

4'-Fluoro-4-(4-(2-tioxo-1-benzimidazolil)piperidino)butirofeno- na ou: 2-Benzimidazolinetiona, 1-(1-(3-(p-fluorobenzoil)propil)-4-piperidil)- ou:

Butirofeno- na, 4'-fluoro-4-(4-(2-tioxobenzimidazol-1-il)piperidino)- ou: 1-(1-(3-(p-Fluorobenzoil)propil)-4-piperidil)-2-benzimidazolinet-iona ou:

(DD 3480).

(CAS RN 57648-21-2)

FM: C₂₂-H₂₄-F-N₃-O-S

DD: 6 a 15mg (Lundbeck Institute Database, disponível em <http://www.lundbeckpsychiatry.org/>)

NS: 2 a 10ng/ml. (estimativa com base em Shimoda e colaboradores (372))

Potente antipsicótico butirofenônico de síntese recente, introduzido no final dos anos 70 e estudado e empregado como antipsicótico apenas no Japão. Sua patente pertence à empresa japonesa *Daiichi*. Demonstra afinidade pelos receptores dopaminérgicos do *striatum* quase tão grande quanto à da espiperona (60%) e muito superior às do haloperidol (5x) e clorpromazina (30x), embora seus metabólitos não tenham comprovado propriedades equivalentes (401).

No rato revelou típico perfil de neuroléptico em doses a partir de 0.1mg/k de peso por via oral, com doses de 10mg/k em coelhos determinando leve hipotermia. Em cães, as doses de 0.03mg/k por via endovenosa ocasionaram

aumentos transitórios da frequência respiratória e hipotensão arterial um pouco mais pronunciada que aquela causada pelo haloperidol (447). Em primatas tem metabolismo semelhante ao haloperidol (redução e *N-desalquilação*) e em três dias, cerca de 54 % de uma única dose são eliminados pela urina com o resíduo restante pelas fezes (402), tendo mostrado atividade cataleptogênica equivalente, embora de mais curta duração, e atividade antiopomorfina ligeiramente mais intensa que aquele, em doses de 2.5 a 10mg/k (370).

Em ensaio clínico duplo-cego comparativo com perfenazina em mais de duzentos pacientes esquizofrênicos acompanhados por 12 semanas, mostrou-se ligeiramente superior a esta com tolerabilidade equivalente (403). Comparações semelhantes conduzidas com o haloperidol (190) e clocapramina (277) também atribuíram-lhe eficácia e tolerabilidade equivalentes ou ligeiramente superiores a estas substâncias, inclusive sobre sintomas negativos o que não deixa de ser surpreendente por sua forte ação bloqueadora dopaminérgica em nível estriatal. A comparação com a sulpirida na manutenção e profilaxia de esquizofrênicos assintomáticos em estudo duplo-cego controlado com placebo, entretanto, não lhe foi favorável (280).

Demonstrou utilidade como antiemético na quimioterapia do câncer em doses de 4,5 a 6mg/dia (407). Também foi relatada sua utilização para substituir a clorpromazina em paciente que desenvolvera hipogamaglobulinemia com esta última, o que parece ter sido feito com sucesso (01).

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

TOLOPELON® (Japão).

Referências Bibliográficas (Haloperidol e Butirofenonas 4-Anilinopiperidínicas):

01. Abe S, Suzuki T, Hori T, Baba A, Shiraishi H. Hypogammaglobulinemia during antipsychotic therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52(1):115-7.
02. Ablordeppey SY, Borne RF. Detection of a neurotoxic quaternary pyridinium metabolite in the liver of haloperidol-treated rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 46(3):739-44.
03. Addy RO, Foliart RH, Saran AS, Schubert DS. EEG observations during combined haloperidol-lithium treatment. *Biol Psychiatry* 1986; 21(2):170-6.

04. Aguilera Celorrio L, Quevedo Arechederra MA, Casas Vila C. Anaphylactic reaction to droperidol. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1984; 31(6):249-52.
05. Ahmad M, Rasul FM. Steroid-induced psychosis treated with haloperidol in a patient with active chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Emerg Med* 1999; 17(7):735.
06. Akechi T, Uchitomi Y, Okamura H, Fukue M, Kagaya A, Nishida A, Oomori N, Yamawaki S. Usage of haloperidol for delirium in cancer patients. *Support Care Cancer* 1996; 4(5):390-2.
07. Akpaffiong MJ. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *J Natl Med Assoc* 1992; 84(9):800-2.
08. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry* 1984; 141(10):1195-202.
09. Andrade OM, Campello P, Macedo JO. Droperidol em emergências psiquiátricas. *R Psiqu Clin* 1976; 5(1):23-32.
10. Anseau M, Reynolds CF 3d, Kupfer DJ, Poncelet PF, Franck G, Dresse AE, Reznik M. Central dopaminergic and noradrenergic receptor blockade in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(6):320-1.
11. Arana GW, Goff DC, Friedman H, Ornstein M, Greenblatt DJ, Black B, Shader RI. Does carbamazepine-induced reduction of plasma haloperidol levels worsen psychotic symptoms? *Am J Psychiatry* 1986; 143(5):650-1.
12. Athanassiadis C, Karamanis A. Akathisia after long-term epidural use of droperidol: a case report. *Pain* 1992; 50(2):203-4.
13. Aubry U, Carignan G, Charette D, Keeri-Szanto M, Lavallee JP. Neuroleptanalgesia with fentanyl-droperidol: an appreciation based on more than 1000 anaesthetics for major surgery. *Can Anaesth Soc J* 1966; 13(3):263-71.
14. Aunsholt NA. Prolonged Q-T interval and hypokalemia caused by haloperidol. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79(4):411-2.
15. Avenoso A, Spina E, Campo G, Facciola G, Ferlito M, Zuccaro P, Perucca E, Caputi AP. Interaction between fluoxetine and haloperidol: pharmacokinetic and clinical implications. *Pharmacol Res* 1997; 35(4):335-9.
16. Awaad Y. Tics in Tourette syndrome: new treatment options. *J Child Neurol* 1999; 14(5):316-9.
17. Baastrup PC, Hollnagel P, Sorensen R, Schou M. Adverse reactions in treatment with lithium carbonate and haloperidol. *JAMA* 1976; 236(23):2645-6.
18. Bach DS, Rybak MJ. Haloperidol-associated hyperthermia. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19(3):211.
19. Baldwin RL. Droperidol in the treatment of vertigo. *South Med J* 1983; 76(10):1271-2.
20. Balzan M, Cacciottolo JM. Neuroleptic malignant syndrome presenting as hyperosmolar non-ketotic diabetic coma. *Br J Psychiatry* 1992; 161:257-8.
21. Ban TA. Treatment of acute and chronic psychoses with haloperidol: review of clinical results. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969; 11(5):284-8.
22. Barbhuiya RH, Shukla UA, Greene DS, Breul HP, Midha KK. Investigation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions after coadministration of nefazodone and haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(1):26-34.
23. Basset J, Jude JP, Delcroix A, Vouin P, Mahon P. Use of benperidol in the psychiatric hospital environment. *Ann Med Psychol (Paris)* 1967 Apr; 125(4):568-72.
24. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, Dubin W, McGlynn C, Goodman L. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997; 15(4):335-40.
25. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory* 1999. Mark Allen, Snow Hill, 1999.

26. Behl C, Lezoulac'h F, Widmann M, Rupprecht R, Holsboer F. Oxidative stress-resistant cells are protected against haloperidol toxicity. *Brain Res* 1996; 717(1-2):193-5.
27. Benkert O & Hippus H. *Farmacoterapia Psiquiatrica. Trad esp 3ª ed alemã, EUNSA, Pamplona, 1981.*
28. Bergeron R, Debonnel G. Effects of low and high doses of selective sigma ligands: further evidence suggesting the existence of different subtypes of sigma receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 129(3):215-24.
29. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(3):177-80.
30. Bernstein WB, Scherokman B. Neuroleptic malignant syndrome in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Neurol Scand* 1986; 73(6):636-7.
31. Biederman J, Lerner Y, Belmaker RH. Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizo-affective disorder: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36(3):327-33.
32. Bloomquist J, King E, Wright A, Mytilineou C, Kimura K, Castagnoli K, Castagnoli N Jr. 1-Methyl-4-phenylpyridinium-like neurotoxicity of a pyridinium metabolite derived from haloperidol: cell culture and neurotransmitter uptake studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270(2):822-30.
33. Bobon J, Bobon DP, Breulet M, Colinet M, Devroye A, Pinchard A. Emergency treatment of agitation: droperidol. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1968; 68(2):103-15.
34. Bobon J, Collard J. Present treatment of manic states. *Acta Psychiatr Belg* 1972; 72(6):617-32.
35. Boelsterli UA, Bouis P, Donatsch P. Relative cytotoxicity of psychotropic drugs in cultured rat hepatocytes. *Cell Biol Toxicol* 1987; 3(3):231-50.
36. Bond WS, Carvalho M, Foulks EF. Persistent dysarthria with apraxia associated with a combination of lithium carbonate and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 1982; 43(6):256-7.
37. Borda TG, Cremaschi G, Sterin-Borda L. Haloperidol-mediated phosphoinositide hydrolysis via direct activation of alpha1-adrenoceptors in frontal cerebral rat cortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77(1):22-8.
38. Boris M. Gilles de la Tourette's syndrome: remission with haloperidol. *JAMA* 1968; 205(9):648-9.
39. Bornstein RA, Stefl ME, Hammond L. A survey of Tourette syndrome patients and their families: the 1987 Ohio Tourette Survey. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2(3):275-81.
40. Bowers MB Jr, Roziitis A. Dopamine metabolites and catalepsy after lithium and haloperidol. *Eur J Pharmacol* 1982; 78(1):113-5.
41. Brinquin L, Philip Y, Le Gulluche Y, Bonsignour JP, Buffat JJ. Anesthesia for the surgery of malignant pheochromocytoma. Hypertensive crisis after the administration of droperidol. *Ann Fr Anesth Reanim* 1987; 6(3):204-6.
42. Brown ES, Dilsaver SC, Bowers TC, Swann AC. Droperidol in the interim management of severe mania: case reports and literature review. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21(5):316-8. 31.
43. Browne JL, Hart RR. Exacerbation of tardive dyskinesia by Joseph disease. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(6):315-6.
44. Bruning G, Kaulen P, Schneider U, Baumgarten HG. Quantitative autoradiographic distribution and pharmacological characterization of (3H)buspirone binding to sections from rat, bovine and marmoset brain. *J Neural Transm* 1989; 78(2):131-44.
45. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(3):199-204.
46. Bueno JR. Avaliação terapêutica do R 2498 (Triperidol) em pacientes esquizofrênicos hospitalizados. *O Hospital* 1964; 67(5):1035-43.
47. Buggedo G, Gonzalez J, Asenjo C, De la Cuadra JC, Gajardo A, Castillo L, Munoz H, Dagnino J. Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1999; 83(5):813-4.
48. Burke C, Fulda GJ, Castellano J. Neuroleptic malignant syndrome in a trauma patient. *J Trauma* 1995; 39(4):796-8.
49. Burnet PW, Chen CP, McGowan S, Franklin M, Harrison PJ. The effects of clozapine and haloperidol on serotonin-1A, -2A and -2C receptor gene expression and serotonin metabolism in the rat forebrain. *Neuroscience* 1996; 73(2):531-40.
50. Burns ME. Droperidol in the management of hyperactivity, self-mutilation and aggression in mentally handicapped patients. *J Int Med Res* 1980; 8(1):31-3.
51. Bussiere G, Godard JP, Leoni D. Very-high-dose droperidol and brain stem injuries. *Ann Anesthesiol Fr* 1976; 17(10):1185-7.
52. Bustamante R, Valverde A. Determination of a sedative dose and influence of droperidol and midazolam on cardiovascular function in pigs. *Can J Vet Res* 1997; 61(4):246-50.
53. Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D, Breier A. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996; 153(6):817-9.
54. Cai G, Gurdal H, Smith C, Wang HY, Friedman E. Inverse agonist properties of dopaminergic antagonists at the D(1A) dopamine receptor: uncoupling of the D(1A) dopamine receptor from G(s) protein. *Mol Pharmacol* 1999; 56(5):989-96.
55. Caine ED, Polinsky RJ. Haloperidol-induced dysphoria in patients with Tourette syndrome. *Am J Psychiatry* 1979; 136(9):1216-7.
56. Cambon H, Baron JC, Boulenger JP, Loc'h C, Zarifian E, Maziere B. In vivo assay for neuroleptic receptor binding in the striatum. Positron tomography in humans. *Br J Psychiatry* 1987 Dec; 151:824-30.
57. Campbell WG, Raskind MA, Gordon T, Shaw CM. Iron pigment in the brain of a man with tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1985; 142(3):364-5.
58. Cardoso F, Camargos ST, Silva Junior GA. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56(2):171-5.
59. Carter GL, Dawson AH, Lopert R. Drug-induced delirium. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1996; 15(4):291-301.
60. Cavallotti C, Pescosolido N, Artico M, Feher J. Localization of dopamine receptors in the rabbit cornea. *Cornea* 1999; 18(6):721-8.
61. Ceraso OL. Neuroleptoanalgesia: suas indicações. *Rev Bras Anestesiol* 1966; 16(4):406-11.
62. Challas G, Chapel JL, Jenkins RL. Tourette's disease: control of symptoms and its clinical course. *Int J Neuropsychiatry* 1967; 3:Suppl 1:95-109.
63. Chambers RA, Druss BG. Droperidol: efficacy and side effects in psychiatric emergencies. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(10):664-7.
64. Chang WH, Lin SK, Juang DJ, Chen LC, Yang CH, Hu WH, Chien CP, Lam YW, Jann MW. Prolonged haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations after decanoate withdrawal. *Schizophr Res* 1993; 9(1):35-40.
65. Chang WH, Shieh YS, Liu HC, Jann MW, Chien CP. Plasma reduced haloperidol/haloperidol ratios in schizophrenic patients treated with high dosages of haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4(2):119-26.
66. Chang WK, Lee TY, Ho CT, Chen WB. Droperidol-induced hypertensive crisis in a patient with undiagnosed pheochromocytoma—a case report. *Ma Tsui Hsueh Tsa Chi* 1988; 26(1):101-8.
67. Cheng YF, Paalzow LK, Bondesson U, Ekblom B, Eriksson K, Eriksson SO, Lindberg A, Lindstrom L. Pharmacokinetics

- of haloperidol in psychotic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91(4):410-4.
68. Chiou GC. Ocular hypotensive actions of haloperidol, a dopaminergic antagonist. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(1):143-5.
69. Chivers JK, Reavill C, Jenner P, Marsden CD. Definition of the in-vivo accumulation of [3H]spiperone in brain using haloperidol and sulpiride to determine functional dopamine receptor occupation. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40(9):613-9.
70. Chouinard G, Annable L, Turnier L, Holobow N, Szkrumelak N. A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with I.M. clonazepam and I.M. haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms. *Can J Psychiatry* 1993; 38 Suppl 4:S114-21.
71. Clarke DJ. Antilibidinal drugs and mental retardation: a review. *Med Sci Law* 1989; 29(2):136-46.
72. Clarke DJ, Ford R. Treatment of refractory Tourette syndrome with haloperidol decanoate. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77(4):495-6.
73. Climent MA, Palau J, Ruiz A, Soriano V, Aznar E, Olmos T, Guillem V. The antiemetic efficacy of granisetron plus dexamethasone, haloperidol and loracepam in breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy with peripheral blood stem-cell support. *Support Care Cancer* 1998; 6(3):287-90.
74. Coffey CE, Ross DR. Treatment of lithium/neuroleptic neurotoxicity during lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 1980; 137(6):736-7.
75. Cohen WJ, Cohen NH. Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage. *JAMA* 1974; 230(9):1283-7.
76. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine. *Am J Psychiatry* 1993; 150(12):1843-8.
77. Corssen G, Chodoff P. Clinical management of the patient in shock. Neuroleptanalgesia. *Clin Anesth* 1965; 2:137-49.
78. Craven EM. Gilles de la Tourette syndrome treated with haloperidol. *JAMA* 1969; 210(1):134.
79. Creese I, Feinberg AP, Snyder SH. Butyrophenone influences on the opiate receptor. *Eur J Pharmacol* 1976; 36(1):231-5.
80. Cure S, Carpenter S. Droperidol for acute psychosis (Cochrane Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD002830.
81. Czyrak A, Jaros T, Moryl E, Maj J. Pharmacological effects of zotepine and other antipsychotics on the central 5-Ht₂ receptors. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26(2):53-8.
82. Dammers S, Zeit T, Leonhardt M, Schar V & Agelink MW. The neuroleptic malignant syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120(50):1739-42.
83. Darcourt G, Valery B, Lavagna J, Cazac A, Ollier A, Boucebeci M, Cossa P. The treatment of states of psycho-motor agitation and delirious syndromes with C.B. 8098 (benperidol). *Sem Ther* 1965; 41(9):533-9.
84. De Cuyper H, Bollen J, van Praag HM, Verstraeten D. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of haloperidol decanoate after loading dose administration. *Br J Psychiatry* 1986; 148:560-6.
85. De Cuyper H, van Praag HM, Verstraeten D. The effect of milenperone on the aggressive behavior of psychogeriatric patients. A double-blind placebo-controlled study. *Neuropsychobiology* 1985; 13(1-2):1-6.
86. De Cuyper H, van Praag HM, Verstraeten D. The effect of milenperone on the aggressive behavior of oligophrenic patients. A double-blind placebo-controlled study. *Neuropsychobiology* 1985; 13(3):101-5.
87. Deberdt R. Benperidol (R4584) in the treatment of sexual offenders. *Acta Psychiatr Belg* 1971; 11(5):396-413.
88. Defazio G, Lamberti P, Lepore V, Livrea P, Ferrari E. Facial dystonia: clinical features, prognosis and pharmacology in 31 patients. *Ital J Neurol Sci* 1989; 10(6):553-60.
89. Delay J & Deniker P. 38 cas de psychoses traités par la cure prolongée et continué de 4568 RP. *Ann Méd Psychol*, 1952; 110:364.
90. Delay J, Deniker P & Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Ann Méd Psychol*, 1952; 110(2), 112-117.
91. Delerue O, Destee A. Protracted recurrent neuroleptic malignant syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 1990; 146(8-9):515-7.
92. Di Salvo TG, O'Gara PT. Torsade de pointes caused by high-dose intravenous haloperidol in cardiac patients. *Clin Cardiol* 1995; 18(5):285-90.
93. Dincsoy HP, Saelinger DA. Haloperidol-induced chronic cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1982; 83(3):694-700.
94. Doenicke A, Kugler J, Schellenberger A, Gurtner T, Spiess W. The recovery period after anesthesia with droperidol and phentanyl. *Arzneimittelforschung* 1965; 15(3):269-71.
95. Doss FW. The effect of antipsychotic drugs on body weight: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 1979; 40(12):528-30.
96. Drake RE, Ehrlich J. Suicide attempts associated with akathisia. *Am J Psychiatry* 1985; 142(4):499-501.
97. Drolet B, Zhang S, Deschenes D, Rail J, Nadeau S, Zhou Z, January CT, Turgeon J. Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10(12):1597-604.
98. Dupre LJ, Stieglitz P. Extrapyramidal syndromes after premedication with droperidol in children. *Br J Anaesth* 1980; 52(8):831-3.
99. Edgar J. Droperidol-induced neuroleptic malignant syndrome. *Hosp Med* 1999; 60(6):448-9.
100. Eiser AR, Neff MS, Slifkin RF. Acute myoglobinuric renal failure. A consequence of the neuroleptic malignant syndrome. *Arch Intern Med* 1982; 142(3):601-3.
101. Eitan N, Levin Y, Ben-Artzi E, Levy A, Neumann M. Effects of antipsychotic drugs on memory functions of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85(1):74-6.
102. Ellman JP. Sudden death. *Can J Psychiatry* 1982; 27(4):331-3.
103. Ereshefsky L, Toney G, Saklad SR, Anderson C, Seidel D. A loading-dose strategy for converting from oral to dépôt haloperidol. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44(12):1155-61.
104. Faigel DO, Metz DC, Kochman ML. Torsade de pointes complicating the treatment of bleeding esophageal varices: association with neuroleptics, vasopressin, and electrolyte imbalance. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(5):822-4.
105. Feldman PE, Bay AP, Baser AN, Bhasker KN, Kennedy LL. Parenteral haloperidol in controlling patient behavior during acute psychotic episodes. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969; 11(6):362-6.
106. Fernandez F, Holmes VF, Adams F, Kavanaugh JJ. Treatment of severe, refractory agitation with a haloperidol drip. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(6):239-41.
107. Field LH. Benperidol in the treatment of sexual offenders. *Med Sci Law* 1973; 13(3):195-6.
108. Fijnheer R, van de Ven PJ, Erkelens DW. Psychiatric drugs as risk factor in fatal heat stroke. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139(27):1391-3.
109. Fisher H. A new approach to emergency department therapy of migraine headache with intravenous haloperidol: a case series. *J Emerg Med* 1995; 13(1):119-22.
110. Flaherty JA, Lahmeyer HW. Laryngeal-pharyngeal dystonia as a possible cause of asphyxia with haloperidol treatment. *Am J Psychiatry* 1978; 135(11):1414-5.

111. Fletcher R, Ranklev E, Olsson AK, Leander S. Malignant hyperthermia syndrome in naanxious patient. *Br J Anaesth* 1981; 53(9):993-5.
112. Foster S, Kessel J, Berman ME, Simpson GM. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(3):175-9.
113. Friedman AM, Huang CC, Kulmala HA, Dinerstein R, Navone J, Brunsten B, Gawlas D, Cooper M. The use of radiobrominated p-bromospiperidol for gamma-ray imaging of dopamine receptors. *Int J Nucl Med Biol* 1982;9(1):57-61
114. Froemming JS, Lam YW, Jann MW, Davis CM. Pharmacokinetics of haloperidol. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17(6):396-423.
115. Frussa-Filho R, Palermo-Neto J. Effects of single and long-term droperidol administration on open-field and stereotyped behavior of rats. *Physiol Behav* 1991; 50(4):825-30.
116. Frye MA, Coudreaux MF, Hakeman SM, Shah BG, Strouse TB, Skotzko CE. Continuous droperidol infusion for management of agitated delirium in an intensive care unit. *Psychosomatics* 1995; 36(3):301-5.
117. Furlanut M, Benetello P, Perosa A, Colombo G, Gallo F, Forgione A. Pharmacokinetics of benperidol in volunteers after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Res* 1988; 8(1):13-6.
118. Gaal DG, Rice LJ, Hannallah RS. Droperidol-induced extrapyramidal symptoms in an adolescent following strabismus surgery. *Middle East J Anesthesiol* 1990; 10(5):527-31.
119. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 21:20-4.
120. Gary NE, Saidi P. Methamphetamine intoxication. A speedy new treatment. *Am J Med* 1978; 64(3):537-40.
121. Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE, Alexander WF. Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation. *Am J Psychiatry* 1989; 146(12):1598-601.
122. Gates GA. Innovar treatment for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1999; 119(2):189-93.
123. Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF, Nesbitt LA, Dufresne RL. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999; 156(8):1270-2.
124. Gelders YG. Pharmacology, pharmacokinetics and clinical development of haloperidol decanoate. *Int Clin Psychopharmacol* 1986; 1 Suppl 1:1-11.
125. Gelders YG, Reyntjens AJ, Aerts TJ. Milenperone. A selective drug for the control of behavioral disorders in epileptic and alcoholic patients. *Acta Psychiatr Belg* 1984 Mar-Apr;84(2):151-9.
126. Gelenberg AJ, Mandel MR. Catatonic reactions to high-potency neuroleptic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34(8):947-50.
127. Gerstenzang ML, Krulisky TV. Parenteral haloperidol in psychiatric emergencies. Double-blind comparison with chlorpromazine. *Dis Nerv Syst* 1977; 38(8):581-3.
128. Ghran N, Allani C, Oudali B, Fitouri Z, Ben Becher S. Sydenham's chorea in children. *Arch Pediatr* 1999; 6(10):1048-52.
129. Giannini AJ, Price WA, Loiselle RH, Malone DW. Treatment of phenylcyclohexylpyrrolidine (PHP) psychosis with haloperidol. *J Toxicol Clin Toxicol* 1985; 23(2-3):185-9.
130. Gille M, Ghariani S, Pieret F, Delbecq J, Depra A, Saussu F, de Barys T. Acute encephalomyopathy and persistent cerebellar syndrome after lithium salt and haloperidol poisoning. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153(4):268-70.
131. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117(4):417-23.
132. Goldman SA. Lithium and neuroleptics in combination: is there enhancement of neurotoxicity leading to permanent sequelae? *J Clin Pharmacol* 1996; 36(10):951-62.
133. Grabowski SW. Safety and effectiveness of haloperidol for mentally retarded behaviorallydisordered and hyperkinetic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973; 15(11):856-61.
134. Granger B. The discovery of haloperidol. *Encephale* 1999; 25(1):59-66.
135. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Gouthro TA, Locke J, Shader RI. Distinguishing a benzodiazepine agonist (triazolam) from a nonagonist anxiolytic (buspirone) by electroencephalography: kinetic-dynamic studies. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56(1):100-11.
136. Grohmann R, Koch R, Schmidt LG. Extrapyramidal symptoms in neuroleptic recipients. *Agents Actions Suppl* 1990; 29:71-82.
137. Gronert GA. Malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1980; 53(5):395-423.
138. Guadagnucci A, Tornaboni D, Vignali G, Mariotti M, Cincinelli A, Vignale L. Neurolepticmalignant syndrome. A case report. *Minerva Med* 1995; 86(7-8):327-30.
139. Gundlach AL, Largent BL, Snyder SH. 125I-Spiperone: a novel ligand for D2 dopamine receptors. *Life Sci* 1984 Nov 5;35(19):1981-8
140. Gupta S, Popli A. Psychosis in Apert's syndrome with partial agenesis of the corpus callosum. *J Psychiatry Neurosci* 1995; 20(4):307-9.
141. Guy JM, Andre-Fouet X, Porte J, Bertrand M, Lamaud M, Verneyre H. Torsades de pointes and prolongation of the duration of QT interval after injection of droperidol. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1991; 40(9):541-5.
142. Haas S, Beckmann H. Delirium tremens: unsatisfactory treatment results with dehydrobenzperidol. *Nervenarzt* 1981; 52(3):181-3.
143. Haase HJ, Kaumeier S, Schwarz S, Gundel A, Linde OK, von Bomhard RH, Rauwolf ER, Scheel R, Seyfferth H, Stripf A, Stripf L. Clinical trial of droperidol for the determination of the neuroleptic threshold and the neuroleptic-therapeutic range. *Int Pharmacopsychiatry* 1980; 15(1):74-80.
144. Haase HJ, Mattke D, Schonbeck M. Clinical neuroleptic tests in the case of the butyrophenone derivatives benzperidol and spiperidol. *Psychopharmacologia* 1964; 6(6):435-52.
145. Habre W, Wilson D, Johnson CM. Extrapyramidal side-effects from droperidol mixed with morphine for patient-controlled analgesia in two children. *Paediatr Anaesth* 1999; 9(4):362-4.
146. Hantraye P, Maziere B, Maziere M, Fukuda H, Naquet R. Dopaminergic and benzodiazepine receptors studied in vivo by PET. *J Physiol (Paris)* 1986;81(4):278-82.
147. Harada H, Igarashi M, Sugae S, Okamoto K, Tsuji M, Nakajima T. A schizophrenic patient who developed extreme hypothermia after an increase in the dose of haloperidol: a case report. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1994; 48(3):595-8.
148. Haumont MT, Wurtz D, Brenet, Jacquot MP. Action of fluphenazine and benzperidol on psychologic tests (Rorschach) of psychotic patients. *Ann Med Psychol (Paris)* 1970; 1(1):121-34.
149. Heird SB, Rhoads JE Jr, Agarwal NN. Neuroleptic malignant syndrome in a trauma patient: case report. *J Trauma* 1989; 29(11):1595-7.
150. Henderson RA, Lane S, Henry JA. Life-threatening ventricular arrhythmia (torsades de pointes) after haloperidol overdose. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10(1):59-62.
151. Hesslinger B, Normann C, Langosch JM, Klose P, Berger M, Walden J. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(4):310-5.

152. Hill SJ, Young M. Antagonism of central histamine H1 receptors by antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 1978; 52(3-4):397-9.
153. HISTÓRIA DA JANSSEN-CILAG. (http://www.cilag.com.br/main/empresa_frame.htm).
154. Hines AH, Labbate LA. Combination midazolam and droperidol for severe post-ECT agitation. *Convuls Ther* 1997; 13(2):113-4.
155. Hoffman AS, Schwartz HI, Novick RM. Catatonic reaction to accidental haloperidol overdose: an unrecognized drug abuse risk. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174(7):428-30.
156. Holley FO, Magliozzi JR, Stanski DR, Lombrozo L, Hollister LE. Haloperidol kinetics after oral and intravenous doses. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33(4):477-84.
157. Hooper JF, Minter G. Droperidol in the management of psychiatric emergencies. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3(4):262-3.
158. Hoshino Y, Yashima Y, Ishige K, Kaneko M, Kumashiro H. Effects of small doses of haloperidol on autistic children. *Fukushima J Med Sci* 1979; 26(1-2):43-54.
159. Howlett DR, Nahorski SR. A comparative study of [3H]haloperidol and [3H]spiroperidol binding to receptors on rat cerebral membranes. *FEBS Lett* 1978 Mar 1; 87(1):152-6.
160. Huang CC, Friedman AM, So R, Simonovic M, Meltzer HY. Synthesis and biological evaluation of p-bromospiperone as potential neuroleptic drug. *J Pharm Sci* 1980 Aug; 69(8):984-6.
161. Huang HF, Jann MW, Wei FC, Chang TP, Chen JS, Juang DJ, Lin SK, Lam YW, Chien CP, Chang WH. Lack of pharmacokinetic interaction between buspirone and haloperidol in patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(10):963-9.
162. Huang N, Ase AR, Hebert C, van Gelder NM, Reader TA. Effects of chronic neuroleptic treatments on dopamine D1 and D2 receptors: homogenate binding and autoradiographic studies. *Neurochem Int* 1997; 30(3):277-90.
163. Hulak S. Ensaio de aplicação clínica do R-1626. *Neurobiologia* 1964; 27(2):170-83.
164. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5(4):437-40.
165. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4):631-3.
166. Hung YC, Ho YY, Shen CL. Delayed akathisia and suicidal attempts following epidural droperidol infusion--a case report. *Acta Anaesthesiol Sin* 1999; 37(3):151-4. 102.
167. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995; 36(6):541-9.
168. Husband C, Mai FM, Carruthers G. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone in a patient treated with haloperidol. *Can J Psychiatry* 1981; 26(3):196-7.
169. Hynes AF, Vickar EL. Case study: neuroleptic malignant syndrome without pyrexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(7):959-62.
170. Ishikane T, Kusumi I, Matsubara R, Matsubara S, Koyama T. Effects of serotonergic agents on the up-regulation of dopamine D2 receptors induced by haloperidol in rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1997; 321(2):163-9.
171. Ishiwata K, Hayakawa N, Ogi N, Oda K, Toyama H, Endo K, Tanaka A, Senda M. Comparison of three PET dopamine D2-like receptor ligands, [11C]raclopride, [11C]nemonapride and [11C]N-methylspiperone, in rats. *Ann Nucl Med* 1999; 13(3):161-7.
172. Isosu T, Katoh M, Okuaki A. Continuous epidural droperidol for postoperative pain. *Masui* 1995; 44(7):1014-7.
173. Ives TJ, Fleming MF, Weart CW, Bloch D. Treatment of intractable hiccups with intramuscular haloperidol. *Am J Psychiatry* 1985; 142(11):1368-9.
174. Iwahashi K. Significantly higher plasma haloperidol level during cotreatment with carbamazepine may herald cardiac change. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19(3):267-70.
175. Iwahashi K, Miyatake R, Suwaki H, Hosokawa K, Ichikawa Y. The drug-drug interaction effects of haloperidol on plasma carbamazepine levels. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18(3):233-6.
176. Jabotinsky-Rubin K, Durst R, Levitin LA, Moscovich DG, Silver H, Lerner J, Van Praag H, Gardner EL. Effects of haloperidol on human plasma magnesium. *J Psychiatr Res* 1993; 27(2):155-9.
177. Jackson M, Bozzino J, Prasad V, Warenaus H. Ineffectiveness of droperidol as antiemetic. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19(11):841-2.
178. Jacobson S, Schreiber B. Behavioral and pharmacologic treatment of delirium. *Am Fam Physician* 1997; 56(8):2005-12.
179. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd Jr FJ. Princípios e práticas em psicofarmacoterapia. Trad Português. Medsi, Rio de Janeiro, 1996.
180. Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR, Seidel DR, Davis CM, Burch NR, Bowden CL. Effects of carbamazepine on plasma haloperidol levels. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5(2):106-9.
181. Jann MW, Saklad SR, Ereshefsky L, Richards AL, Harrington CA, Davis CM. Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 90(4):468-70.
182. Janssen PA. The evolution of the butyrophenones, haloperidol and trifluoperidol, from meperidine-like 4-phenylpiperidines. *Int Rev Neurobiol* 1965; 8:221-63.
183. Janssen PAJ, Tollenaere JP. The Discovery of Butyrophenone Neuroleptics. In: Bindra J, Lednicer D (eds). *Chronicles of Drug Discoveries*. Wiley-Interscience, New York, 1981.
184. Jeffries J, Remington G, Wilkins J. The question of lithium/neuroleptic toxicity. *Can J Psychiatry* 1984; 29(7):601-4.
185. Jenkins TA, Chai SY, Mendelsohn FA. Upregulation of angiotensin II AT1 receptors in the mouse nucleus accumbens by chronic haloperidol treatment. *Brain Res* 1997; 748(1-2):137-42.
186. Johnson JC. Delirium in the elderly. *Emerg Med Clin North Am* 1990; 8(2):255-65.
187. Jurivich DA, Hanlon J, Andolsek K. Neuroleptic-induced neutropenia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35(3):248-50.
188. Kahn EM, Schulz SC, Perel JM, Alexander JE. Change in haloperidol level due to carbamazepine--a complicating factor in combined medication for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10(1):54-7.
189. Kane JM. Dosage strategies with long-acting injectable neuroleptics, including haloperidol decanoate. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6(1 Suppl):20S-23S.
190. Kariya T, Shimazono Y, Itoh H, Mori A, Murasaki M, Sugano K, Toru M, Yamashita I. A comparison of the clinical effects of timiperone, a new butyrophenone derivative, and haloperidol on schizophrenia using a double-blind technique. *J Int Med Res* 1983; 11(2):66-77.
191. Keltner NL & Folks DG. *Psychotropic Drugs*. 2nd ed, Mosby, St. Louis, 1997.
192. Ketai R, Matthews J, Mozdzen JJ Jr. Sudden death in a patient taking haloperidol. *Am J Psychiatry* 1979; 136(1):112-3.
193. Kidron R, Averbuch I, Klein E, Belmaker RH. Carbamazepine-induced reduction of blood levels of

- haloperidol in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1985; 20(2):219-22.
194. King DJ, Burke M, Lucas RA. Antipsychotic drug-induced dysphoria. *Br J Psychiatry* 1995; 167(4):480-2.
195. King DJ, Henry G. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. A preliminary study in healthy volunteers. *Br J Psychiatry* 1992; 160:647-53.
196. Konikoff F, Kuritzky A, Jerushalmi Y, Theodor E. Neuroleptic malignant syndrome induced by a single injection of haloperidol. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6453):1228-9.
197. Koo JY, Chien CP. Coma following ECT and intravenous droperidol: case report. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(2):94-5.
198. Kornhuber J, Schultz A, Wiltfang J, Meineke I, Gleiter CH, Zochling R, Boissl KW, Leblhuber F, Riederer P. Persistence of haloperidol in human brain tissue. *Am J Psychiatry* 1999; 156(6):885-90.
199. Kraus T, Haack M, Schulz A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M, Pollmacher T. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156(2):312-4.
200. Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, Gutman Y, Kishon Y. Haloperidol-induced torsades de pointes. *Chest* 1990; 98(2):482-4.
201. Krull F, Risse A. A case of malignant neuroleptic syndrome with rhabdomyolysis and therapeutic trial using physostigmine. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1986; 54(12):398-401.
202. Kubota T, Ishikura T, Jibiki I. Alopecia areata associated with haloperidol. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1994; 48(3):579-81.
203. Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(6):435-56.
204. Kudo S, Odomi M. Involvement of human cytochrome P450 3A4 in reduced haloperidol oxidation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(3):253-9.
205. Kulmala HK, Huang CC, Dinerstein RJ, Friedman AM. Specific in vivo binding of 77Br-p-bromospiroperidol in rat brain: a potential tool for gamma ray imaging. *Life Sci* 1981 Apr 27; 28(17):1911-6.
206. Kume M, Imai H, Motegi M, Miura AB, Namura I. Sneddon's syndrome (livedo racemosa and cerebral infarction) presenting psychiatric disturbance and shortening of fingers and toes. *Intern Med* 1996; 35(8):668-73.
207. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, Hamburger SD, Smith AK, Albus KE, Alagband-Rad J, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(12):1090-7.
208. Kuribara H. Inhibition of methamphetamine sensitization by post-methamphetamine treatment with SCH 23390 or haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119(1):34-8.
209. Kusumi I, Ishikane T, Matsubara S, Koyama T. Long-term treatment with haloperidol or clozapine does not affect dopamine D4 receptors in rat frontal cortex. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 101(1-3):231-5.
210. Kymer PJ, Brown RE Jr, Lawhorn CD, Jones E, Pearce L. The effects of oral droperidol versus oral metoclopramide versus both oral droperidol and metoclopramide on postoperative vomiting when used as a premedicant for strabismus surgery. *J Clin Anesth* 1995; 7(1):35-9.
211. Laduron PM, Janssen PF, Leysen JE. Spiperone: a ligand of choice for neuroleptic receptors. 2. Regional distribution and in vivo displacement of neuroleptic drugs. *Biochem Pharmacol* 1978a; 27(3):317-21.
212. Laduron PM, Janssen PF, Leysen JE - Spiperone: a ligand of choice for neuroleptic receptors. 3. Subcellular distribution of neuroleptic drugs and their receptors in various rat brain areas. *Biochem Pharmacol* 1978b; 27(3):323-8.
213. Lahti RA, Evans DL, Stratman NC, Figur LM. Dopamine D4 versus D2 receptor selectivity of dopamine receptor antagonists: possible therapeutic implications. *Eur J Pharmacol* 1993; 236(3):483-6.
214. Lake CR, Fann WE. Possible potentiation of haloperidol neurotoxicity in acute hyperthyroidism. *Br J Psychiatry* 1973; 123(576):523-5.
215. Lang AE. Withdrawal akathisia: case reports and a proposed classification of chronic akathisia. *Mov Disord* 1994; 9(2):188-92.
216. Lapolla A. Clinical efficacy of haloperidol in chronic psychotic patients. *Int J Neuropsychiatry* 1967; 3:Suppl 1:68-77.
217. Lavid N, Franklin DL, Maguire GA. Management of child and adolescent stuttering with olanzapine: three case reports. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11(4):233-6.
218. Lavin MJ, Andrews V. Is topical haloperidol a useful glaucoma treatment? *Br J Ophthalmol* 1986; 70(6):448-50.
219. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997; 17(3):531-7.
220. Lawrence M, Barclay DM 3rd. Stuttering: a brief review. *Am Fam Physician* 1998; 57(9):2175-8.
221. Lazarus A. Heatstroke in a chronic schizophrenic patient treated with high-potency neuroleptics. *Gen Hosp Psychiatry* 1985; 7(4):361-3.
222. Lazzarin M, Benati F, Cesario V. Rhabdomyolysis and acute renal failure caused by haloperidol-decanoate. *Recent Prog Med* 1996; 87(9):422-4.
223. Le Vann LJ. Clinical comparison of haloperidol with chlorpromazine in mentally retarded children. *Am J Ment Defic* 1971; 75(6):719-23.
224. Leblanc G, Cormier H, Gagne MA, Vaillancourt S. Effects of neuroleptic reduction in schizophrenic outpatients receiving high doses. *Can J Psychiatry* 1994; 39(4):223-9.
225. Lee HS, Song DH, Kim JH, Lee YM, Han ES, Yoo KJ. Cyproheptadine augmentation of haloperidol in chronic schizophrenic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(2):67-72.
226. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35(1):51-68.
227. Levant B, Grigoriadis DE, De Souza EB. Relative affinities of dopaminergic drugs at dopamine D2 and D3 receptors. *Eur J Pharmacol* 1995; 278(3):243-7.
228. Levitt AJ, Midha R, Craven JL. Neuroleptic malignant syndrome with intravenous haloperidol. *Can J Psychiatry* 1990; 35(9):789.
229. Liam CK, Ong SB. Neuroleptic malignant syndrome with renal and respiratory complications--a case report. *Singapore Med J* 1990; 31(2):182-4.
230. Lischke V, Behne M, Doelken P, Schledt U, Probst S, Vettermann J. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 1994; 79(5):983-6.
231. Lowe MR, Batchelor DH. Dépôt neuroleptics and manic depressive psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1986; 1 Suppl 1:53-62.
232. Luckey WT, Schiele BC. A comparison of haloperidol and Trifluoperazine. (A double-blind, controlled study on chronic schizophrenic outpatients). *Dis Nerv Syst* 1967; 28(3):181-6.
233. Lynch DR, Gallagher MJ. Inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors by haloperidol: developmental and pharmacological characterization in native and recombinant receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279(1):154-61.
234. Madalena JC. Neurodisleptic therapy: Clinical trial in chronic Schizophrenia with a new Butyrophenone derivative R

2498. O Hospital 1964; 66(6):69-87.
235. Madalena JC, Ferreira LR, Bello H. O emprego de um neuroléptico butirofenônico (Haloperidol) nas psicoses agudas e crônicas. *R Assoc Med Bras* 1963; 9(11/12):375-86.
236. Malbie AA, Varia IG, Thomas NU. Ileus complicating haloperidol therapy. *Psychosomatics* 1981; 22(2):158-9.
237. Mann SC, Cohen MM, Boger WP. The danger of laryngeal dystonia. *Am J Psychiatry* 1979; 136(10):1344-5.
238. Mann SC, Greenstein RA, Eilers R. Early onset of severe dyskinesia following lithium-haloperidol treatment. *Am J Psychiatry* 1983; 140(10):1385-6.
239. Marder SR. Dépôt neuroleptics: side effects and safety. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6(1 Suppl):24S-29S.
240. Marelli A, Bodini P, Dizlioli P, Chiodelli G, Guarneri M, Boldori L. The neuroleptic malignant syndrome (NMS). A report of a clinical case with a protracted and recurrent course. A review of the literature. *Minerva Med* 1996; 87(1-2):45-51.
241. Marinella MA. Rhabdomyolysis associated with haloperidol without evidence of NMS. *Ann Pharmacother* 1997; 31(7-8):927-8.
242. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Gonadal axis hormones in male schizophrenic patients during treatment with haloperidol and after switch to risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 143(3):270-2.
243. Marsh SJ, Dolson GM. Rhabdomyolysis and acute renal failure during high-dose haloperidol therapy. *Ren Fail* 1995; 17(4):475-8.
244. Martin ML, Lucid EJ, Walker RW. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Emerg Med* 1985; 14(4):354-8.
245. Martinot JL, Huret JD, Peron-Magnan P, Mazoyer BM, Baron JC, Caillat V, Syrota A, Loo H. Striatal D2 dopaminergic receptor status ascertained in vivo by positron emission tomography and 76Br-bromospiperone in untreated schizophrenics. *Psychiatry Res* 1989 Sep;29(3):357-8.
246. Mattos JP, Rosso AL. Tics e Síndrome de Gilles de la Tourette. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53(1):141-6.
247. Maxa JL, Taleghani AM, Ogu CC, Tanzi M. Possible toxic encephalopathy following high-dose intravenous haloperidol. *Ann Pharmacother* 1997 Jun;31(6):736-7.
248. Maxmen JS & Ward NG. *Psicotrópicos. Consulta Rápida. Trad 2ed, Artes Médicas, Porto Alegre, 1998.*
249. Maziere B, Loc'h C, Baron JC, Sgouropoulos P, Duquesnoy N, D'Antona R, Cambon H. In vivo quantitative imaging of dopamine receptors in human brain using positron emission tomography and [⁷⁶Br]bromospiperone. *Eur J Pharmacol* 1985 Aug 27;114(3):267-72.
250. McKane JP, Robinson AD, Wiles DH, McCreadie RG, Stirling GS. Haloperidol decanoate v. fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenic in-patients. *Br J Psychiatry* 1987; 151:333-6.
251. McLaren S, Cookson JC, Silverstone T. Positive and negative symptoms, depression and social disability in chronic schizophrenia: a comparative trial of bromperidol and fluphenazine decanoate. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7(2):67-72.
252. McSwain ML, Forman LM. Severe parkinsonian symptom development on combination treatment with tacrine and haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15(4):284.
253. Meco G, Casacchia M, Attenni M, Iafrate A, Castellana F, Ecari U. Haloperidol decanoate in schizophreniform disorders. Clinical and neuroendocrine aspects. *Acta Psychiatr Belg* 1983; 83(1):57-68.
254. Menuck M. Laryngeal-pharyngeal dystonia and haloperidol. *Am J Psychiatry* 1981; 138(3):394-5.
255. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Controlled study of extrapyramidal reactions in the management of delirious, medically ill patients: intravenous haloperidol versus intravenous haloperidol plus benzodiazepines. *Heart Lung* 1988; 17(3):238-41.
256. Messiha FS. Differential modulation of mouse brain biogenic amines by haloperidol and pimozide: implications in Tourette's syndrome. *Comp Biochem Physiol C* 1990; 97(1):43-7.
257. Metwally KA, Dukat M, Egan CT, Smith C, DuPre A, Gauthier CB, Herrick-Davis K, Teitler M, Glennon RA. Spiperone: influence of spiro ring substituents on 5-HT_{2A} serotonin receptor binding. *J Med Chem* 1998; 41(25):5084-93.
258. Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13(2):128-32.
259. Michalets EL, Smith LK, Van Tassel ED. Torsade de pointes resulting from the addition of droperidol to an existing cytochrome P450 drug interaction. *Ann Pharmacother* 1998; 32(7-8):761-5.
260. Mikkelsen EJ. Efficacy of neuroleptic medication in pervasive developmental disorders of childhood. *Schizophr Bull* 1982; 8(2):320-32.
261. Minabe Y, Watanabe K, Nishimura T, Ashby CR Jr. Acute and chronic administration of clozapine produces greater proconvulsant actions than haloperidol on focal hippocampal seizures in freely moving rats. *Synapse* 1998; 29(3):272-8.
262. Miyaoka H, Kamijima K. Perphenazine-induced hiccups. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32(2):81.
263. Miyazaki H, Matsunaga Y, Nambu K, Oh-e Y, Yoshida K, Hashimoto M. Disposition and metabolism of [¹⁴C]-haloperidol in rats. *Arzneimittelforschung* 1986; 36(3):443-52.
264. Mize AL, Alper RH. Serotonin 5-HT_{1B/1D} agonist-stimulated [(35)S]GTPgammaS binding in rat and guinea pig striatal membranes. *Brain Res* 1999; 836(1-2):229-36.
265. Modestin J, Krapp R, Boker W. A fatality during haloperidol treatment: mechanism of sudden death. *Am J Psychiatry* 1981; 138(12):1616-7.
266. Moerlein SM, Laufer P, Stocklin G, Pawlik G, Wienhard K, Heiss WD. Evaluation of ⁷⁵Br-labelled butyrophenone neuroleptics for imaging cerebral dopaminergic receptor areas using positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1986; 12(4):211-6.
267. Moerlein SM, Perlmutter JS. Specific binding of 3N-(2'-[¹⁸F]fluoroethyl)benperidol to primate cerebral dopaminergic D2 receptors demonstrated in vivo by PET. *Neurosci Lett* 1992; 148(1-2):97-100.
268. Moerlein SM, Perlmutter JS, Welch MJ. Specific, reversible binding of [¹⁸F]benperidol to baboon D2 receptors: PET evaluation of an improved 18F-labeled ligand. *Nucl Med Biol* 1995; 22(6):809-15.
269. Moerlein SM, Perlmutter JS, Markham J, Welch MJ. In vivo kinetics of [¹⁸F](N-methyl)benperidol: a novel PET tracer for assessment of dopaminergic D2-like receptor binding. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17(8):833-45.
270. Monroy M, Teboul R, Calfayan J, Ave M, Pottier N. Report of the prolonged use of benperidol in a psychiatric unit. *Ann Med Psychol (Paris)* 1967; 125(4):562-8.
271. Moore DP. Neuropsychiatric aspects of Sydenham's chorea: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(9):407-14.
272. Moots RJ, Al-Saffar Z, Hutchinson D, Golding SP, Young SP, Bacon PA, McLaughlin PJ. Old drug, new tricks: haloperidol inhibits secretion of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(9):585-7.
273. Mowatt KS, Peters LJ. Haloperidol in radiotherapy. *Med J Aust* 1972; 1(4):196.
274. Muller-Siecheneder F, Muller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(2):111-20.

275. Mulyon WH, Salo R, Briones DF. Cytotoxic effects of neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91(2):182-8.
276. Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, Asrat T. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(6):1801-5; discussion 1805-6.
277. Nakazawa T, Ohara K, Sawa Y, Edakubo T, Matsui H, Sawa J, Kawaguchi K, Hattori S, Nakajima M. Comparison of efficacy of timiperone, a new butyrophenone derivative, and clocapramine in schizophrenia: a multiclinic double-blind study. *J Int Med Res* 1983; 11(5):247-58.
278. Neff KE, Denney D, Blachly PH. Control of severe agitation with droperidol. *Dis Nerv Syst* 1972; 33(9):594-7.
279. Nielsens O, Buhrich N, Finlay-Jones R. Intravenous sedation of involuntary psychiatric patients in New South Wales. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31(2):273-8.
280. Nishikawa T, Tanaka M, Tsuda A, Koga I, Uchida Y. Prophylactic effects of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: a comparative dose-response study of timiperone and sulpiride. *Biol Psychiatry* 1989; 25(7):861-6.
281. Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156(6):869-75.
282. O'Brien JM, Rockwood RP, Suh KI. Haloperidol-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother* 1999; 33(10):1046-50.
283. O'Regan JB. Treatment of obsessive-compulsive neurosis with haloperidol. *Can Med Assoc J* 1970; 103(2):167-8.
284. Occelli G, Saban Y, Pruneta RM, Pourcher N, Michel AM, Maestracci P. 2 cases of anaphylaxis from droperidol. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984; 3(6):440-2.
285. Oh TE, Turner CW, Ilett KF, Waterson JG, Paterson JW. Mechanism of the hypertensive effect of droperidol in pheochromocytoma. *Anaesth Intensive Care* 1978; 6(4):322-7.
286. Ohkubo T, Toyoda M, Wakayama S, Matsuki A, Oyama T. Anaphylactic shock caused by Droperidol and Pentazocine. *Masui* 1980; 29(5):489-93.
287. Oliveira IR, Sena EP, Pereira EL, Miranda AM, Oliveira NF, Ribeiro MG, Castro-e-Silva E, Dardennes RM, Samuel-Lajeunesse B, Marcilio C. Haloperidol blood levels and clinical outcome: a meta-analysis of studies relevant to testing the therapeutic window hypothesis. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21(4):229-36.
288. Oliver AP, Luchins DJ, Wyatt RJ. Neuroleptic-induced seizures. An in vitro technique for assessing relative risk. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(2):206-9.
289. Olofsson SM, Weitzner MA, Valentine AD, Baile WF, Meyers CA. A retrospective study of the psychiatric management and outcome of delirium in the cancer patient. *Support Care Cancer* 1996; 4(5):351-7.
290. Ortiz A. Neuropharmacological profile of Meige's disease: overview and a case report. *Clin Neuropharmacol* 1983; 6(4):297-304.
291. Otani K, Aoshima T. Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2000; 22(1):118-21.
292. Owen F, Poulter M, Mashal RD, Crow TJ, Veall N, Zanelli GD. 77Br-p-bromospiperone: a ligand for in vivo labelling of dopamine receptors. *Life Sci* 1983 Aug 22; 33(8):765-8.
293. Owens NJ, Schauer AR, Nightingale CH, Golub GR, Martin RS, Williams HM, Schauer PK. Antiemetic efficacy of prochlorperazine, haloperidol, and droperidol in cisplatin-induced emesis. *Clin Pharm* 1984; 3(2):167-70.
294. Palao DJ, Arauxo A, Brunet M, Marquez M, Bernardo M, Ferrer J, Gonzalez-Monclus E. Positive versus negative symptoms in schizophrenia: response to haloperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18(1):155-64.
295. Palombaro JF, Klingelberger CE. Angioedema associated with droperidol administration. *Ann Emerg Med* 1996; 27(3):379-81.
296. Pan L, Belpaire FM. In vitro study on the involvement of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of haloperidol and reduced haloperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55(8):599-604.
297. Pan L, Vander Stichele R, Rosseel MT, Berlo JA, De Schepper N, Belpaire FM. Effects of smoking, CYP2D6 genotype, and concomitant drug intake on the steady state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in schizophrenic inpatients. *Ther Drug Monit* 1999; 21(5):489-97.
298. Paquay J, Arnould F, Burton P, Tinant M. Spiroperidol (R 5147) in a psychiatric hospital. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1965; 65(9):720-6.
299. Patel P, Bristow G. Postoperative neuroleptic malignant syndrome. A case report. *Can J Anaesth* 1987; 34(5):515-8.
300. Patkar AA, Shah LP. Neuroleptic malignant syndrome (a case report). *J Postgrad Med* 1991; 37(3):168-70.
301. Patterson JF. Treatment of chorea gravidarum with haloperidol. *South Med J* 1979; 72(9):1220-1.
302. Patton CM Jr. Rapid induction of acute dyskinesia by droperidol. *Anesthesiology* 1975; 43(1):126-7.
303. Pearl J, Spilker BA, Woodward WA, Bentley RG. Anticholinergic activity of antipsychotic drugs in relation to their extrapyramidal effects. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28(4):302-4.
304. Peck V, Shenkman L. Haloperidol-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26(4):442-4.
305. Perlmutter JS, Stambuk MK, Markham J, Black KJ, McGee-Minnich L, Jankovic J, Moerlein SM. Decreased [¹⁸F]spiperone binding in putamen in dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78:161-8.
306. Perrault LP, Denault AY, Carrier M, Cartier R, Belisle S. Torsades de pointes secondary to intravenous haloperidol after coronary bypass grafting surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47(3):251-4.
307. Perry BD, Simon PR, U'Prichard DC. Interactions of neuroleptic compounds at alpha 2-adrenergic receptor affinity states in bovine caudate nucleus. *Eur J Pharmacol* 1983; 95(3-4):315-8.
308. Pies RW. *Handbook of Essential Psychopharmacology*. American Psychiatric Press, Washington, 1998.
309. Pietrantonio C. Possibilities of drug treatment in some sex behavior anomalies. *Ateneo Parmense [Acta Biomed]* 1976; 47(5):613-33.
310. Pilowsky LS, Ring H, Shine PJ, Battersby M, Lader M. Rapid tranquillisation. A survey of emergency prescribing in a general psychiatric hospital. *Br J Psychiatry* 1992; 160:831-5.
311. Plotkin DA, Plotkin D, Okun R. Haloperidol in the treatment of nausea and vomiting due to cytotoxic drug administration. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973; 15(9):599-602.
312. Pocher G, Schott G. Intensive neuroleptic treatment in schizophrenias. *Psychiatr Neurol Med Psychol Beih* 1977; 22-23:171-4.
313. Portel L, Hilbert G, Gruson D, Favier JC, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Malignant hyperthermia and neuroleptic malignant syndrome in a patient during treatment for acute asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(1):107-10.
314. Prendergast J, Spira P, Schnieden V. Post-ictal psychosis: an unusual clinical entity. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33(3):433-5.
315. Price DK, Turnbull GJ, Gregory RP, Stevens DG. Neuroleptic malignant syndrome in a case of post-partum psychosis. *Br J Psychiatry* 1989; 155:849-52.

316. Papeschi G, Agenet C, Levron JC, Barges-Bertocchio MH. Do enzyme inducers modify haloperidol decanoate rate of release? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18(8):1323-32.
317. Quinn DE, Goodman MA. Neuroleptic malignant syndrome in the multiple trauma patient. *J Orthop Trauma* 1989; 3(1):68-70.
318. Quinn PT, Peachey C. Stuttering. An investigation of haloperidol. *Med J Aust* 1973; 2(17):809-11.
319. Raitasuo V, Lehtovaara R, Huttunen MO. Effect of switching carbamazepine to oxcarbazepine on the plasma levels of neuroleptics. A case report. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116(1):115-6.
320. Ratan DA, Smith AH. Neuroleptic malignant syndrome secondary to droperidol. *Biol Psychiatry* 1993; 34(6):421-2.
321. Ravina E, Fueyo J, Masaguer CF, Negreira J, Cid J, Loza I, Honrubia A, Tristan H, G-Ferreiro T, Fontenla JA, Rosa E, Calleja JM, De Ceballos ML. Synthesis and affinities for dopamine (D2) and 5-hydroxytryptamine (5-Ht2A) receptors of 1-(benzoylpropyl)-4-(1-oxocycloalkyl-2-ethyl)-piperazines as cyclic butyrophenone derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1996; 44(3):534-41.
322. Read SG, Batchelor DH. Violent and self-injurious behaviour in mentally handicapped patients--psychopharmacological control. *Int Clin Psychopharmacol* 1986; 1 Suppl 1:63-74.
323. Reilly JG, Ayis AS, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-Interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355(9209):1048-52.
324. Reis J, Felten P, Rumbach L, Collard M. Hyperthermia with acute rhabdomyolysis in a psychotic treated with neuroleptics. *Rev Neurol (Paris)* 1983; 139(10):595-6.
325. Resnick M, Burton BT. Droperidol vs. haloperidol in the initial management of acutely agitated patients. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(7):298-9.
326. Richards JR, Derlet RW, Duncan DR. Methamphetamine toxicity: treatment with a benzodiazepine versus a butyrophenone. *Eur J Emerg Med* 1997; 4(3):130-5.
327. Richman PB, Reischel U, Ostrow A, Irving C, Ritter A, Allegra J, Eskin B, Szucs P, Nashed AH. Droperidol for acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 1999; 17(4):398-400.
328. Rider JM, Mauger TF, Jameson JP, Notman DD. Water handling in patients receiving haloperidol decanoate. *Ann Pharmacother* 1995; 29(7-8):663-6.
329. Riker RR, Fraser GL, Richen P. Movement disorders associated with withdrawal from high-dose intravenous haloperidol therapy in delirious ICU patients. *Chest* 1997; 111(6):1778-81.
330. Rivera JM, Garcia-Bragado F, Iriarte LM, Lozano Gutierrez F, Salgado V, Andreu J, Morinigo A. Neuroleptic malignant syndrome. Analysis of 9 cases. *Med Clin (Barc)* 1990; 94(4):121-5.
331. Rivera VM, Keichian AH, Oliver RE. Persistent parkinsonism following neuroleptanalgesia. *Anesthesiology* 1975; 42(5):635-7.
332. Rollema H, Skolnik M, D'Engelbronner J, Igarashi K, Usuki E, Castagnoli N Jr. MPP(+)-like neurotoxicity of a pyridinium metabolite derived from haloperidol: in vivo microdialysis and in vitro mitochondrial studies. *Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(1):380-7.
333. Rosenberger PB, Wheelden JA, Kalotkin M. The effect of haloperidol on stuttering. *Am J Psychiatry* 1976; 133(3):331-4.
334. Rosenquist PB, Bodfish JW, Thompson R. Tourette syndrome associated with mental retardation: a single-subject treatment study with haloperidol. *Am J Ment Retard* 1997; 101(5):497-504.
335. Roth BL, Ciaranello RD, Meltzer HY. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to transiently expressed 5-HT1C receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(3):1361-5.
336. Rothrock JF. Treatment of acute migraine with intravenous droperidol. *Headache* 1997; 37(4):256-7.
337. Ryken TC, Merrell AN. Haloperidol-induced neuroleptic malignant syndrome in a 67-year-old woman with parkinsonism. *West J Med* 1989; 151(3):326-8.
338. Saji H, Yonekura Y, Tanahashi K, Iida Y, Iwasaki Y, Magata Y, Konishi J, Yokoyama A. Myocardial accumulation of a dopamine D2 receptor-binding radioligand, 2'-iodospiperone. *Ann Nucl Med* 1993 Aug; 7(3):153-6
339. Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(3):142-53.
340. Sandyk R, Hurwitz MD. Toxic irreversible encephalopathy induced by lithium carbonate and haloperidol. A report of 2 cases. *S Afr Med J* 1983; 64(22):875-6.
341. Sangiovanni F, Taylor MA, Abrams R, Gaztanaga P. Rapid control of psychotic excitement states with intramuscular haloperidol. *Am J Psychiatry* 1973; 130(10):1155-6.
342. Sato T, Takeichi M. Drug-induced pneumonitis associated with haloperidol. A case report. *Gen Hosp Psychiatry* 1990; 12(5):341-3.
343. Sawas AH, Gilbert JC. Lipid peroxidation as a possible mechanism for the neurotoxic and nephrotoxic effects of a combination of lithium carbonate and haloperidol. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985; 276(2):301-12.
344. Schellenberg R, Milch W, Schwarz A, Schober F, Dimpfel W. Quantitative EEG and BPRS data following Haldol-Decanoate administration in schizophrenics. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(1):17-24.
345. Schellenberg R, Schwarz A, Knorr W, Haufe C. EEG-brain mapping. A method to optimize therapy in schizophrenics using absolute power and center frequency values. *Schizophr Res* 1992; 8(1):21-9.
346. Scherer J, Tatsch K, Albus M, Schwarz J, Mager T, Oertel WH. D2-dopamine-receptor occupancy during treatment with haloperidol decanoate. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247(2):104-6.
347. Schlosser R, Schlegel S, Hiemke C, Nickel O, Bockisch A, Rao ML, Hahn K - [123I]IBZM SPECT in patients treated with typical and atypical neuroleptics: relationship to drug plasma levels and extrapyramidal side effects. *Psychiatry Res* 75(2):103-14, 1997.
348. Schmidt M, Daudet G. Action of benzperidol (8089 CB oral solution, at doses of 0.2 mg-ml) on behavior disorders in a group of children followed in a service for profound deficiency. *Ann Med Psychol (Paris)* 1968; 1(1):113-9.
349. Schoots O, Seeman P, Guan HC, Paterson AD, Van Tol HH. Long-term haloperidol elevates dopamine D4 receptors by 2-fold in rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 289(1):67-72.
350. Schou M. Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70(6):594-602.
351. Schwabe MJ, Konkol RJ. Treating Tourette syndrome with haloperidol: predictors of success. *Wis Med J* 1989; 88(10):23-7.
352. Schwarz H. On the clinicopsychiatric treatment with Benperidol. *Med Welt* 1966; 48:2642-3.
353. Segovia R, Sheriff ML, Uriarte E, Bermejo PM, Madrid Arias JL. Pressor effect of droperidol in a patient with pheochromocytoma. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1986; 33(3):184-6.
354. Seiler W, Wetzel H, Hillert A, Schollhammer G, Benkert O, Hiemke C. Plasma levels of benperidol, prolactin, and homovanillic acid after intravenous versus two different kinds of oral application of the neuroleptic in schizophrenic patients. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102(4):326-33.
355. Seiler W, Wetzel H, Hillert A, Schollhammer G, Langer M, Barlage U, Hiemke C. Pharmacokinetics and bioavailability of benperidol in schizophrenic patients after

- intravenous and two different kinds of ora application. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116(4):457-63.
356. Seki Y, Takahashi H, Aizawa Y. Hemostatic evaluation of a patient with haloperidol-induced neuroleptic malignant syndrome associated with disseminated intravascular coagulation. *Rinsho Ketsueki* 1998; 39(5):374-8.
357. Seneff MG, Mathews RA. Use of haloperidol infusions to control delirium in critically ill adults. *Ann Pharmacother* 1995; 29(7-8):690-3.
358. Serban G, Siegel S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am J Psychiatry* 1984; 141(11):1455-8.
359. Servais JF. Pharmacologic inhibition of the libido: therapy or repression? II. Clinical aspects. *Acta Psychiatr Belg* 1982; 82(5):520-46.
360. Sethna R, Notkin R - Haloperidol-induced bronchospasm. *Can J Psychiatry* 36(7):525-6, 1991.
361. Sethy VH, Ellerbrock BR, Wu H. Comparative dopaminergic and muscarinic antagonist activity of clozapine and haloperidol. *Life Sci* 1996; 58(7):585-90.
362. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(1):18-25.
363. Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73(4):337-47.
364. Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, Phillips RA. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(8):722-30.
365. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998; 81(2):238-40.
366. Shaw A, Matthews EE. Postoperative neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesia* 1995; 50(3):246-7.
367. Shepherd M, Lader M, Rodnight R. *Psicofarmacologia Clínica*. Ed Acribia, Saragoça, 1972.
368. Sheppard JD, Schaid DJ. Oral haloperidol lowers human intraocular pressure. *J Ocul Pharmacol* 1986; 2(3):215-24.
369. Shibata N, Ohnuma T, Baba H, Shimada H, Takahashi T, Arai H. Genetic association between cytochrome P-450 2D6 gene polymorphism and plasma concentration of haloperidol in Japanese schizophrenics. *Psychiatr Genet* 1999; 9(3):145-8.
370. Shibuya T, Nishimori T, Matsuda H, Chen PC. Behavioral pharmacologic studies in the monkey with DD-3480. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982; 20(6):251-4.
371. Shimada J, Akama Y, Tase C, Okuaki A. Problems of epidural droperidol administration. *Masui* 1994; 43(8):1248-50.
372. Shimoda K, Someya T, Morita S, Hirokane G, Yokono A, Shibasaki M, Takahashi S. Plasma concentrations of timiperone and its reduced metabolite in the patients on timiperone. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998 Oct;52(5):535-40.
373. Shimoda K, Someya T, Morita S, Hirokane G, Noguchi T, Yokono A, Shibasaki M, Takahashi S. Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in nonsmoking schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 1999; 21(3):293-6.
374. Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(9):1078-84.
375. Shopsis B, Hekimian LJ, Gershon S, Floyd A. A controlled evaluation of haloperidol, chlorpromazine, and sodium amobarbital: intramuscular short-term use in acute psychotic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969; 11(9):561-73.
376. Silva JAC, Borges RVS & Ruschel SI. Decanoato de haloperidol - um novo neuroléptico de ação prolongada no tratamento de manutenção de pacientes esquizofrênicos. *J Bras Psiq* 1984; 33(6):447-50.
377. Simpson GM, Angus JW, Edwards JG. A controlled study of haloperidol in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967; 9(8):407-12.
378. Sing RF, Branas CC, Marino PL. Neuroleptic malignant syndrome in the intensive care unit. *J Am Osteopath Assoc* 1993; 93(5):615-8.
379. Sivolap IuP, Savchenkov VA. The use of neuroleptics in treating opiate dependence. *ZhNevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1999; 99(6):29-34.
380. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Marhenke JD, Small IF. Comparison of therapeutic modalities for mania. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(4):623-7.
381. Smith DF, Shimizu M, Schou M. Lithium absorption, distribution and clearance and bodytemperature in rats given lithium plus haloperidol. *Pharmacology* 1977; 15(4):337-40.
382. So PC. Neuroleptic malignant syndrome induced by droperidol. *Hong Kong Med J* 2001 Mar;7(1):101-3
383. Soloff PH, Cornelius J, George A, Nathan S, Perel JM, Ulrich RF. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(5):377-85.
384. Soloff PH, George A, Nathan S, Schulz PM, Cornelius JR, Herring J, Perel JM. Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9(4):238-46.
385. Soloff PH, George A, Nathan RS, Schulz PM, Ulrich RF, Perel JM. Progress in pharmacotherapy of borderline disorders. A double-blind study of amitriptyline, haloperidol, and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(7):691-7.
386. Someya T, Suzuki Y, Shimoda K, Hirokane G, Morita S, Yokono A, Inoue Y, Takahashi S. The effect of cytochrome P450 2D6 genotypes on haloperidol metabolism: a preliminary study in a psychiatric population. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53(5):593-7.
387. Spisla C, Bunter M. Treatment with haloperidol of clozapine-triggered drug-induced delirium. *Psychiatr Prax* 1997; 24(6):308.
388. Spring G, Frankel M. New data on lithium and haloperidol incompatibility. *Am J Psychiatry* 1981; 138(6):818-21.
389. Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE, Hassan PC. Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33(6):454-71.
390. Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Acetaminophen-induced antinociception via central 5-HT_{2A} receptors. *Neurochem Int* 1999; 34(6):491-8.
391. Staud L & Pflug B. Neuroleptic malignant syndrome--a case report on diagnosis, differential diagnosis and therapy of a life threatening complication of treatment with neuroleptics. *Psychiatr Prax* 1992; 19(4):114-8.
392. Steinebach G. Treatment of alcohol withdrawal delirium from the internal medicine viewpoint. Experiences with the neuroleptic agent glanimone. *Med Welt* 1979; 30(33):1193-7.
393. Sternberg DE, Bowers MB Jr, Heninger GR, Charney DS. Lithium prevents adaptation of brain dopamine systems to haloperidol in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1983; 10(2):79-86.
394. Still J, Friedman B, Law E, Deppe S, Epperly N, Orlet H. Neuroleptic malignant syndrome in a burn patient. *Burns* 1998; 24(6):573-5.
395. Stilwell AD. Haloperidol (Haldol) and possible association with fatal sickle cell disease (Hgb S-C). *Am J Forensic Med Pathol* 1984; 5(3):286-7.
396. Suehiro M, Dannals RF, Scheffel U, Stathis M, Wilson AA, Ravert HT, Villemagne VL, Sanchez-Roa PM, Wagner HN Jr. In vivo labeling of the dopamine D₂ receptor with N-11C-methyl-benperidol. *J Nucl Med* 1990; 31(12):2015-21.

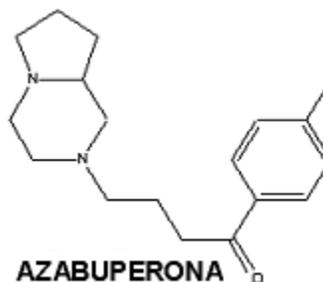
397. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5 (1):60-9.
398. Sumikawa K, Amakata Y. The pressor effect of droperidol on a patient with pheochromocytoma. *Anesthesiology* 1977; 46(5):359-61.
399. Surmont DW, Colardyn F, De Reuck J. Fatal complications of neuroleptic drugs. A clinico-pathological study of three cases. *Acta Neurol Belg* 1984; 84(2):75-83.
400. Symoens J, Van Den Brande M. Prevention and cure of aggressiveness in pigs using the sedative azaperone. *Vet Rec* 1969; 85(3):64-7.
401. Tachizawa H, Sudo K, Sano M. Effect of timiperone on 3H-spiroperidol binding to rat striatal dopamine receptors. *Eur J Pharmacol* 1979; 59(3-4):245-51.
402. Tachizawa H, Sudo K, Sasano H, Sano M. Disposition and metabolism of timiperone in the rat, dog, and monkey. *Drug Metab Dispos* 1981; 9(5):442-8.
403. Takahashi R, Inanaga K, Samejima K, Sarai K, Asada S, Otsuki S, Nakano S. Comparison of efficacy of a new butyrophenone derivative, timiperone and perphenazine in schizophrenia by a multicentre controlled study. *J Int Med Res* 1982; 10(4):257-67.
404. Takeda M, Nishinuma K, Yamashita S, Matsubayashi T, Tanino S, Nishimura T. Serum haloperidol levels of schizophrenics receiving treatment for tuberculosis. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9(4):386-97.
405. Tam LS, Cohen MG, Li EK. Hemiballismus in systemic lupus erythematosus: possible association with antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1995; 4(1):67-9.
406. Tanaka K, Akechi T, Yamazaki M, Hayashi R, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Neuroleptic malignant syndrome during haloperidol treatment in a cancer patient. A case report. *Support Care Cancer* 1998; 6(6):536-8.
407. Tari K, Satake I, Kojima S, Owada F. Antiemetic therapy with timiperone in cisplatin-induced vomiting. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986; 13(9):2848-52.
408. Tennent G, Bancroft J, Cass J. The control of deviant sexual behavior by drugs: a double-blind controlled study of benperidol, chlorpromazine, and placebo. *Arch Sex Behav* 1974; 3(3):261-71.
409. Teo SK, Lam KN, Chew WL. A fulminant case of neuroleptic malignant syndrome. *Singapore Med J* 1994; 35(1):110-1.
410. THERIAQUE INFO MEDICAMENTS. (www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm).
411. Thomas CJ. Brain damage with lithium/haloperidol. *Br J Psychiatry* 1979; 134:552.
412. Thomas H Jr, Schwartz E, Petrilli R. Droperidol versus haloperidol for chemical restraint of agitated and combative patients. *Ann Emerg Med* 1992; 21(4):407-13.
413. Tognoni G. Pharmacoeconomics of psychotropic drugs in patients with severe mental disorders in Italy. Italian Collaborative Study Group on the Outcome of Severe Mental Disorders. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55(9):685-90.
414. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(3):250-8.
415. Tolosa ES, Lai C. Meige disease: striatal dopaminergic preponderance. *Neurology* 1979; 29(8):1126-30.
416. Trasmonte J, Dayner J, Barron TF. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent head trauma patient. *Clin Pediatr (Phila)* 1999; 38(10):611-3.
417. Trzepacz PT. Delirium. Advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19(3):429-48.
418. Ulrich S, Neuhofer S, Braun V, Meyer FP. Reduced haloperidol does not interfere with the antipsychotic activity of haloperidol in the treatment of acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(4):219-28.
419. Van der Schyf CJ, Castagnoli K, Usuki E, Fouda HG, Rimoldi JM, Castagnoli N Jr. Metabolic studies on haloperidol and its tetrahydropyridine analog in C57BL/6 mice. *Chem Res Toxicol* 1994; 7(3):281-5.
420. van Leeuwen AM, Molders J, Sterkmans P, Mielants P, Martens C, Toussaint C, Hovent AM, Desseilles MF, Koch H, Devroye A, Parent M. Droperidol in acutely agitated patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Nerv Ment Dis* 1977; 164(4):280-3.
421. Van Putten T, Marder SR. Low-dose treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 Suppl:12-6.
422. Vandel S, Bertschy G, Baumann P, Bouquet S, Bonin B, Francois T, Sechter D, Bizouard P. Fluvoxamine and fluoxetine: interaction studies with amitriptyline, clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients. *Pharmacol Res* 1995; 31(6):347-53.
423. Vasavan Nair NP, Suranyi-Cadotte B, Schwartz G, Thavundayil JX, Achim A, Lizondo E, Nayak R. A clinical trial comparing intramuscular haloperidol decanoate and oral haloperidol in chronic schizophrenic patients: efficacy, safety, and dosage equivalence. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6(1 Suppl):30S-37S.
424. Velloso FM, Paprocki J. Ensaios clínicos em torno de um novo neuroleptico do grupo das butirofenonas (Haloperidol). *O Hospital* 1963; 63(6):1427-34.
425. Ventafridda V, Ripamonti C, Caraceni A, Spoldi E, Messina L, De Conno F. The management of inoperable gastrointestinal obstruction in terminal cancer patients. *Tumori* 1990; 76(4):389-93.
426. Vereecken JL. Value of benperidol in the treatment of sexual aberrations in psychiatry. *Encephale* 1972; 61(3):265-74.
427. Verzin E, Kaplan B, Ashley JV. Thyrotoxicosis and neurotoxic reaction to haloperidol. *Am Fam Physician* 1994; 49(5):1077, 1080.
428. Viala A, Aymard N, Leyris A, Caroli F. Pharmacoclinical correlations during fluoxetine administration in patients with depressive schizophrenia treated with haloperidol decanoate. *Therapie* 1996; 51(1):19-25.
429. Vincent FM, Zimmerman JE, Van Haren J. Neuroleptic malignant syndrome complicating closed head injury. *Neurosurgery* 1986; 18(2):190-3.
430. Xia XP. An experimental study of the ocular hypotensive action of dopaminergic antagonists. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih* 1989; 25(3):171-4.
431. Walker R, McIntyre JW. Clinical experiences with a combination of fentanyl and droperidol. *Can Anaesth Soc J* 1965; 12(4):361-6.
432. Wang SJ, Silberstein SD, Young WB. Droperidol treatment of status migrainosus and refractory migraine. *Headache* 1997; 37(6):377-82.
433. Wang W, Hahn KH, Bishop JF, Gao DQ, Jose PA, Mouradian MM. Up-regulation of D3 dopamine receptor mRNA by neuroleptics. *Synapse* 1996; 23(3):232-5.
434. Ward NG. Akathisia associated with droperidol during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 71(5):786-7
435. Warren J, Thompson P - Drug-induced supraglottic dystonia and spasmodic dysphonia. *Mov Disord* 1998; 13(6):978-9.
436. Wei FC, Jann MW, Lin HN, Piao-Chien C, Chang WH. A practical loading dose method for converting schizophrenic patients from oral to depot haloperidol therapy. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(7):298-302.
437. Weinberger DR, Kelly MJ. Catatonia and malignant syndrome: a possible complication of neuroleptic administration. Report of a case involving haloperidol. *J Nerv Ment Dis* 1977; 165(4):263-8.

438. Weiser G. Initial treatment of schizophrenia using droperidol. *Wien Z Nervenheilkd Grenzgeb* 1973; 31(2):176-88.
439. Weiser G, Tahedl A, Reisecker F, Meyer H. Advantages of the initial therapy of acute schizophrenia with large doses of droperidol/A comparative study. *Arzneimittelforschung* 1975; 25(11):1845-8.
440. Werle E, Lenz T, Strobel G, Weicker H. 3- and 4-O-sulfoconjugated and methylated dopamine: highly reduced binding affinity to dopamine D2 receptors in rat striatal membranes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1988; 338(1):28-34.
441. Whitwam JG, Russell WJ. The acute cardiovascular changes and adrenergic blockade by droperidol in man. *Br J Anaesth* 1971; 43(6):581-91.
442. Wilkinson R, Meythaler JM, Guin-Renfroe S. Neuroleptic malignant syndrome induced by haloperidol following traumatic brain injury. *Brain Inj* 1999; 13(12):1025-31.
443. Wilt JL, Minnema AM, Johnson RF, Rosenblum AM. Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. *Ann Intern Med* 1993; 119(5):391-4.
444. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(6):358-63.
445. Wolfersdorf M, König F, Straub R. Pharmacotherapy of delusional depression: experience with combinations of antidepressants with the neuroleptics zotepine and haloperidol. *Neuropsychobiology* 1994; 29(4):189-93.
446. Wolff JD, Lionarons HB, Mesdag MJ. The effect of haloperidol with promethazine on postoperative vomiting. *Arch Chir Neerl* 1970; 22(4):259-63.
447. Yamasaki T, Kojima H, Tanaka M, Aibara S, Hirohashi M, Kasai Y, Tsubokawa M, Watanabe K, Akashi A. Pharmacological studies on timiperone, a new neuroleptic drug Part II: General pharmacological properties. *Arzneimittelforschung* 1981; 31(4):707-15. 1970; 22(4):259-63.
448. Yamauchi K, Baba K, Ikegami N, Miyaoka H, Kamijima K. A survey of drug utilization in psychiatric hospitals in Japan: the basic analysis of the current status of prescription patterns. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1998; 100(1):51-68.
449. Zee-Cheng CS, Mueller CE, Seifert CF, Gibbs HR. Haloperidol and torsades de pointes. *Ann Intern Med* 1985; 102(3):418.
450. Zengotita HE, Holt RJ. Neuroleptic drug-induced coagulopathy: mechanism of reaction and duration of effect. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(1):35-7.
451. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(6):425-38.
452. Zick WH. Experience with benperidol in clinical treatment of psychotic syndromes. *Landarzt* 1967; 43(21):1027-31.

B) Butirofenonas 4-Arilpiperazínicas

AZABUPERONA

(AZABUPERON, AZABUPERONE)



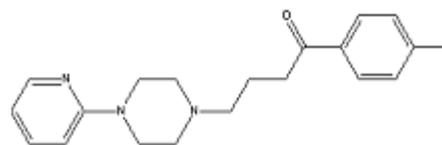
AZABUPERONA
4'-Fluoro-4-(hexaidropirrolo(1,2-a)pirazin-2(1H)-il)butirofenona.
(CAS RN 2856-81-7)
FM: C₁₇-H₂₃-F-N₂-O

Butirofenona dotada de propriedades antipsicóticas, segundo o banco de dados *ChemID* da *Internet Grateful Med* (09), embora a literatura não registre sua experimentação clínica, nem conste registro de licenciamento terapêutico. Há menções a ensaios laboratoriais na antiga União Soviética, nos anos 70 (32, 33), sem notícias de aproveitamento farmacêutico.

Não disponível comercialmente.

AZAPERONA

(AZAPERON, AZAPERONE, AZEPERONE, FLUOPERIDOL)



AZAPERONA

1-Butanona, 1-(4-fluorofenil)-4-(4-(2-piridinil)-1-piperazinil)- ou:
Butirofenona, 4'-fluoro-4-(4-(2-piridil)-1-piperazinil)-ou:
1-(3-(4-Fluorobenzoil)propil)-4-(2-piridil)piperazina ou:
4'-Fluoro-4-(4-(2-piridil)-1-piperazinil)butirofenona ou:
(R-1929) (BRN 0565491) (NSC 170976).
(CAS RN 1649-18-9)

FM: $C_{19}H_{22}F-N_3-O$
DD: 1 a 8mg/k de peso IM (07).

Sintetizado em junho de 1958, mas só introduzido em 1968. Seu principal metabólito é o composto reduzido azaperol (39) também dotado de atividade antipsicótica (1-Piperazinobutanol, alfa-(4-fluorofenil)-4-(2-piridinil)- ou alfa-(4-Fluorofenil)-4-(2-piridinil)-1-piperazinobutanol; (CAS RN 2804-05-9); FM: $C_{19}H_{24}F-N_3-O$).

A azaperona é um composto heterocíclico arilpiperazínico como a fluanisona e também como oxipertina, zolertina, milipertina, empiprazol, dapiprazol e antrafenina (05), com intensa ação sedativa, e que, além do baixo a moderado bloqueio dopaminérgico D_2 , apresenta bloqueio *alfa* e betadrenérgico (20). Não consta na literatura, porém, seu emprego clínico sistemático como antipsicótico.

É muito usada como medicação pré-anestésica em medicina veterinária em associação com cetamina ou metomidato na dose de até 8mg/k de peso (07, 10) e em mistura tranqüilizante imobilizadora associado ao fentanil para facilitação do transporte de animais, pequenas cirurgias ou isoladamente no controle de sua agressividade (06, 35, 41, 50, 52). Por causa deste difundido emprego veterinário, sua farmacocinética foi muito estudada em animais de corte, do mesmo modo, aliás, que outros neurolépticos como a acepromazina e a propionilpromazina (v. *Cap I. Fenotiazinas Alifáticas*), para permitir o controle pelas autoridades sanitárias da permanência de eventuais resíduos na carne comercializada para o consumo humano (14, 15, 19, 56, 57). No controle da agressividade em porcos, foi inferior à amperozida (17). Determinou inibição da ejaculação induzida por eletroestimulação em primatas (34) e já foi responsabilizada por dermatite alérgica de contato por manipulação (04), como, aliás, ocorre com outras fenotiazinas.

Seu maior interesse para a psicofarmacologia é mais de ordem histórica, por ter dado origem a outros derivados que inauguraram um novo grupo de drogas ansiolíticas, não-benzodiazepínicas, das quais a mais conhecida é a buspirona. (21).

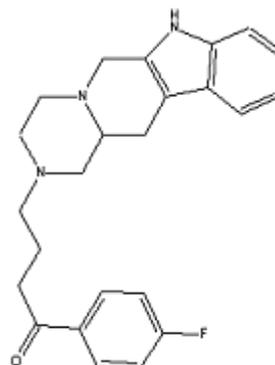
Não disponível comercialmente para uso humano no Brasil.

No Exterior:

EUCALMYL[®], FLUOPERIDOL[®],
SEDAPERONE VET[®], STRESNIL[®],
SUICALM[®] (Reino Unido).

BIRIPERONA

(CENTBUTINDOL, CENTBUTINDOLE)



BIRIPERONA

Butirofenona, 4'-fluor-4-(1,2,3,4,6,7,12,12a-octahidropirazino(1',2':1,6)pirid-o(3,4-b)indol-2-il)- ou:

(+)-4'-Fluoro-4-(3,4,6,7,12,12a-hexaidropirazino(1',2':1,6)piri-do(3,4-b)indol-2(1H)-il)butirofenona ou:
(NSC 143691)

(CAS RN 41510-23-0).

FM : $C_{24}H_{26}F-N_3-O$

DD: 3 a 4.5mg. (11)

Descoberto e desenvolvido pelo *Central Drug Research Institute* de Lucknow na Índia (www.lucknowonline.com/cdri/centbutindole.htm), sendo introduzido no final da década de 70. Teve os primeiros experimentos clínicos como medicamento antipsicótico naquele país, nos anos 80, tendo sido já experimentado em mais de 350 pacientes esquizofrênicos em estudo multicêntrico, com demonstração de equivalência com a trifluoperazina em ensaio duplo-cego, controlado, envolvendo casos agudos (11, 12).

Mostrou rápido início de ação com baixo perfil de efeitos extrapiramidais.

É um composto butirofenônico com estrutura inédita mista, na qual o anel piperazínico encontra-se fundido a um anel ciclo-hexano e um grupamento indol, formando assim uma grande estrutura tetracíclica, na extremidade da molécula oposta ao grupo *p*-fluorbutirofenona. Por esta configuração molecular, em alguns bancos de dados figura entre os antipsicóticos tetracíclicos, como eresepina, citatepina e maroxepina, entre

outros. Também está estruturalmente relacionada aos neurolépticos pentacíclicos não-indólicos, como o butaclamol e o dexclamol, por exemplo.

In vitro, seus enantiômeros (+)- e (-)-centbutindol demonstraram, nos receptores dopaminérgicos do núcleo *caudatum*, estereosseletividade inferior ao butaclamol, dexclamol e isobutaclamol, mas ainda superior à octoclotepina (43).

Embora tenha perfil farmacológico próximo ao do haloperidol, demonstrou uma menor propensão à catalepsia e uma ação mais pronunciada nos receptores serotoninérgicos corticais do que nos dopaminérgicos estriatais, quando comparada com ele, em doses de 0.5mg/k de peso (centbutindole) e 1mg/k de peso (haloperidol), por via oral em ratos (23), com alta razão $5Ht_2/D_2$, característica dos atípicos. Ao contrário do haloperidol, cujo uso crônico não costuma ter qualquer influência nas populações de receptores $5Ht_1$ e $5Ht_2$, o uso continuado do centbutindole promove uma marcada hipersensibilidade seletiva $5Ht_2$, conforme demonstra estudo com roedores (22).

Em ensaio clínico comparativo controlado com trifluoperazina, nas doses de 3 a 4.5mg/dia contra 15 a 22.5mg/dia, respectivamente, envolvendo esquizofrênicos agudos, mostrou ser um antipsicótico de maior potência, com eficácia clínica equivalente (11) mas não se tem notícia de estudos posteriores com replicação desses resultados.

Apesar do interessante e promissor perfil farmacodinâmico, seu desenvolvimento farmacêutico foi descontinuado desde então, possivelmente por razões de segurança desinteresse comercial, com a última referência na literatura dos últimos 10 anos sendo um ensaio cromatográfico de alta precisão para a determinação das concentrações plasmáticas da substância e seu metabólito *hidróxi*, ainda do ano de 91 (36).

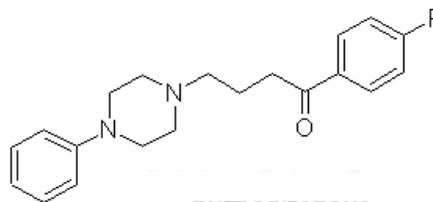
Ainda recentemente, em janeiro de 2002, foi registrado o desenvolvimento de método para mensuração das concentrações plasmáticas da droga-mãe e seus principais metabólitos com potencial aplicação nos ensaios clínicos (27).

Embora disponível para desenvolvimento, não consta ter sido licenciado em outros países.

Não disponível comercialmente.

BUTROPIPAZONA

(*BUTROPIPAZONE, BUTROPIPAZON, BUTYROPIPAZONE, GALVANISONE*)



BUTROPIPAZONA

4'-Fluor-4-(1-(4 fenil) piperazino) butirofenona
ou:

gama-(4-fenilpiperazino)-4-fluorbutirofenona ou:
1-Butanona, 1-(4-fluorofenil)-4-(4-fenil-1-
piperazinil)- (9CI) ou:

Butirofenona, 4'-fluor-4-(4-fenil-1-piperazinil)-
ou:

4'-fluor-4-(4-fenil-1-piperazinil)butirofenona ou:
(R 1892) (NSC 170975)
(CAS RN 2354-61-2).

FM: C₂₀-H₂₃-F-N₂-O

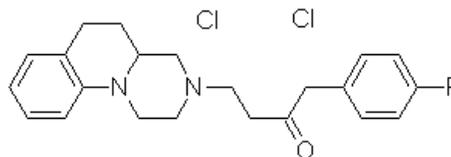
Considerado um potencial neuroléptico, estruturalmente aparentado à fluanisona mas com efeitos comportamentais um pouco diferentes. Apresenta dois isômeros dos quais apenas um se mostra quimicamente estável.

Embora introduzido dentro da primeira leva de compostos butirofenônicos, nunca alcançou desenvolvimento farmacêutico, exceto como agente farmacológico para experimentação laboratorial na busca por novos compostos (01, 08).

Não disponível comercialmente.

CENTPIRAQUIM

(*CENTPYRAQUIN*)



CENTPIRAQUIM

1H-Pirazino(1,2-a)quinolona, hexaidro-3-(3-(p-
fluorbenzoi)propil)-, diidrocloreidrato ou:
3-(gama-(p-Fluorbenzoi)propil)-2,3,4,4a,5,6-
hexaidro-1(H)-pirazino(1,2a)quinolona HCl ou:

4'-Fluor-4-(1,2,4,4a,5,6-hexaidro-3H-piranzino(1,2-a)quinolin-3-il)-butirofenona 2HCl
ou:

1H-Piranzino(1,2-a)quinolina, 2,3,4,4a,5,6-hexaidro-3-(2-(p-fluorfenacil)etil)-, diidrocloridrato ou:

(69/183)

(CAS RNs: base 26049-76-3; dicloridrato 27114-11-0)

FM: C₂₂H₂₅F-N₂-O₂Cl-H

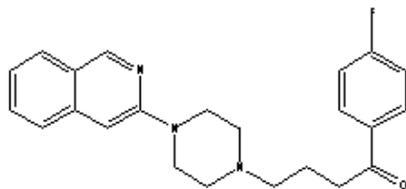
DD: 2 a 4mg/kg peso (estimativa) (47)

Faz parte da série de butirofenonas desenvolvidas na Índia como a biriperona (centbutindol) e introduzidas somente a partir dos anos 70 (44). Embora dotado de inequívocas propriedades neurolépticas despertou interesse também como potencial medicamento anti-hipertensivo pelo acentuado poder de bloqueio adrenérgico que demonstra (45, 46, 47, 49), mas não há notícias de seu desenvolvimento ou aproveitamento farmacêutico.

Não disponível comercialmente.

CINUPERONA

(CINUPERONE)



CINUPERONA

4'-fluor-4-[4-(3-isoquinolil)-1-piperazinil] butirofenona ou:

1-Butanona, 1-(4-fluorfenil)-4-(4-(3-isoquinolinil)-1-piperazinil)-, monohidrocloreto ou:

3-(4-(3-(4-Fluorbenzoi)propil)-1-piperazinil)isoquinolina hcl ou:

3-(4-(3-(4-fluorbenzoi)-propil-piperazino-1-il-isoquinolino+ ++-cloridrato ou:

(HR 375)

(CAS RN 82117-51-9)

FM: C₂₃H₂₄FN₃O; C₂₃-H₂₄-F-N₃-O.Cl-H

Butirofenona introduzida na década de 80, considerada um agente antagonista dos receptores opióides *sigma* (51) mais do que um bloqueador D₂ clássico, assim como a remoxiprida, rincazol e outros potenciais

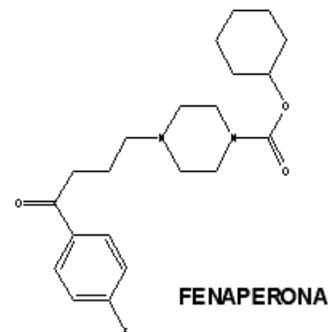
antipsicóticos com baixo perfil de extrapiramidalismo (28, 29, 39, 53)

Tem perfil atípico com as propriedades de bloqueio 5H_{2A} superando o bloqueio dopaminérgico. Mostrou propriedades ansiolíticas, antidepressivas e miorelaxantes. Apesar deste promissor perfil, seu desenvolvimento foi descontinuado ainda nos anos 90, provavelmente pelos acentuados efeitos cardiovasculares (hipotensão ortostática) além da queda no interesse pela pesquisa de antagonistas *sigma* como potenciais antipsicóticos. Desde então, figura ocasionalmente na literatura como um agente antagonista *sigma* utilizado em ensaios laboratoriais com os novos compostos (54). Sua patente pertence à *Hoescht*.

Não disponível comercialmente.

FENAPERONA

(FENAPERONE)



FENAPERONA

4-[3-(p-fluorbenzil)propil]piperazino-1-ciclohexilcarboxilato ou:

1-(4'-Fluorfenil)-4-(ciclohexil-1'-piperazinil-4'-carboxilato)b- utan-1-ona cloridrato ou:

Ácido 1-piperazinocarboxílico, 4-(4-(4-fluorfenil)-4-oxobutil)-, ciclohexilester, cloridrato ou:

Ciclohexil 4-(4-(4-fluorfenil)-4-oxobutil)-1-piperazinocarboxilato HCl ou:

4-(4-(4-Fluorfenil)-4-oxobutil)-ácido 1-piperazinocarboxílico ciclohexilester, cloridrato

ou:

(67332 MD)

(CAS RN 26964-71-6)

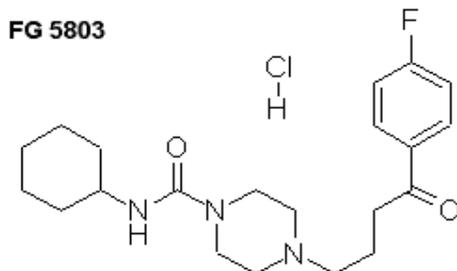
FM: C₂₁-H₂₉-F-N₂-O₃.Cl-H

Trata-se de butirofenona desenvolvida pela companhia farmacêutica *Synthelabo*, responsável também pela introdução da sulpirida e demais benzamidas modificadas além de outros compostos com estrutura mista. Mostrou-se um potencial agente neuroléptico com meia-vida bastante curta (em torno de 2 horas) (25),

introduzido no ano de 1973 (16, 18). Não se tem notícias de desenvolvimento posterior.

Não disponível comercialmente.

FG-5803



1-Piperazinocarboxamida, N-ciclohexil-4-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-, monoclóridato ou: 4-(3-(4-Fluorobenzil)propil)-N-ciclohexil-1-piperazinocarboxamida, cloridrato

ou:

(FG 5803)

(CAS RN 119978-03-9).

FM: $C_{21}H_{30}FN_3O_2 \cdot ClH$

Outro composto introduzido como potencial antipsicótico atípico durante os anos 80 e 90, mas cujo desenvolvimento não alcançou continuidade. Figura ainda no banco de dados *ChemidPlus* (08) como agente antipsicótico. Estruturalmente é uma butirofenona piperazínica, pela presença do radical *p-fluorbutirofenona* com cadeia alifática de três átomos de carbono, mas desenvolvida independentemente, na mesma série de compostos da amperozida (FG-5606), uma *difenilbutilpiperazina*.

Foi apresentado como um antagonista D_2 pós-sináptico débil, com forte afinidade pelos auto-receptores dopaminérgicos pré-sinápticos e potente bloqueio serotoninérgico $5Ht_{2A}$. Não induz catalepsia e elevação apenas transitória da prolactina no plasma.

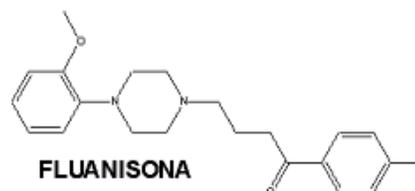
Foi este o promissor perfil com que o composto foi apresentado no ano de 1994, por Bjork e colaboradores do *Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da Kabi Pharmacia Therapeutics*, em Malmo, Suécia, responsáveis por sua obtenção (03). Entretanto, rareiam desde então novas menções a respeito na literatura (30).

Não consta haver, atualmente, qualquer desenvolvimento, clínico ou pré-clínico, em andamento.

Não disponível comercialmente.

FLUANISONA

(FLUANISON, FLUANISONE, HALOANISON, HALOANISONE)



1-Butanona, 1-(4-fluorofenil)-4-(4-(2-metóxi-fenil)-1-piperazinil)- ou: Butirofenona, 4'-fluor-4-(4-(o-metóxi-fenil)-1-piperazinil)- ou:

4'-Fluor-4-(4-(o-metóxi-fenil)-1-piperazinil)butirofenona ou:

4-(4-(o-Metóxi-fenil)-1-piperazinil)-p-fluorobutirofenona ou:

(R 2028) (R 2167) (MD 2028) (BRN 0707524).

(CAS RN 1480-19-9)

FM: $C_{21}H_{25}F-N_2-O_2$

DD: 2 a 6,5mg (02); como sedativo: 2,5 a 7,5mg; como antipsicótico: 20 a 80mg. (31)

Mais uma butirofenona da série inicial de *Janssen*, sintetizada poucos meses (agosto) depois da síntese do haloperidol (fevereiro de 1958), embora só introduzida em 1960. É um derivado 4-arilpiperazínico do mesmo modo que a azaperona e, como esta, também empregado em medicina veterinária.

Comporta-se como um neuroléptico sedativo com potencial utilidade na agitação psicomotora (42) mas, ao contrário do haloperidol, pode determinar efeitos adversos cardiovasculares importantes. Seus efeitos hipotensores e sedativos acentuados fizeram com que fosse empregado também como ansiolítico e/ou espasmolítico em doses menores.

Está classificado em alguns bancos de dados como atípico, porém provoca hiperprolactinemia e efeitos extrapiramidais de forma dose-dependente. O uso prolongado está relacionado a ganho de peso mas, de fato, parece apresentar um baixo risco para *Discinesia Tardia*. A literatura é muito escassa em ensaios clínicos em clínica psiquiátrica. Há o registro de um ensaio aberto francês da década de 70 contra sultoprida com pacientes psicóticos, no qual teria sido superado na eficácia antipsicótica, embora não em potência sedativa (42)

Usado em neuroleptanalgesia de animais em associação com fentanila e midazolam (HYPNORM®) (13, 24, 26, 37, 38, 48).

Preconizado para a ansiedade, insônia e agitação em gerontopsiquiatria a despeito dos efeitos hipotensores ortostáticos já mencionados (55). Encontra-se licenciado comercialmente para uso humano em alguns países da Europa, mas não teve emprego clínico como antipsicótico consagrado e foi descontinuado do mercado francês.

Não disponível comercialmente no Brasil.

Na Europa:

HALOANISON[®], HYPNORM[®] (associação com fentanila), METORIN[®], SEDALANDE[®] (Synthelabo) (Delalande) (Itália) (Bélgica) 20mg/4 ml sol inj; 6,25mg/ml sol oral. (Alemanha) (Suíça) – sol. oral (gôtas) 6,25mg/ml e sol. injet (amp. com 4ml) 5mg/ml.

Referências Bibliográficas (4-Arilpiperazínicas):

01. Azibi M, Dragnet-Brughmans M, Bouch, et al: Polymorphisme des butyrophenones: la butropipazone. *Pharm Acta Helvet* 56: 325-327, 1981.

02. Benkert O & Hippus H. *Farmacoterapia Psiquiatrica. Trad esp 3ª ed alemã, EUNSA, Pamplona, 1981.*

03. Bjork A, Christensson E, Albinsson A, Gustafsson B, Pettersson E, Pettersson G, Svartengren J, Andersson G. In the search for a novel class of antipsychotic drugs: preclinical pharmacology of FG5803, a 1-piperazinecarboxamide derivative. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Dec;271(3):1338-47.

04. Brasch J, Hessler HJ, Christophers E. Occupational (photo)allergic contact dermatitis from azaperone in a piglet dealer. *Contact Dermatitis* 1991; 25(4):258-9.

05. Caccia S, Notarnicola A, Fong MH, Benfenati E. Identification and quantitation of 1-aryl piperazines, metabolites resulting from side-chain cleavage of (4-substituted aryl-1-piperazinyl)alkyl heterocyclic derivatives in rat plasma and brain. *J Chromatogr* 1984; 283:211-21.

06. Callear JF. An analysis of the results of field experiments in pigs in the U.K. and Ireland with the sedative neuroleptic azaperone. *Vet Rec* 1971; 89(17):453-8.

07. Callear JF, Van Gestel JF. An analysis of the results of field experiments in pigs in the U.K. and Eire with the combination-anaesthetic azaperone and metomidate. *Vet Rec* 1973; 92(11):284-7.

08. Cascio G, Manghisi E, Fregnan G. 5-Piperazinylalkyl-2(3H)-oxazolones with neuroleptic activity. *J Med Chem* 1989 Oct;32(10):2241-7.

09. CHEMID DATABASE (<http://igm.nlm.nih.gov/>)

10. Dimigen J, Reetz I. Clinical trials with analgesia in the swine using the neuroleptic Azaperone and the hypnotic Metomidate. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1970; 77(18):470-3.

11. Doongaji DR, Satooskar RS, Sheth AS, Apte JS, Desai AB, Shah BR. Centbutindole vs trifluoperazine: a double-blind controlled clinical study in acute schizophrenia. *J Postgrad Med* 1989; 35(1):3-8.

12. Doongaji DR, Sheth AS, Paul T, Parikh RM, Vahora SA, Apte JS, Desai NK, Upadhyaya AK, Satooskar RS. Clinical

evaluation of centbutindole as an anti-psychotic agent. *Indian J Med Res* 1983 Jul;78:126-33.

13. Erhardt W. Anesthesia procedures in the rabbit. *Tierarztl Prax* 1984;12(3):391-402.

14. FAO. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Monographs prepared by the thirty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *FAO Food Nutr Pap* 41(4):1-136, 1991.

15. Fluchard D, Kiebooms S, Dubois M, Delahaut P. Determination of a method for detecting and quantifying azaperone, azaperol and carazolol in pig tissues by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000 Jul 7;744(1):139-47.

16. Gendron JL, Zimmermann RL, Schiele BC: A double-blind comparison of AL-1021 and chlorpromazine in hospitalized schizophrenics. *Curr Ther Res* 15: 333-336, 1973.

17. Gonyou HW, Parfet KA, Anderson DB, Olson RD. Effects of amperozide and azaperone on aggression and productivity of growing-finishing pigs. *J Anim Sci* 1988; 66(11):2856-64.

18. Gouret C, Bouvet P, Raynaud G. Psychotropic effects of fenaperone and its comparison with several neuroleptics in mice and rats. *C R Seances Soc Biol Fil* 1973;167(10):1366-70

19. Govaert Y, Batjoens P, Tsilikas K, Degroodt JM, Srebrnik S. Multi-residue analysis of tranquilizers in meat: confirmatory assays using mass spectrometry. *Analyst* 1998; 123(12):2507-12.

20. Gregory NG, Wilkins LJ. Effect of azaperone on cardiovascular responsiveness in stress-sensitive pigs. *J Vet Pharmacol Ther* 1986; 9(2):164-70.

21. Greenblatt DJ, Hartzel JS, Gouthro TA, Locke J, Shader RI. Distinguishing a benzodiazepine agonist (triazolam) from a nonagonist anxiolytic (buspirone) by electroencephalography: kinetic-dynamic studies. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56(1):100-11.

22. Gulati A, Bhargava HN. Effect of melanotropin release inhibiting factor on changes by haloperidol and centbutindole in cerebral cortical 5-hydroxytryptamine receptors. *Pharmacology* 1990; 41(2):98-106.

23. Gulati A, Srimal RC, Dhawan BN. Differential alteration in striatal dopaminergic and cortical serotonergic receptors induced by repeated administration of haloperidol or centbutindole in rats. *Pharmacology* 1988; 36(6):396-404.

24. Hansen AK, Christoffersen LB, Hejgaard KC, Thon R, Velschow S. Assessment of the postoperative discomfort of intra-auricularly hypophysectomized rats. *Lab Anim* 2002 Apr;36(2):144-52.

25. Hawkins DR, Moore DR, Chasseaud LF, et al: The metabolism of the neuroleptic agent 1-(4'-fluorophenyl)-4-(cyclohexyl-1'-piperazinyl-4'-carboxylate)-butan-1-one hydrochloride in rats and man. *Xenobiotica* 7: 315-325, 1977

26. Hexeberg E, Hexeberg S, Hessevik I, Fosse RT. Midazolam in combination with fentanyl/fluanisone and nitrous oxide as anaesthesia in rabbits--cardiovascular parameters. *Lab Anim* 1995; 29(4):400-6.

27. Issar M, Singh SK, Mishra B, Gupta RC. A sensitive LC assay for the simultaneous determination of centbutindole and its metabolite in rat serum using fluorescence detection. *J Pharm Biomed Anal* 2002 Jan;27(1-2):347-53.

28. Lang A, Soosaar A, Koks S, Volke V, Bourin M, Bradwejn J, Vasar E. Pharmacological comparison of antipsychotic drugs and sigma-antagonists in rodents. *Pharmacol Toxicol* 1994 Sep-Oct;75(3-4):222-7.

29. Largent BL, Wikst, Snowman AM, et al: Novel antipsychotic drugs share high affinity for sigma receptors. *Eur J Pharmacology* 155: 345-347, 1988.

30. Liminga U, Andren PE, Ohlund LS, Gunne LM. High frequency oral movements induced by long-term administration of amperozide but not FG5803 in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 Feb;123(3):223-30.

31. LUNDBECK INSTITUTE DATABASE (www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropics/)

32. Maisov NI, Sandalov IuG, Glebov RN, Raevskii KS. The effect of psychotropic substances on synaptosomal uptake of gamma-aminobutyric H3-acid and the activity of Na,K-ATPase. *Biull Eksp Biol Med* 1976; 81(1):45-7

33. Maisov NI, Tolmacheva NS, Raevskii KS. Liberation of H3-GABA from isolated nerve endings of the cerebral cortex of rats under the effect of psychotropic drugs. *Farmakol Toksikol* 1976; 39(5):517-20.

34. Meltzer DG, van Vuuren M, Bornman MS. The suppression of electro-ejaculation in the chacma baboon (*Papio ursinus*) by azaperone. *J S Afr Vet Assoc* 1988; 59(1):53.

35. Niemegeers CJ, Van Nueten JM, Janssen PA. Azaperone, a sedative neuroleptic of the butyrophenone series with pronounced anti-aggressive and anti-shock activity in animals. *Arzneimittelforschung* 1974; 24(11):1798-1806.

36. Paliwal JK, Gupta RC, Grover PK, Asthana OP, Nityanand S. Simultaneous determination of centbutindole and its hydroxy metabolite in serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1991; 572(1-2):219-25.

37. Parkes MJ. Anaesthesia in the pregnant guinea pig. *Vet Rec* 1987; 121(22):512-4.

38. Rasmussen H, Mirtahteri P, Dirven H, Johnsen H, Kvarstein G, Tonnessen TI, Midtvedt T. PCO(2) in the large intestine of mice, rats, guinea pigs, and dogs and effects of the dietary substrate. *J Appl Physiol* 2002 Jan; 92(1):219-24.

39. Ravina E, Fueyo J, Masaguer CF & al: Synthesis and affinities for dopamine (D2) and 5-hydroxytryptamine (5-HT2A) receptors of 1-(benzoylpropyl)-4-(1-oxocycloalkyl-2-ethyl)-piperazines as cyclic butyrophenone derivatives. *Chem Pharm Bull* 44/3: 534-541, 1996.

40. Rauws AG, Olling M, Freudenthal J, Ten Ham M. Azaperol, a new metabolite of the veterinary butyrophenone tranquilizer azaperone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 35(2):333-9.

41. 39Read MR, McCorkell RB. Use of azaperone and zuclopenthixol acetate to facilitate translocation of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J Zoo Wildl Med* 2002 Jun; 33(2):163-5.

42. Robert G. Comparative trials on sultopride and fluanisone. *Encephale* 1978; 4(2):145-161.

43. Seeman P, Westman K, Protiva M, Jilek J, Jain PC, Saxena AK, Anand N, Humber L, Philipp A. Neuroleptic receptors: stereoselectivity for neuroleptic enantiomers. *Eur J Pharmacol* 1979; 56(3):247-51.

44. Singh GB, Nityanand S, Srimal RC, Rao VA, Jain PC, Dhawan BN. Antihypertensive and central nervous system depressant properties of 3-(gamma-p-fluorobenzoyl propyl) 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1(H)-pyrazino(1,2-a) quinoline hydrochloride (compound 69-183, centpyraquin). *Experientia* 1973 Dec; 29(12):1529-30.

45. Singh GB, Srimal RC, Nityanand S, Dhawan BN. Pharmacological studies on 3-[gamma-(p-fluorobenzoyl)propyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1-(H)-pyrazino(1,2-a) quinoline (compound 69/183). Part I: Hypotensive activity. *Arzneimittelforschung* 1978; 28(7):1087-91.

46. Singh GB, Srimal RC, Dhawan BN. Pharmacological studies on 3-[gamma-(p-fluorobenzoyl)propyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1-(H)-pyrazino [1,2-a] quinoline hydrochloride (compound 69/183). Part III: Assessment of tranquillising activity. *Arzneimittelforschung* 1978; 28(8):1403-6.

47. Singh GB, Srimal RC, Dhawan BN. Pharmacological studies on 3-[gamma-(p-fluorobenzoyl)propyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1-(H)-pyrazino(1,2-a)quinoline hydrochloride (compound 69/183). Part IV: other CNS effects and acute toxicity. *Arzneimittelforschung* 1978; 28(9):1641-4.

48. Skolleborg KC, Gronbech JE, Grong K, Abyholm FE, Lekven J. Distribution of cardiac output during pentobarbital

versus midazolam/fentanyl/fluanisone anaesthesia in the rat. *Lab Anim* 1990; 24(3):221-7.

49. Srimal RC, Mason DF, Dhawan BN. Pharmacological studies on 3-[gamma-(p-fluorobenzoyl)propyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1 (H)-pyrazino(1,2-a) quinoline hydrochloride (compound 69/183). Part II: Effect on cardiac dynamics. *Arzneimittelforschung* 1978; 28(7):1092-5.

50. Stegmann GF, Hofmeyr M, Olivier A, Lane E, Volkmann DH. Rectal prolapse associated with a healed pelvic fracture in a pregnant free-ranging African black rhinoceros (*Diceros bicornis*). Part I: anaesthesia. *J S Afr Vet Assoc* 2001 Dec; 72(4):239-41.

51. Su TP. HR 375: a potential antipsychotic drug that interacts with dopamine D2 receptors and sigma-receptors in the brain. *Neurosci Lett* 1986 Nov 11; 71(2):224-8.

52. Syvalahti EK, Taiminen T, Saarijarvi S, Lehto H, Niemi H, Ahola V, Dahl ML, Salokangas RK. Citalopram causes no significant alterations in plasma neuroleptic levels in schizophrenic patients. *J Int Med Res* 1997; 25(1):24-32.

53. Taylor DP, Schlemmer Jr RF: Sigma "antagonists"-potential antipsychotics? *Novel Antipsychotic Drugs: 189-201*, 1992. Raven Press Ltd, New York.

54. Vanecek SA, Essman WD, Taylor DP, Woods JH. Discriminative stimulus characteristics of BMY 14802 in the pigeon. *J Pharmacol Exp Ther* 1998 Jan; 284(1):1-9.

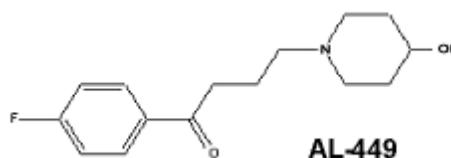
55. Villa JL, Pasini W. year of experimentation with haloanisone, MD 2028, in geronto-psychiatry. *Praxis* 1966; 55(2):46-9.

56. WHO. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Forty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 855:1-59, 1995.

57. WHO. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Fiftieth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 888:i-vii, 1-95, 1999.

C) Butirofenonas 4-Piperidil-Piperidínicas & Piperidínicas Outras

AL-449



4'-fluoro-4-(p-hidroxipiperidino)butirofenona.
 FM: C₁₆H₂₁F-N-O₂
 DD: 500 a 1000mg. (63, 183)

Constitui uma butirofenona com molécula muito curta e básica, ao contrário dos demais representantes deste grupo com utilidade como antipsicóticos, com exceção da melperona,

da qual aliás, difere estruturalmente apenas pela substituição de um dos átomos de hidrogênio por uma hidroxila no grupo metila terminal ligado ao anel piperidínico.

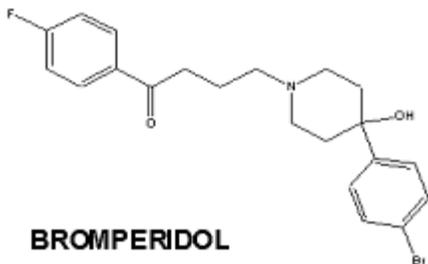
As únicas referências na literatura são ensaios clínicos abertos dos anos 60 (63, 183). Apesar de registrarem alguns resultados promissores em esquizofrênicos crônicos, mencionam doses surpreendentemente altas para uma butirofenona, entre 500 a 1000mg/dia, fato que pode estar ligado a baixa lipofilicidade do composto e conseqüente baixa penetração do sistema nervoso central. Como se sabe, com poucas exceções de potência intermediária (lempersona, melperona, moperona), as butirofenonas são, em geral, antipsicóticos de alta potência, o que permite seu uso em doses muito pequenas (até cerca de 100 vezes menores às da clorpromazina).

Não há notícias de desenvolvimento posterior da substância. Sua patente está registrada em nome da empresa *Bristol* norte-americana.

Não disponível comercialmente.

BROMPERIDOL

(BROMOPERIDOL)



BROMPERIDOL

4-(4-(4-Bromofenil)-4-hidroxi-piperidino)-4'-fluorobutirofenona ou:

4-(4-(p-Bromofenil)-4-hidroxi-piperidinol)-4'-fluorobutirofenona ou:

1-Butanona, 4-(4-(4-bromofenil)-4-hidróxi-1-piperidinil)-1-(4-fluorofenil)- ou:

Butirofenona, 4-(4-(p-bromofenil)-4-hidroxi-piperidino)-4'-fluoro-ou:

4-(4-(4-Bromofenil)-4-hidróxi-1-piperidinil)-1-(4-fluorofenil)-- 1-butanona ou:

(R 11333; R 46541, decanoato)

(C-C 2489/21)(BRN 152256).

(CAS RN 10457-90-6)

FM: C₂₁-H₂₃-Br-F-N-O₂

DD: 5 a 35mg.

Dépôt (decanoato): 75 a 225mg/mês IM.

Níveis Terapêuticos (VO): 8.2 ± 4.7ng/ml (205).

Uma das últimas butirofenonas desenvolvidas pelo grupo original de *Janssen*. Sintetizada em abril de 1966, somente seria introduzida formalmente para emprego clínico em 1981. Entretanto datam de 1978 ensaios preliminares nos Estados Unidos (66). Na década de 80, entre os primeiros estudos clínicos mundiais, figuram estudos sul-americanos em Buenos Aires (15, 53). Atualmente, embora conhecido nos Estados Unidos e empregado na Europa, é apenas em grande escala utilizado no Japão, país onde, no ano de 1993, figurava como o 4º antipsicótico mais prescrito, perfazendo 18.7% do total de prescrições (haloperidol com 53.2% em 1º; levomepromazina com 48.7% em 2º, clorpromazina com 24.8% em 3º; e zotepina com 18.3% em 5º) (204).

É um neuroléptico de alta potência (forte ação de bloqueio D₂ com fraca ação em D₁), eficaz nos sintomas positivos, início rápido de ação, com meia-vida de 24 a 36h que permite administração em dose única diária. Sua ação adrenolítica pode ser considerada desprezível. Foi-lhe atribuída uma suposta atividade ativadora, mas não se pode afastar a possibilidade de ser apenas a ausência de efeitos sedativos na presença de rápido alívio dos sintomas positivos. De qualquer forma as melhoras observadas nos escores globais e escores dos cinco subgrupos sintomatológicos da *BPRS* no ensaio aberto recém publicado de *Yasui-Furukori* e colaboradores, com 30 esquizofrênicos agudos, aleatoriamente alocados em 3 grupos de doses fixas de 6, 12 e 18mg/dia, foram respectivamente de 59.8 ± 29.2% (escore total), 64.6 ± 37.5% (sintomas positivos), 73.3 ± 33.7% (excitação), 80.2 ± 45.5% (sintomas cognitivos), 43.1 ± 46.5% (sintomas negativos) e 49.6 ± 46.8% (dimensão ansiedade-depressão). Neste estudo a mensuração das taxas de prolactina e concentrações plasmáticas de bromperidol tiveram uma correlação e poder de previsão desprezíveis em relação à melhora sintomatológica final, ao contrário da intensidade de melhoras iniciais nas dimensões “sintomas positivos” e “ansiedade-depressão” (205). A elevação da prolactina pelo bromperidol, aliás, se mostra dose-dependente e menos acentuada que a do haloperidol, segundo um outro estudo (17). Boa parte da literatura sobre esta substância é de origem japonesa, tratando essencialmente de seu metabolismo e interações medicamentosas (138, 178). Foi confirmado que tanto a substância original quanto sua forma reduzida são amplamente metabolizadas pela *CYP 3A4*, do mesmo modo que o haloperidol de quem é estruturalmente muito próxima (199). Não forma

metabólitos ativos. Tem seus níveis plasmáticos aumentados pela levomepromazina porém não pela tioridazina (186), antiparkinsonianos trihexifenidil e biperideno (142), nem pelo antidepressivo desipramina (185), mas, sendo, ao contrário, reduzidos pela carbamazepina (141), reconhecidamente um potente indutor das enzimas hepáticas. Como demonstração de sua boa tolerabilidade metabólica, o bromperidol já foi empregado no *Delirium Tremens* com sucesso (167).

A preparação *dépôt* (bromperidol decanoato, ampolas com 50mg para aplicações de 4 em 4 semanas) já foi empregada na América Latina, Itália e na Inglaterra em esquizofrênicos residuais com tolerabilidade e eficácia satisfatórias (106, 176, 182) e equiparáveis às do decanoato de flufenazina (116). Apenas uma curiosidade: o nome comercial pelo qual é mais conhecida, IMPROMEN[®], seria originário da expressão inglesa "Improve man."

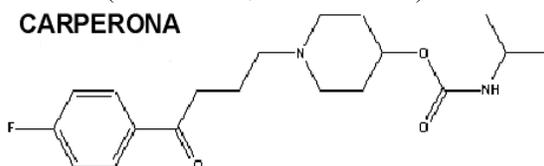
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

AZUREN[®] (nome provisório para alguns países); BRIDEL[®]; BROMIDOL[®] (Janssen Cilag, Dinamarca) - comps. 5mg; BROMIDOL DÉPÔT[®] (Janssen Cilag, Dinamarca) - amps. 50mg/ml (já retirado); ERODIUM[®]; IMPROMEN[®] (Janssen Cilag, Holanda) - comps. 1mg, 5mg, 10mg; IMPROMEN[®] (Janssen Cilag, Bélgica) - comps. 5mg, gts. 2mg/ml; IMPROMEN[®] (Janssen Cilag, Alemanha) - comps. 5mg - gts. 2mg/ml; IMPROMEN[®] (Japão); IMPROMEN[®] (Formenti, Itália) - comps. 5mg, gts. 1%; IMPROMEN DECANOAS[®] (Janssen Cilag, Holanda) - amps. 50mg/ml; IMPROMEN DECANOAS[®] (Janssen Cilag, Bélgica) - amps. 50mg/ml; LUNAPRON[®]; PRINDIL[®]; ROPEL[®]; TESOPREL[®] (Thiemann, Alemanha) - comps. 5mg - gts. 2mg/ml.

CARPERONA

(CARPERON, CARPERONE)



Ácido isopropilcarbâmico éster com 4'-fluoro-4-(4-hidroxipiperidino) butirofenona ou: 1-(3-(4-Fluorobenzoil)propil)-4-piperidil N-isopropilcarbamato ou:

Ácido carbâmico (1-Metiletil), 1-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-4-piperidinil éster ou: 1-[3-(p-fluorbenzil)propil]-4-piperidil-isopropilcarbamato ou:

Ácido carbâmico, isopropil-, 1-(3-(p-fluorobenzoil)propil)piperid-4-il éster ou: (AL 1021)

(CAS RN 20977-50-8)

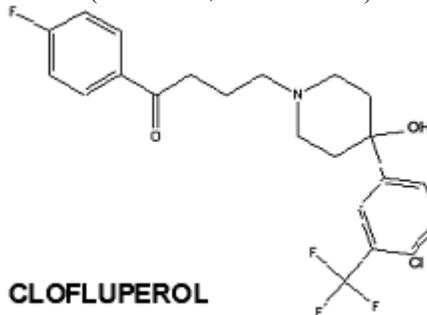
FM: C₁₉-H₂₇-F-N₂-O₃

Figura no banco de dados *stofflist-Lizenznehmer* como neuroléptico e derivado butirofenônico. Estruturalmente é um composto piperidilpropilcarbamato, mas pode ser considerado um derivado 4-piperidilpiperidínico com o segundo anel piperidínico aberto. Foi introduzido no final da década de 60 (62, 76) e logo ensaiado -doses de 200 a 300mg/dia, com pouca propensão a extrapiramidalismo, mas com hipotensão e ganho de peso- tanto em esquizofrênicos crônicos (11, 184) quanto agudos (68, 69).

Não disponível comercialmente.

CLOFLUPEROL

(SEPEROL, SEPERIDOL)



CLOFLUPEROL

4-[4-[p-cloro-m-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxipiperidino]-4'-fluorobutirofenona .HCl ou: 4-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-hidróxi-1-piperidinil)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona (R 9298)

(CAS RNs 10457-91-7 (base); 17230-87-4 (monocloridrato))

DD: 3 a 30mg (108)

FM: C₂₂-H₂₂-Cl-F₄-N-O₂

Estruturalmente é uma butirofenona que reúne em sua molécula, simultaneamente, as substituições distintivas do haloperidol (átomo de cloro) e trifluperidol (grupo trifluormetil).

Introduzido no final da década de 60 por Bobon e colaboradores, o mesmo grupo responsável pela introdução clínica do

haloperidol, como um novo neuroléptico com ação prolongada (48 horas) (21).

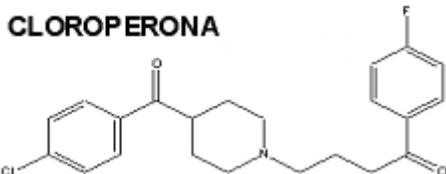
Além deste e do artigo do próprio *Janssen* tratando dos aspectos farmacocinéticos de sua distribuição e de outras butirofenonas (93), grande parte das escassas citações na literatura vem de artigos japoneses com experimentação animal, como os de *Aimoto* e colaboradores dos anos de 1979 a 1981, tratando de efeitos neuroendócrinos nas ações sobre o eixo hipofisário-adrenocortical (01, 02, 03, 04, 05).

Há também um artigo de *Chiou* de 1984 sobre a redução da pressão intraocular observada com algumas butirofenonas, inclusive clofluperol, (34).

Não disponível comercialmente.

CLOROPERONA

(CLOROPERON, CLOROPERONE)



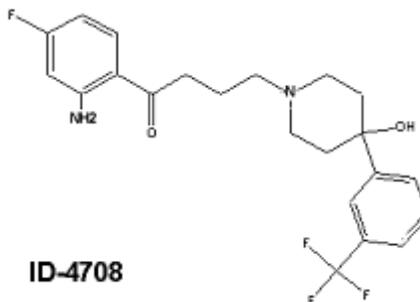
1-Butanona, 4-(4-(4-clorobenzoil)-1-piperidinil)-1-(4-fluorofenil)- ou:
4-(4-(p-clorobenzoil)piperidino)-4'-fluorobutirofenona ou:
4-[4-(p-clorobenzoil)piperidino]-4'-fluorobutirofenona .HCl ou:
(AHR 6134) (A.H. Robins) (USA); (RMI 9901) (Richardson-Merrell) (Itália)
(CAS RNs 61764-61-2; 55695-56-2 (cloridrato))
FM: $C_{22}H_{23}ClFNO_2$
DD: 1 a 10mg (108).

Foi introduzido como um neuroléptico com propriedades ansiolíticas no final da década de 70 (50, 56), mas os estudos clínicos não passariam de fases preliminares, não havendo registro de desenvolvimento posterior. Teria demonstrado algumas características metabólicas distintas entre as butirofenonas (61).

Não disponível comercialmente.

ID-4708

(ID 4708)



ID-4708

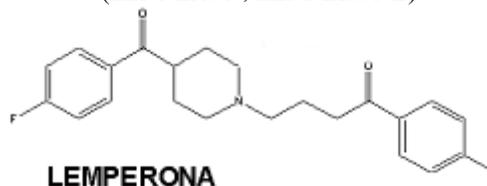
2'-amino-4'-fluoro-4-[4-(m-trifluorometil)fenil]-4-hidroxipiperidino)butirofenona ou:
1-(2-Amino-4-fluorofenil)-4-(4-hidróxi-4-(3-(trifluorometil)fe-nil)-1-piperidinil)-1-butanona, monoclóridrato ou:
1-Butanona, 1-(2-amino-4-fluorofenil)-4-(4-hidróxi-4-(3-(trifluorometil)fe-nil)-1-piperidinil)- ou:
1-(3-(2-Amino-4-fluorobenzoil)propil)-4-hidróxi-4-(3-trifluoromet-ilfenil)piperidina.
(CAS RN 42048-72-6)
FM: $C_{22}H_{24}F_4N_2O_2$

Introduzido em 1974 por pesquisadores da empresa farmacêutica japonesa *Sumitomo* como um potencial novo antipsicótico. É um derivado amino-substituído do trifluperidol com o grupamento amina modificando de forma inédita, entre antipsicóticos butirofenônicos, o grupo *p*-fluorbutirofenona. Apesar do relato de propriedades neurolépticas em estudos preliminares (85, 86, 87) e de constar ainda hoje do banco de dados *ChemID Plus* (32) como um antipsicótico (neuroléptico butirofenônico), não há notícias de desenvolvimento posterior com ensaios clínicos nem uma faixa de doses terapêuticas. Sua patente é detida pela *Sumitomo*.

Não disponível comercialmente.

LEMPERONA

(LEMPERON, LEMPERONE)



LEMPERONA

1-Butanona, 4-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)-1-(4-fluorofenil)- ou:

4-(4-(4-Fluorobenzoil)-1-piperidinil)-1-(4-fluorofenil)-1-butano- na ou:

4'-Fluoro-4-(4-(p-fluorobenzoil)piperidino)butirofenona ou:

(AHR 2277) (BRN 1554429)

(CAS RN 24678-13-5)

FM: C₂₂-H₂₃-F₂-N-O₂

DD: 30 a 60mg (111); 30 a 90mg (202); 80 a 120mg (108).

Introduzido no ano de 1971 como novo agente psicotrópico (82), foi gradualmente sendo identificado como um neuroléptico com potência intermediária, moderadamente sedativo e com poucos efeitos autonômicos (82, 124, 133, 164, 175, 203), neuroendócrinos (04) e motores (49).

Foi inicialmente ensaiado no Brasil como antipsicótico em pacientes esquizofrênicos por *J Caruso Madalena* e seus colaboradores (112, 113) e *Correa & Bastos* (43). Como aconteceu com outros neurolépticos, inclusive butirofenônicos, a literatura registra seu emprego, em doses menores, como tranqüilizante. Foi muito utilizado na tranqüilização de animais (1 a 1.4mg/k, IM) (39, 164) com fins de experimentação laboratorial em pesquisa básica, além de procedimentos clínico-cirúrgicos da medicina veterinária.

Por via endovenosa e em doses altas, parece determinar importante hipotensão e taquicardia.

Do mesmo modo que o haloperidol, espiperona, moperona e trifluoperidol, teria também potencial aplicação terapêutica no glaucoma, por apresentar ação hipotensora intraocular que, embora mais fraca que a do haloperidol, seria ainda superior à do timolol (34, 35).

Nos anos 70, como muitos outros antipsicóticos chegou a ser ensaiado em quadros ansiosos não-psicóticos (55) mas não despertou o interesse da indústria farmacêutica para desenvolvimento em escala comercial para uso humano.

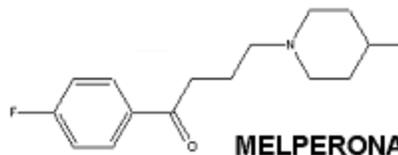
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

ELANOL[®], ELANONE[®] (A. H. Robins, USA)

MELPERONA

(FLUBUPERONE, MELPERON, MELPERONE, METHYLPERON, METHYLPERONE)



4'-fluor-4-(4-metil-piperidino)-butirofenona ou:

4'-fluoro-4-(p-metilpiperidino) butirofenona ou:

Butirofenona, 4'-fluoro-4-(4-metilpiperidino)-, cloridrato ou:

1-Butanona, 1-(4-fluorofenil)-4-(4-metil-1-piperidinil)-, cloridrato ou:

4'-Fluoro-4-(4-metilpiperidino)butirofenona cloridrato ou:

gama-(4-Metilpiperidino)-p-fluorobutirofenona cloridrato.

(FG 5111)

(CAS RNs 1622-79-3; 3575-80-2).

FM: C₁₆-H₂₂-F-N-O ou C₁₆-H₂₂-F-N-O.Cl-H

DD: 75 a 200mg (16); 10 a 300mg (37); 15 a 800mg (98); 50 a 400mg (108).

É uma butirofenona relativamente recente, introduzida na segunda metade da década de 70 (101). Antipsicótico atípico para a maioria (38, 121), típico com potência intermediária a baixa para outros, embora tenha demonstrado brandas propriedades de antagonismo D₂. Comprovou-se, com animais de experimentação, que seu uso prolongado ao contrário do observado com o haloperidol, não determina aumento dos movimentos orais ("vacuous chewing movements"), usados como modelo animal da *Discinesia Tardia* em humanos (78). A boa tolerabilidade extrapiramidal seria suplantada, porém, pela da clozapina nos macacos *Cebus*, um primata com reações muito semelhantes às do homem neste aspecto (145). Um padrão típico de efeitos distônicos com faixa de doses antipsicóticas também foi registrado por *Casey* em seu estudo com primatas não-humanos (30). Mas, exatamente por seu pequeno efeito sedativo e baixo potencial para efeitos adversos motores, inferior ao do haloperidol, foi proposto como um substituto para quadros ansiosos e confusionais de pacientes geriátricos.

Seja como for, indubitavelmente, é um antipsicótico com perfil muito interessante e que figura no mínimo, seguramente, entre os precursores dos atípicos, ao lado de outras butirofenonas com forte bloqueio serotoninérgico como a pipamperona e a piremperona.

Desde o início foi considerado antipsicótico sedativo, porém, com poucos efeitos autonômicos, o que o distinguiria das fenotiazinas de baixa potência. De fato, hoje se sabe, tem maior intensidade de ação como antagonista $5Ht_2$ do que D_2 , satisfazendo assim o principal critério farmacodinâmico de atipicidade (119). Só perde para a clozapina, entre numerosos outros antipsicóticos licenciados, na intensidade do bloqueio D_4 (108).

Seeman & Tallerico puderam verificar que a melperona estava entre antipsicóticos que se ligam de modo débil, facilmente deslocável aos receptores D_2 no *striatum* (171) muito embora com taxas cerebrais de ocupação D_2 superiores a 70% (202), como a clozapina e alguns dos atípicos com baixo perfil de efeitos extrapiramidais. Um menor bloqueio D_2 estriatal também foi registrado, além de clozapina e melperona, para quetiapina, olanzapina, sulpirida, remoxiprida, molindona, perlapina e sertindol. Estes autores também reuniram evidências de que estas propriedades seriam adicionalmente compartilhadas por tenilapina, fluperlapina, além do potencial antipsicótico atípico *FG-5803* (*monocloridrato de N-ciclohexil-4-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-1-piperazinocarboxamida*), em oposição a outros antipsicóticos como trifluperazina, clorpromazina, racloprida, haloperidol, flufenazina e risperidona, que dificilmente eram deslocados de seus sítios de ligação (170, 171). Verificou-se também que a administração crônica da melperona, amperozida e clozapina, inteiramente ao contrário do haloperidol, aumentam a dopamina extracelular e a liberação de dopamina induzida pela *D*-anfetamina em nível estriatal (89).

Como a clozapina e a maioria dos atípicos, a melperona também demonstrou afinidade por receptores serotoninérgicos $5Ht_2$ (13, 57, 115, 119, 134), mas sem nenhuma afinidade pelos subtipos $5Ht_{1A}$ (114), $5Ht_{1C}$ (158) e $5Ht_6$ e $5Ht_7$ (159). Foi também inferior à clozapina na afinidade pelos dopaminérgicos D_4 (102, 160). Aliás, ao bloqueio deste último subtipo de receptor dopaminérgico chegou a ser atribuída importante função no perfil de atipicidade da clozapina e alguns atípicos como a risperidona, olanzapina, zotepina e tiosperona o que vem sendo refutado pela constatação de sua ocorrência em nível alto entre antipsicóticos típicos como clorpromazina, trifluperazina, flufenazina, loxapina, mesoridazina e tioridazina além da ausência em outros antipsicóticos, indubitavelmente atípicos como quetiapina, fluperlapina e tenilapina. Do mesmo modo andou

sendo sugerida recentemente importância à ação de agonismo inverso em $5Ht_{2C}$ como uma característica diferencial dos atípicos, propriedade aliás compartilhada pela melperona, mas que logo se verificaria ocorrer com vários antipsicóticos típicos assim como se mostrava ausente em antipsicóticos reconhecidamente atípicos (154).

A melperona não demonstrou afinidade relevante por receptores muscarínicos como se observa com clozapina e tioridazina (22). Na experimentação animal com cães, revelou atividade de bloqueio alfaadrenérgico (148).

Teria mais efeitos sedativos do que cataleptogênicos. No rato, inibe a hipercinesia determinada pela apomorfina de modo parcial e dose-dependente de modo semelhante à clorpromazina e a tioridazina e diferente do antagonismo completo determinado pela perfenazina com doses mais altas (104).

Também distingue-se do tiotixeno, pela elevação dos níveis de ácido homovanílico no líquido mais moderada e com tendência a se reduzir pelo gradual desenvolvimento de tolerância, como pode ser demonstrado em pacientes psicóticos do sexo feminino (19). Compartilha com a clozapina elevação apenas transitória das taxas de prolactina, após um agudo aumento da ação dos neurônios dopaminérgicos da via túbero-infundibular e a elevação nas concentrações séricas de corticosterona (74, 75, 120, 121). Em ratos, a melperona é cerca de 10 vezes menos potente que o tiotixeno na elevação das taxas de prolactina e cerca de 5 vezes menos potente e com ação menos duradoura na elevação das concentrações de ácido homovanílico e diidróxi-fenilacético (indicadores do metabolismo dopaminérgico) mas, ao contrário do tiotixeno (sem ação), eleva as concentrações do 3-metóxi-4-hidróxi-feniletileno glicol (metabolismo noradrenérgico) e, como este, não teria ação sobre as concentrações de ácido hidróxi-indolacético (metabolismo serotoninérgico). Nesta mesma pesquisa verificou-se que dos dois principais metabólitos da melperona, apenas um era farmacologicamente ativo, na mesma direção, embora com menor intensidade que a droga-mãe (201).

É bem absorvida por via oral, não sofrendo influência da ingestão de alimentos sobre sua biodisponibilidade (118). Após dose única, tem meia-vida de cerca de 3 horas que, com doses repetidas, pode chegar, no máximo, a 8 horas (108).

Na dose de $1\text{mg}/\text{k}$ em animais de experimentação (ratos), seu perfil de efeitos comportamentais se aproxima muito da

tioridazina e da clorpromazina mas com duração de ação bem menor, em torno de 4 horas (101). Este perfil não permite o emprego da melperona em dose única diária, como a maioria dos antipsicóticos.

Pela via intramuscular tem meia-vida de até 6 horas alcançando biodisponibilidade de 60% pela via endovenosa.

Nas doses acima de 100mg sua farmacocinética perde linearidade, provavelmente por saturação do sistema hepático de eliminação (25, 130).

Em estudo duplo-cego com mulheres psicóticas foi tão eficaz quanto o tiotixeno, com menos efeitos adversos extrapiramidais (20), assim como superior em eficácia ao placebo nas mesmas condições (81). Um relato clínico muito interessante, proveniente da Turquia, dá conta do absoluto sucesso de seu emprego em uma paciente com quadro delirante orgânico associado à hiperprolactinemia não-medicamentosa, e que tivera sua condição endocrinológica agravada com antipsicóticos convencionais mas que, por outro lado, piorava seus sintomas psicóticos quando se recorria à bromocriptina (179). Em pacientes com *Demência*, em ensaio aberto, foi eficaz na redução de agitação, irritabilidade, ansiedade e insociabilidade e o único efeito adverso observado foi a sedação (58) e em estudo duplo-cego multicêntrico randomizado, comparativo com a tiaprida, foi tão eficaz quanto esta nestes pacientes com uma tolerabilidade ligeiramente melhor (79). Em pacientes psicogerítricos num estudo duplo-cego comparativo com zuclopentixol (4mg), em doses iniciais de 75mg, com duração de 4 semanas, a melperona demonstrou eficácia equivalente no controle da inquietude e agressividade, com tolerabilidade muito boa de ambas as substâncias (137). Em longo seguimento clínico, eletrocardiográfico, oftalmológico e laboratorial, de 37 pacientes psiquiátricos e psicogerítricos dos dois sexos, na faixa etária de 33 a 97 anos, com uso diário da melperona entre 15 a 800mg, por períodos de 1 a 15 anos, Kirgekaard e colegas não foram capazes de identificar efeitos adversos de magnitude atribuíveis ao medicamento (98). Cinco anos depois, novo levantamento desta casuística, então aumentada para 50 casos e com a média de idade de 81 anos, através da mesma sistemática, confirmou sua boa tolerabilidade a longo prazo (37).

Uma curiosa indicação psiquiátrica adicional foi recentemente revelada na *Síndrome de Charles Bonnet* (pseudo-alucinações visuais em deficientes visuais, freqüentemente idosos)

(12). Também se mostrou eficaz e bem tolerada, na psicose iatrogênica induzida pela medicação dopaminérgica em pacientes com *Doença de Parkinson* (09).

Em estudo duplo-cego, realizado na Suécia, comparativo com o tiotixeno (30mg/dia) com 30 pacientes esquizofrênicas, a melperona (300mg/dia) revelou-se um antipsicótico tão eficaz quanto aquele, com menos efeitos extrapiramidais e menor elevação das taxas de prolactina (17).

Já demonstrou possuir propriedades ansiolíticas em voluntários saudáveis na faixa de 50mg, equivalentes a doses de 10mg de diazepam e 50mg de clorpromazina (129). Em estudo duplo-cego controlado com placebo, em pacientes ambulatoriais não-psicóticos, foi ainda eficaz em faixas menores de 10 e 25mg, com muito boa tolerabilidade, sem hipotensão significativa, tendo sido sugerido como uma verdadeira alternativa aos benzodiazepínicos (153) com a vantagem de não envolver risco de farmacodependência. Também mostrou-se mais eficaz que o diazepam como medicação ansiolítica no pré-operatório de catarata em pacientes geriátricos, embora com maior tendência à hipotensão (139).

Em estudos duplo-cegos, controlados por placebo, demonstrou utilidade no tratamento de alcoólatras com ação sobre insônia, ansiedade, depressão, ideação paranóide, labilidade emocional, mas com eficácia controversa sobre o desejo pela bebida (28, 29). Por outro lado, no estudo de Borg e colaboradores com alcoólatras em abstinência, esteve associada, porém, a uma incidência maior de convulsões que o oxazepam ou o amobarbital (24).

A melperona está classificada no banco de dados *ChemID* (32) como agente antiarrítmico, além de antipsicótico, propriedades também partilhadas por um outro antipsicótico recente, a amperozida, uma difenilbutilpiperazina (83). Embora inativo na arritmia cardíaca induzida pela aconitina, antagoniza, em doses de 1 a 5mg/k, a arritmia induzida pela adrenalina de modo até mais intenso do que a clorpromazina, o propranolol e a quinidina, devendo ser classificado como agente antiarrítmico com propriedades classes I e III de acordo com a classificação de *Vaughan Williams* (90, 125, 126, 146, 149, 151, 155). Já demonstrou utilidade na taquicardia ventricular do infarto agudo do miocárdio em ensaio duplo-cego controlado com placebo (128) e na falência ventricular esquerda experimental em cães (177). Foi recentemente confirmada sua ação antiarrítmica em seres humanos com taquicardia ventricular sintomática,

mas seu aproveitamento foi desaconselhado pela ocorrência de efeitos adversos, principalmente neurológicos, em mais de 70% deste subgrupo de pacientes (88, 95). Por suas propriedades de antagonismo pós-sináptico seletivo alfadrenérgico (147) com ação vasodilatadora (148), deve-se também ter em conta uma possível interação farmacodinâmica com betabloqueadores que, previamente administrados, acentuariam alguns de seus efeitos, com o aumento da refratariedade ventricular e sobretudo atrial (150).

Embora amplamente disponibilizada na Europa, nunca foi lançada comercialmente, nem mesmo ensaiada clinicamente nas Américas. Provavelmente, razões puramente mercadológicas, com maior interesse da indústria na risperidona, explicam a falta de um adequado desenvolvimento clínico-farmacêutico.

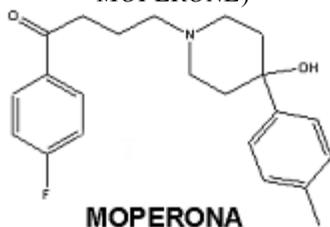
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

BURONIL® (Lundbeck, Dinamarca, Finlândia, Noruega, Suécia) - comps. 25mg, 50mg-amps;
 BUNIL® (Lundbeck, Portugal); BURONON® (Knoll, TK) - comps. 25mg, 100mg;
 EUNERPAN® (Knoll, Alemanha) - comps. 10mg, 25mg, 50mg, 100mg; GEMERIL® (Medipolar, Finlândia) - comps. 25mg, 50mg – mixt;
 HARMOSIN® (Hormosan, Alemanha) - comps. 25mg, 100mg; MEL-PUREN® (Isis-Puren, Alemanha) - comps. 25mg, 100mg;
 MELNEURIN® (Hexal/Neuro Hexal, Alemanha) comps. 25mg, 100mg; MELPAX® (Orion, Finlândia) mesma apresentação do BURONIL®;
 MELPEROMERCK® (Merck dura, Alemanha) - comps. 25mg, 100mg; NEURIL® (Schoeller Pharma, A) - comps. 25mg, 10mg.

MOPERONA

(METILPERIDOL, METHYLPERIDOL, MOPERONE)



4'-Fluor-4-(4-(4-metilfenil)-4-hidróxi-1-piperidil)-butirofenona ou:

4'-Fluoro-4-(4-hidróxi-4-p-tolilpiperidino)butirofenona ou:

1-Butanona, 1-(4-fluorofenil)-4-(4-hidróxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidil)-, cloridrato ou:

Butirofenona, 4'-fluoro-4-(4-hidróxi-4-p-tolilpiperidino)-, cloridrato ou:

1-(3-(p-Fluorobenzoil)propil)-4-hidróxi-4-(p-tolil)piperidinium cloreto ou:

4-(p-Tolil)-1-(3'-(p-fluorobenzoil)propil)-piperidol-(4) cloridrato ou:

4'-Fluoro-4-[4-hidróxi-4-(p-tolil)piperidino]butirofenona ou:

(R 1658) (NSC 170974).

(CAS RNs 1050-79-9, base; 3871-82-7, cloridrato)

FM: C₂₂-H₂₆-F-N-O₂, base; C₂₂-H₂₆-F-N-O₂.Cl-H, cloridrato.

DD: Iniciar com 10 a 30mg (16); 15-60 a 300mg (108).

Sintetizado em fevereiro de 1958, no mesmo mês do haloperidol mas, ao contrário deste, custou a ser introduzido, o que só foi feito no ano de 1963. Estruturalmente é muito semelhante ao haloperidol e ao bromperidol, diferindo destes apenas pela falta do átomo de halogênio na extremidade oposta ao radical *p*-fluorbutirofenona (cloro na molécula haloperidol e bromo na do bromperidol). Foi bastante ensaiado nos anos sessenta e início dos setenta, em países da Europa Oriental (187, 195), na Itália (123, 196), países ibéricos (105), e Escandinávia, em pacientes esquizofrênicos, alcoólatras e dementes senis (70, 84, 100, 107, 152, 156, 197). Na mesma época também foi experimentado na Oceania (97). Uma apresentação oral (cloridrato) de liberação prolongada chegou a ser testada na Alemanha com bons resultados em termos de eficácia e segurança (109).

Tem padrão de efeitos adversos muito semelhante ao do haloperidol (por bloqueio dopaminérgico estriatal) mas com maior potência na ação de bloqueio alfadrenérgico central (embora ainda muito menor que outros antipsicóticos como a clozapamina, a carpipramina, a perfenazina, a flufenazina, o flupentixol e a propericiazina), propriedade esta que pode significar efeito antidepressivo ou ativador maior que o do haloperidol (189). Como outros antipsicóticos butirofenônicos, atua no eixo hipófise/supra-renal elevando as taxas de corticosterona, situando-se nesta ação entre o haloperidol, clofuperol e triperidol (os mais potentes) e a floropipamida (o menos potente) (04).

À semelhança de outros antagonistas dopaminérgicos sem ação anticolinérgica (entre as butirofenonas nomeadamente, a espiperona, o

trifluoperidol e a lempersona), revelou potencial utilidade no glaucoma por reduzir a pressão intraocular sem os efeitos adversos de drogas como a pilocarpina e o timolol (35, 36).

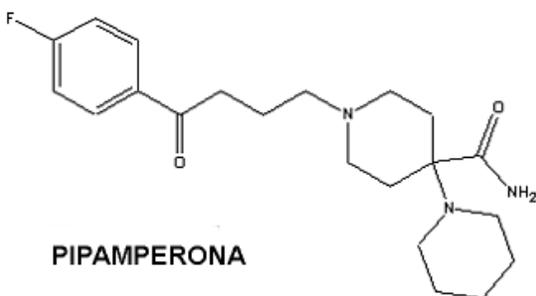
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

LUVATREN® (Cilag, antiga Checoslováquia) - comp. 5mg - comp. retard 20mg; (Alemanha) - comp 5mg, sol oral (gts) 5mg/ml; MELDOL®; SEDALIUM® (França) - comp. 5mg, (cloridrato).

PIPAMPERONA

(FLOROPIPAMIDE, PIPAMPERONE)



PIPAMPERONA

(1,4'-Bipiperidino)-4'-carboxamida, 1'-(3-(p-fluorobenzoil)propil)- ou:

(1,4'-Bipiperidino)-4'-carboxamida, 1'-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)- ou:

1'-[3-(p-fluorbenzil)propil]-[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida, dicloridrato

4'-Fluoro-4-(4-N-piperidino-4-carbamidopiperidino)butirofenona ou:

p-Fluoro-gama-(4-piperidino-4-carbamoilpiperidino)butirofenona ou:

Isonipacotamida, 1-(3-(p-fluorobenzoil)propil)-4-piperidino- ou:

(R 3345) (McN-JR-3345) (BRN 0496532)

(CAS RNs 1893-33-0, base; 2448-68-2, dicloridrato)

FM: C₂₁H₃₀F-N₃-O₂

DD: 120 a 360mg. (110) 20 a 120mg.

Sintetizado em janeiro de 1960 pela equipe de *Janssen* e colaboradores e introduzido no ano seguinte. Pode ser considerada butirofenona de primeira geração, derivada da 4-piperidilpiperidina ou benzoilpiperidina, como a piremperona (classificado como antipsicótico bicíclico no banco de dados do *Lundbeck Institute*) e a cetanserina (ou ketanserina, um antagonista serotoninérgico utilizado como medicamento anti-hipertensivo) (198). Os

primeiros ensaios no Brasil foram realizados no *Rio de Janeiro* por *J. Caruso Madalena* (110) ainda no ano de 1967, seguidos por diversos ensaios clínicos não só como antipsicótico, mas também, por seu pronunciado efeito sedativo, no manejo da insônia por *Othon Bastos*, *Sampaio* e *Alves Garcia* e colaboradores (10, 11, 64, 65, 162).

Tem o perfil clínico e farmacodinâmico de um atípico. Além de fraco bloqueador dopaminérgico D₂ (afinidade *in vitro* reduzida, da ordem da clozapina e da quetiapina e inferior à do sertindol e olanzapina, com afinidade diferencial por D₄ superior à da clozapina (168) é, ainda com maior potência, um bloqueador 5HT_{2A}, inclusive com propensão a determinar hipotermia como alguns antipsicóticos atípicos com acentuada ação de antagonismo serotoninérgico neste subtipo de receptor (52, 135, 169).

Também demonstrou afinidade *in vitro* por receptores serotoninérgicos 5HT_{2B} (198) e alfa₁-adrenérgicos, embora não tão intensa quanto o sertindol e a clozapina (168).

Clinicamente tem baixa propensão a reações extrapiramidais, ação benéfica em sintomas negativos como retraimento social e ação reguladora no ciclo sono/vigília (94, 192).

Pode ser considerado o precursor da risperidona, ocaperidona e demais antipsicóticos benzisoxazólicos (antagonistas serotoninodopaminérgicos) que viriam a ser desenvolvidos pela equipe de *Janssen* na década de 80.

Recente e amplo levantamento, conduzido por *Schillevoort* e colaboradores do Departamento de Farmacoepidemiologia e Farmacoterapia da Universidade de Utrecht, na Holanda, acerca da ocorrência de extrapiramidalismo em pacientes em uso de antipsicóticos típicos de alta e baixa potência e risperidona, mostrou um risco equivalente para risperidona, tioridazina e pipamperona (166).

Inicialmente foi ensaiado nas desordens caracterológicas do comportamento por *Fouks* e colaboradores, em *Paris* (59, 60) e com pacientes psiquiátricos por *Caruso Madalena* no *Rio de Janeiro* (110). A seguir, foi empregado na Europa em distúrbios do comportamento de deficientes mentais, mostrando-se superior ao placebo em doses de 80 a 160mg/dia, no curso de seis semanas (190) e de crianças, na faixa de 30/180mg/dia, durante 8 semanas com boa tolerabilidade (191). Em estudo multicêntrico europeu, do tipo ensaio aberto, não controlado, voltou a mostrar utilidade em distúrbios do comportamento associados ou não a deficiência mental (46). Esses estudos iniciais parecem ter

sido satisfatoriamente confirmados em continuação (80, 136).

Também foi ensaiado como indutor do sono em pacientes deprimidos, em estudo controlado com placebo, demonstrando inclusive, secundariamente, redução em escores em alguns itens da escala de *Hamilton* para depressão, em doses médias de 80mg/dia (07).

Substituiu com sucesso (eficiência e boa tolerabilidade) a associação de neurolépticos incisivos e medicação sedativa em esquizofrênicos com distúrbios dos impulsos e do comportamento, com as doses ótimas variando entre 160 e 320mg/dia e melhora mais acentuada nos pacientes com distúrbios do sono e agitação (181).

Assim como o droperidol e a tioridazina, já foi relacionada a distúrbios da repolarização miocárdica (“*Torsade de Pointes*”), mas apenas em caso de intoxicação (23).

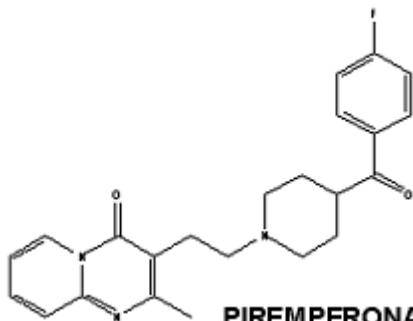
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

DIPIPERAL[®], DIPIPERON[®], DIPIPERON[®] (Alemanha) (Bélgica) (Holanda) (Suíça) (França) - dicloridrato de pipamperona, 40mg comp; 40mg/ml sol frs 195ml; 40mg/ml sol frs 30ml. PIPERONIL[®], PIPERONYL[®] (Holanda).

PIREMPERONA

(PIRENPERON, PIRENPERONE, PYRENEPYRON)



PIREMPERONA

3-[2-[4-(p-fluorobenzoil)piperidino]etil]-2-metil-4H-pirido[1, 2-a] pirimidin-4-ona ou: 4H-Pirido(1,2-a)pirimidin-4-ona, 3-(2-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)etil)-2-metil- ou: (R 47.465).

(CAS RN 75444-65-4)

FM: C₂₃-H₂₄-F-N₃-O₂

DD: 15 a 150mg. (108)

Repare-se que a cadeia alifática

em sua molécula possui apenas dois átomos de carbono e não três, como se verifica em todas as butirofenonas com ação antipsicótica nítida (bloqueio dopaminérgico central D₂).

No banco de dados do *Lundbeck Institute*, esta substância não figura entre as butirofenonas, sendo relacionada na ampla seção dos compostos antipsicóticos ao lado de compostos benzisoxazólicos, benzisotiazólicos e de outros grupos, como a risperidona, ziprasidona, iloperidona, ocaperidona, blonanserina, ritanserina, perospirona e outros. (108).

A própria cetanserina poderia ser considerada quimicamente uma butirofenona, não fosse a cadeia alifática com apenas dois átomos de carbono mas, comprovadamente, não possui ação antipsicótica.

Introduzida na década de 80 pela equipe de *Janssen* como um antagonista da substância psicotomimética ou alucinógena *LSD* (dietilamida do ácido lisérgico) (40, 42). Desde então tem figurado na literatura como um antagonista serotoninérgico, muito utilizado em experimentação animal, ao lado da pipamperona, cetanserina, metisergida e mianserina (71, 91) com seletividade para o subtipo de receptores 5H_{2A} (72).

Em função das predominantes propriedades antiserotoninérgicas, a piremperona foi ensaiada como um potencial tranqüilizante, em experimento aberto com doses de 15 a 60mg/dia, pioneiramente por *Ansseau* e colaboradores em 1983, mas só mostrou modestos resultados apesar da boa tolerabilidade (08).

No ano seguinte à sua introdução, *Colpaert & Janssen* reconheceriam capacidade de bloqueio *alfa*₁-adrenérgico (41).

Anteriormente, *Meltzer* e colaboradores já haviam demonstrado, com experimentos *in vitro* e *in vivo* em roedores que, ao contrário de outros antagonistas serotoninérgicos como a cetanserina, à qual estaria quimicamente relacionada, a administração de piremperona induzia acentuadamente a secreção de prolactina mesmo em pequenas doses, sendo adicionalmente capaz de antagonizar a ação inibidora da dopamina, propriedades características das substâncias com antagonismo D₂ túbero-infundibular e típica dos neurolépticos (122).

Pawlowski e colaboradores (144) puderam em seguida confirmar que a piremperona em doses mais altas (superiores a 0.1mg/kg de peso nos animais de experimentação) mostrava propriedades típicas de bloqueio dopaminérgico central dos neurolépticos como antagonismo da hipercinesia, da hipotermia e das estereotipias

ocasionadas pela administração de apomorfina e a hiperatividade motora e estereotipias induzidas pela d-anfetamina, por exemplo.

Do mesmo modo que outras butirofenonas e compostos relacionados com propriedades de bloqueio misto dopamino/serotoninérgico ($D_2/5HT_2$), como a pipamperona e a setoperona, por exemplo, -este último também classificado pela *Lundbeck* como antipsicótico bicíclico, embora desenvolvido na mesma série pela equipe de *Janssen* (31)- a grande contribuição da piremperona e todos os demais, parece ter sido a de reforçar a idéia que então já começava a se fazer nítida para os pesquisadores, da importância que uma ação antisserotoninérgica $5HT_2$ complementar ao bloqueio dopaminérgico D_2 poderia ter na atenuação dos efeitos adversos motores extrapiramidais e cognitivos dos antipsicóticos, além da obtenção de maior amplitude terapêutica, com ação adicional sobre os sintomas negativos e afetivos secundários, habitualmente refratários ou agravados pelos bloqueadores dopaminérgicos clássicos (31, 161).

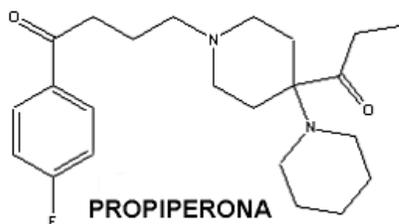
Por sua fraca ação de bloqueio dopaminérgico e duvidosa eficácia antipsicótica, foi preterida em função de novas substâncias propiciadas por esta linha de investigação.

Deste modo, a equipe de *Janssen* alcançaria nos anos 80 a síntese da risperidona, um antipsicótico considerado atípico ou semi-atípico, com acentuadas ações simultâneas de bloqueio D_2 (dose-dependentes) e $5HT_2$ (117, 192).

Não disponível comercialmente.

PROPIPERONA

(FLOROPIPETON, FLOROPIPETONE, PROPYPERON, PROPYPERONE)



1-(4-fluorfenil)-4-[4'-(1-oxopropil)[1, 4-bipiperin]-1-il]-1-butanona ou:
4'-fluor-4-(4-piperidino-4-propionilpiperidino)butirofenona ou:
1-Butanona, 1-(4-fluorfenil)-4-(4'-(1-oxopropil)(1,4'-bipiperidin)-1'-il)- (9CI) ou:

Butirofenona, 4'-fluor-4-(4-piperidino-4-propionilpiperidino)- ou:

(R 4082).

(CAS RN 3781-28-0)

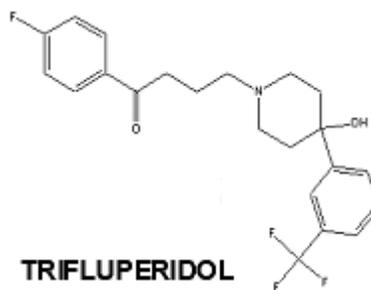
FM: $C_{23}H_{33}F-N_2-O_2$

É um composto butirofenônico sem maiores referências ou citações na literatura especializada. Desconhece-se experimentação como antipsicótico, embora como tal figure no banco de dados de psicotrópicos do *Instituto Lundbeck* (108).

Não disponível comercialmente no Brasil.

TRIFLUPERIDOL

(FLUMOPERONE, TRIPERIDOL)



4-[4-(m-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxipiperidino)-4'-fluoro butirofenona ou:
1-Butanona, 1-(4-fluorofenil)-4-(4-hidróxi-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1-p-iperidini)- ou:
Butirofenona, 4'-fluoro-4-(4-hidróxi-4-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)pip-eridino)- ou:
4'-Fluoro-4-(4-hidróxi-4-trifluorometilfenilpiperidino)butirof- enona ou:
4'-Fluoro-4-(4-hidróxi-4-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)pip- eridino)butirofenona ou:
4-Fluoro-4,4-idrossi-4-(m-trifluorometil-fenil)-piperidino-butir- ofenone [Itália] ou:
4'-Fluoro-4-(4-hidróxi-4-trifluorometilfenilpiperidino)butirof- enona cloridrato ou:
(R 2498)(P 459) (NSC 169875) (BRN 1556208) (McN-JR-2498).
(CAS RNs 749-13-3, base; 2062-77-3, cloridrato)
FM: $C_{22}H_{23}F_4N-O_2$, base; $C_{22}H_{23}F_4N-O_2.Cl-H$, cloridrato)
DD: 2,5 a 5mg VO (111); 1/2 a 3mg VO (108); 0,5 a 8mg VO (13, 16).

Sintetizado em março de 1959 e introduzido em 1961. É um antipsicótico praticamente sem ação sedativa mas até três vezes mais potente que o haloperidol (16), fato que o

torna eficaz mesmo em doses muito baixas nos tratamentos de manutenção (157). Tem padrões farmacocinético e de tolerabilidade semelhantes aos do haloperidol com a meia-vida de 15 a 20h (108) o que permite dose única diária.

Sua potência de bloqueio D_2 central pode ser comprovada diretamente, quando injeção intraestriatal no rato foi capaz de abolir as estereotipias determinadas por administração intraperitoneal prévia de atropina, provocando perda do equilíbrio colinérgico-dopaminérgico no *striatum* com surgimento da hiperatividade dopaminérgica relativa (47).

Foi relacionada por *Jalenques* (92), entre os “neurolépticos ativadores” (tiotixeno, flufenazina, trifluoperazina, pipotiazina, risperidona, pimozida, sulpirida e amisulprida) com potencial utilidade terapêutica nos sintomas negativos da *Esquizofrenia*. De fato, ao se comportar, *in vitro*, como bloqueador dopaminérgico estriatal pré-sináptico, adicionalmente a suas conhecidas ações pós-sinápticas, diferenciava-se da clorpromazina, completamente desprovida deste tipo de ação (48). Teria maior afinidade ainda que o próprio haloperidol pelos receptores sigma, com forte antagonismo nos receptores glutamatérgicos tipo *NMDA* (*N-metil-D-aspartato*) (44, 127, 172, 200).

Do mesmo modo que outros antipsicóticos butirofenônicos e fenotiazínicos, apresenta propriedades citotóxicas *in vitro*, com potencial utilidade na quimioterapia do câncer (51, 194).

Uma medida de sua acentuada tendência a efeitos motores extrapiramidais pode ser dada pelo fato de ter sido o antipsicótico mais freqüentemente associado ao uso de anticolinérgicos, segundo levantamento feito na província de *Roma*, Itália no período de 1986 a 1989 (180)

Logo após sua introdução, foi muito estudado no Brasil onde já em 1965 era ensaiado pioneiramente no *Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro* por *João Romildo Bueno* (26, 27) além de outras instituições nacionais (163, 193). A seguir viriam ensaios em países do leste europeu (45, 54, 99, 132), Itália (14, 67, 131, 143), Escandinávia (77), Alemanha (73, 103) e América do Norte (33). Ensaios clínicos japoneses surgiram na década seguinte (173).

Mais tarde, além da *Esquizofrenia*, a experimentação clínica foi estendida ao *Transtorno Obsessivo-Compulsivo* (114). No Brasil, no passado, foi comercializado com a denominação **TRIPERIDOL**[®] sendo

descontinuado pelo fabricante por razões de mercado. Nos países em que ainda está licenciado, costuma ser disponibilizado em solução com 1mg/ml (20 gotas) para uso oral e solução de 2.5mg/ml para uso parenteral, em ampolas de 1ml . Em função de sua potência e baixo poder de sedação, não se tornam recomendáveis aplicações por via endovenosa.

Há um caso na literatura em que esteve, possivelmente, relacionado à opacificação do cristalino (“*catarata*”); uma complicação vista com alguma freqüência com o uso prolongado de alguns fenotiazínicos, embora não costumeiramente com butirofenonas (140).

Não mais disponível comercialmente no Brasil.

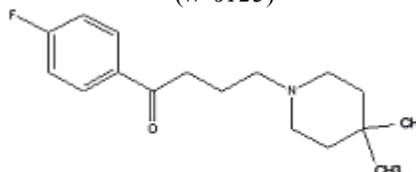
Antigo **TRIPERIDOL**[®] (*Johnson & Johnson*, BRASIL) - comp - $0,5\text{mg}$; sol oral 1mg/ml , frs 20ml ; sol inj $2,5\text{mg/ml}$, amp 1ml .

No Exterior:

PSICOPERIDOL[®] (*Lusofarmaco*) (Itália) - s-c comps. 1mg - sol. 0.2% ; **PSYCHOPERIDOL**[®] **TRIPERIDOL**[®] (*Janssen Cilag*, Bélgica, França, Alemanha) (*Lagap*, Reino Unido) - comps. $\frac{1}{2}\text{mg}$, 1mg ; **TRISEDIL**[®], **TRISEDYL** (*G. Richter*, Hungria) - comps. $\frac{1}{2}\text{mg}$ - amps. $2\frac{1}{2}\text{mg}$.

W-6123

(W 6123)



W-6123

4'-fluoro-4-(4,4-dimetilpiperidino)butirofenona.

Composto cujo desenvolvimento foi abandonado após ensaios preliminares revelarem atividade neuroléptica fraca com efeitos extrapiramidais só se manifestando nas doses diárias superiores a 375mg (174). Houve referências a uma curiosa capacidade de reduzir as taxas séricas de colesterol, mas que não chegou a provocar desenvolvimento farmacêutico na indicação. Sua patente é detida pela empresa norte-americana *Wyeth* (108).

Não disponível comercialmente.

Referências Bibliográficas (Butirofenonas Piperidínicas):

01. Aimoto T, Masuda C, Murata T. Biopharmaceutical studies on neuroleptic butyrophenones. *J Pharm Soc Jap* 1979; 99: 576-582.
02. Aimoto T, Masuda C, Murata T. Biopharmaceutical studies on neuroleptic butyrophenones. IV. Sex differences in the disposition of clofluperol in the rat. *Yakugaku Zasshi* 1979 Aug;99(8):851-4.
03. Aimoto T, Unno K, Hayashi H, Murata T. Biopharmaceutical studies on neuroleptic butyrophenones. V. Effects of chronic treatment on adrenal and hepatic drug-metabolizing enzyme system in rats *Yakugaku Zasshi* 1979 Oct;99(10):1014-20.
04. Aimoto T, Kaida M, Sato M, Sato M, Kimura R, Murata T. Effects of neuroleptic butyrophenones on pituitary-adrenal activity in rats. *J Pharmacobiodyn* 1980; 3(1):46-52.
05. Aimoto T, Kaida M, Numazaki K, Masuda Y, Murata T. Development of tolerance to the stimulatory effect of neuroleptic butyrophenones on pituitary-adrenal activity in rats. *J Pharmacobiodyn* 1981 Nov;4(11):827-32.
06. Angus JW, Go SH, Simpson GM. Pilot study on the use of AL-1021 in the treatment of chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969 Dec;11(12):779-83.
07. Ansoms C, Backer-Dierick GD, Vereecken JL. Sleep disorders in patients with severe mental depression: double-blind placebo-controlled evaluation of the value of pipamperone (Dipiperon). *Acta Psychiatr Scand* 1977; 55(2):116-22.
08. Anseau M, Doumont A, Thiry D, Gelders Y. Pilot study of a specific serotonergic antagonist, pirenperone, in the treatment of anxiety disorders. *Acta Psychiatr Belg* 1983 Sep-Oct;83(5):517-24.
09. Barbato L, Monge A, Stocchi F, Nordera G. Melperone in the treatment of iatrogenic psychosis in Parkinson's disease. *Funct Neurol* 1996; 11(4):201-7.
10. Bastos O, Carvalho RG. Ensaios clínicos com o R 3345. *O Hospital (Rio de J)* 1970; 77(5):1667-71.
11. Bastos O, Carvalho RG. Ensaio clínico com o R-3345. *J Bras Psiq* 1970; 19 (3/4):251-6.
12. Batra A, Bartels M, Wormstall H. Therapeutic options in Charles Bonnet syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96(2):129-33.
13. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 1999. Mark Allen, Snow Hill, 1999.
14. Bedina GE. Trials of the association of trimepropridine and triperidol in the therapy of depression with concomitant inhibitory symptoms. *Riv Sper Freniatr* 1966; 90(6):1584-94.
15. Bellomo LE, Rosset N, Tellarini L & Forconesi N. Clinical experience with bromperidol in chronic psychoses. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 1988; 34(3):230-6.
16. Benkert O & Hippus H. Farmacoterapia Psiquiátrica. Trad esp 3ª ed alemã, EUNSA, Pamplona, 1981.
17. Bianchi A, Drago F, Canonico PL, Guarcello V, Carpiniello B & Scapagnini U. Neuroendocrine effects of bromperidol. *Acta Psychiatr Belg* 1978; 78(1):69-82.
18. Bjerkenstedt L. Melperone in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; 352:35-9.
19. Bjerkenstedt L, Gullberg B, Harnryd C, Sedvall G. Monoamine metabolite levels in cerebrospinal fluid of psychotic women treated with melperone or thiothixene. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1977; 224(2):107-18.
20. Bjerkenstedt L, Harnryd C, Grimm V, Gullberg B, Sedvall G. A double-blind comparison of melperone and thiothixene in psychotic women using a new rating scale, the CPRS. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1978; 226(3):157-72.
21. Bobon J, Pinchard A, Goffioul F, Devroye A, Bobon DP, Korn M. [Long-acting neuroleptics. I. Pilot study of clofluperol (R9298)] *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1968 Feb;68(2):128-36.
22. Bolden C, Cusack B, Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(2):576-80.
23. Bont L, Bosker HA, Brus F, Yska JP, Bosch FH. Torsade de pointes after pipamperone intoxication. *Pharm World Sci* 1998; 20(3):137.
24. Borg S, Kvande H, Valverius P. Clinical conditions and central dopamine metabolism in alcoholics during acute withdrawal under treatment with different pharmacological agents. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 88(1):12-7.
25. Borgstrom L, Larsson H, Molander L. Pharmacokinetics of parenteral and oral melperone in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23(2):173-6.
26. Bueno JR. Avaliação terapêutica do R 2498 (tripiperidol) em pacientes esquizofrênicos hospitalizados. *Hospital (Rio J)* 1965; 67(5):1035-43.
27. Bueno JR. Avaliação terapêutica do R 2498 (tripiperidol) em pacientes esquizofrênicos hospitalizados. *J Bras Psiquiatr* 14(1):81-91, 1965.
28. Carlsson C, Gullberg B. A double blind study with melperone and placebo in the treatment of chronic alcoholics. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978; 16(7):331-2.
29. Carlsson C, Gullberg B, Hostery U, Christensson E. A double-blind study of melperone and placebo in hospitalized chronic alcoholics in postintoxication phase. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1979; 17(8):341-5.
30. Casey DE. Extrapyramidal syndromes in nonhuman primates: typical and atypical neuroleptics. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27(1):47-50.
31. Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, Reyntjens AJ, Janssen PA. Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;85(3):329-32.
32. CHEMID PLUS DATABASE (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
33. Chien C, DiMascio A, Ewalt JR. Clinical trial of triperidol. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967; 9(11):544-50.
34. Chiou GC. Treatment of ocular hypertension and glaucoma with dopamine antagonists. *Ophthalmic Res* 1984; 16(3):129-34.
35. Chiou GC, Chen YJ. Improvement of ocular blood flow with dopamine antagonists on ocular-hypertensive rabbit eyes. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1992; 13(6):481-4.
36. Chiou GC, Yan HY. Effects of antiglaucoma drugs on the blood flow in rabbit eyes. *Ophthalmic Res* 1986; 18(5):265-9.
37. Christensen I, Geismar L, Kirkegaard A, Kirkegaard G. Additional studies on side effects of melperone in long-term therapy for 1-20 years in psychiatric patients. *Arzneimittelforschung* 1986 May;36(5):855-60.
38. Christensson EG. Pharmacological data of the atypical neuroleptic compound melperone (Buronil). *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; 352:7-15.
39. Cloyd GD, Gilbert DL. Dose calibration studies of lenperone, a new tranquilizer for dogs, cats and swine. *Vet Med Small Anim Clin* 1973; 68(4):344 passim.
40. Colpaert FC, Janssen PA. A characterization of LSD-antagonist effects of pirenperone in the rat. *Neuropharmacology* 1983 Aug;22(8):1001-5.

41. Colpaert FC, Janssen PA. A possible alpha 2-adrenergic component in the in vivo activity of pirenperone. *Eur J Pharmacol* 1984 Aug 3;103(1-2):169-71.
42. Colpaert FC, Niemegeers CJ, Janssen PA. A drug discrimination analysis of lysergic acid diethylamide (LSD): in vivo agonist and antagonist effects of purported 5-hydroxytryptamine antagonists and of pirenperone, a LSD-antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1982 Apr;221(1):206-14.
43. Correa ACO, Bastos IJ. Ensaios clinicos com a lenperona, novo neuroléptico do grupo das butirofenonas. *Rev Bras Clin Terap* 1976; 5(7):285-90, 1976.
44. Coughenour LL, Cordon JJ. Characterization of haloperidol and trifluoperidol as subtype-selective N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists using [3H]TCP and [3H]ifenprodil binding in rat brain membranes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280(2):584-92.
45. Cwynar S, Pionkowski J, Tomczak W, Tyszka E. Therapeutic effect of triperidol. *Psychiatr Pol* 1968; 2(6):627-32.
46. Deberdt R. Pipamperone (Dipiperon) in the treatment of behaviour disorders. A large-scale multicentre evaluation. *Acta Psychiatr Belg* 1976; 76(1):157-66.
47. Decsi L, Zambo K, Nagy J, Gacs E. Atropine stereotypy and its inhibition by intracaudate triperidol in the rat. *Pol J Pharmacol Pharm* 1979; 31(4):277-81.
48. Del Rio J, Madronal J. Effect of neuroleptics and of combinations of d-amphetamine and neuroleptics on 3H-dopamine uptake by homogenates from rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1976; 39(2):267-74.
49. Denber HC. AHR-2277: a new major neuroleptic with minimal neurological side-effects. *Ann Med Psychol (Paris)* 1973; 1(1):131-8.
50. Denber HC, Feldmann H. AHR 6134--a new anxiolytic drug with unusual clinical properties. *Prog Neuropsychopharmacol* 1978;2(1):117-22.
51. Driscoll JS, Melnick NR, Quinn FR, Lomax N, Davignon JP, Ing R, Abott BJ, Congleton G, Dudeck L. Psychotropic drugs as potential antitumor agents: a selective screening study. *Cancer Treat Rep* 1978; 62(1):45-74.
52. Eikenboom HC, Janssens AR, Rosekrans PC, Molendijk W. Hypothermia during use of pipamperone. *Ned Tijdschr Geneeskde* 1997; 141(6):301-3.
53. Ellerman LA. Treatment with bromperidol in schizophrenic patients. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 1988; 34(4):335-40.
54. Ezhkov AA. Treatment of schizophrenic patients with triperidol. *Zh Nevropatol Psikhiatr* 1968; 68(9):1394-400.
55. Fabre LF, Harris RT. Pilot open-label study of lenperone (AHR 2277), a butyrophenone, in anxiety. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976; 19(3):328-31.
56. Feldmann H, Denber HC. [AHR 6134: a new tranquilizer with unexpected results]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1976 Jul;2(2):269-79.
57. Fiorella D, Helsley S, Rabin RA, Winter JC. Further investigations of the interactions of antipsychotics with the (-)-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine (DOM) discriminative stimulus. *Neuropharmacology* 1997; 36(10):1463-9.
58. Fisher R, Blair M, Shedletsky R, Lundell A, Napoliello M, Steinberg S. An open dose finding study of melperone in treatment of agitation and irritability associated with dementia. *Can J Psychiatry* 1983; 28(3):193-6.
59. Fouks, Mathis, Gilbert, Ferragu, Houssait, Lerno. Treatment of character disorders with a new butyrophenone: R. 3345 or pipamperone. *Ann Med Psychol (Paris)* 1966; 124(5):677-81.
60. Fouks, Perivier, Houssait, Gilbert, Ferragu. Character disorders and their treatment by pipamperone. *Ann Med Psychol (Paris)* 1968; 1(2):255-8.
61. Fusaro GA, Garteiz DA, Chan KY, et al: Identification of basic metabolites of 4-(4-(p-chlorobenzoyl) piperidino)-4'-flurobutyrophenone, an experimental neuroleptic agent. *Drug Metab Dispos* 4: 562-567, 1976.
62. Gallant DM, Bishop MP, Guerrero-Figueroa R, O'Meallie L. A new butyrophenone derivative. AL-1021. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969 Jul;11(7):456-9
63. Gallant DM, Bishop MP, Guerrero-Figueroa R: AL-449, a preliminary evaluation of a new butyrophenone derivative in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 10: 244-247, 1968.
64. Garcia JA. O problema terapêutico da insônia; novo butirofenônico hipno-regulador. *F Med (Rio de J)* 1969; 58(6):857-72.
65. Garcia JA, Moreira MS, Morais TM, Rezende MA, Nascimento GJ. O problema terapêutico da insônia II. Ensaio clínico com um novo sono-regulador butirofenônico. *O Hospital (Rio de J)* 1969; 76(1):78-86.
66. Gardner E. The initial US clinical experience in the management of schizophrenic patients with bromperidol. *Acta Psychiatr Belg* 1978; 78(1):134-46.
67. Gatti G, Michalek H, Pocchiarri F. Effect of triperidol on glucose and pyruvic acid metabolism in rat cerebral cortex slices. *Ann Ist Super Sanita* 1966; 2(2):277-86.,
68. Gendron JL, Schiele BC: A pilot study on the use of AL-1021 in the treatment of acute schizophrenics. *Curr Ther Res* 13: 169-173, 1971.
69. Gendron JL, Zimmermann RL, Schiele BC: A double-blind comparison of AL-1021 and chlorpromazine in hospitalized schizophrenics. *Curr Ther Res* 15: 333-336, 1973.
70. Gottfries CG. Haloperidol and methylperidol. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1968; 22(3):249-62.
71. Green AR, Johnson P, Nimgaonkar VL. Interactions of beta-adrenoceptor agonists and antagonists with the 5-hydroxytryptamine2 (5-Ht2) receptor. *Neuropharmacology* 1983 May;22(5):657-60.
72. Griebel G, Blanchard DC, Jung A, Masuda CK, Blanchard RJ. 5-Ht1A agonists modulate mouse antipredator defensive behavior differently from the 5-Ht2A antagonist pirenperone. *Pharmacol Biochem Behav* 1995 Jun-Jul;51(2-3):235-44.
73. Gross H, Kaltenback E. Clinical evaluation of a neuroleptic agent of the butyrophenone series: triperidol. *Wien Med Wochenschr* 1966; 116(47):998-1001.
74. Gudelsky GA, Berry SA, Meltzer HY. Actions of typical and atypical antipsychotics on tuberoinfundibular dopamine neurons. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(3):377-82.
75. Gudelsky GA, Meltzer HY. Activation of tuberoinfundibular dopamine neurons following the acute administration of atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2(1):45-51.
76. Guerrero-Figueroa R, Rye MM, Gallant DM, Morse CL. Effects of a new butyrophenone compound (AL-1021) on subcortical and cortical nervous system structures in the cat. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969 Mar;11(3):121-33.
77. Gunby B, Steensfeldt-Foss OW. Triperidol, a new psychopharmacoon in the treatment of psychoses. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1966; 86(14):1048-51.
78. Gunne LM, Johansson P. Chronic melperone administration does not enhance oral movements in rats. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; 352:48-50.
79. Gutzmann H, Kuhl KP, Kanowski S, Khan-Boluki J. Measuring the efficacy of psychopharmacological treatment of psychomotoric restlessness in dementia: clinical evaluation of tiapride. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30(1):6-11.
80. Haegeman J, Duyck F. A retrospective evaluation of pipamperone (Dipiperon) in the treatment of behavioural deviations in severely mentally handicapped. *Acta Psychiatr Belg* 1978; 78(2):392-8.
81. Harmryd C, Bjerkenstedt L, Gullberg B. A clinical comparison of melperone and placebo in schizophrenic women on a milieu therapeutic ward. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; 352:40-7.

82. Harris M. Treatment of acute schizophrenia with a new butyrophenone-lenperone. *J Clin Pharmacol* 1975; 15(2-3):187-90.
83. Hoglund P, Eriksson M, Christensson EG. Antiarrhythmic effect of amperozide, a novel psychotropic compound with class III antiarrhythmic properties, on digoxin-induced arrhythmias in the guinea-pig. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38(11):861-3.
84. Holberg F, Tingsgaard P. Experiences in the treatment of schizophrenic patients with methylperidol. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1966; 20(1):73-80.
85. Honma T, Fukushima H. Correlation between catalepsy and DA decrease in striatum induced by neuroleptics. *Neuropharmacology* 1976; 15: 601-607.
86. Honma T, Kitagawa S. Effects of minor tranquilizers and neuroleptics on open-field behavior in rats (author's transl) *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1977 Apr; 73(3):337-45.
87. Honma T, Sasajima T, Kitagawa S: Synthesis and preliminary pharmacology of a novel butyrophenone derivative, ID-4708. *Arzneim Forsch* 1974; 24: 1248-1256.
88. Hui WK, Mitchell LB, Kavanagh KM, Gillis AM, Wyse DG, Manyari DE, Duff HJ. Melperone: electrophysiologic and antiarrhythmic activity in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990 Jan; 15(1):144-9.
89. Ichikawa J, Meltzer HY. The effect of chronic atypical antipsychotic drugs and haloperidol on amphetamine-induced dopamine release in vivo. *Brain Res* 1992; 574(12):98-104.
90. Ikeguchi S, Hashimoto S, Horie M, Kadoya M, Konishi T, Kawai C. Electrophysiological effects of melperone on isolated rabbit heart muscles. *Br J Pharmacol* 1988; 94(4):1063-8.
91. Ilien B, Gorissen H, Laduron PM. Characterization of solubilized serotonin (5₂) receptors in rat brain. *Mol Pharmacol* 1982 Sep; 22(2):243-9.
- 92 8181. Jalenques I. Pharmacologic approach to negative symptoms in schizophrenia. *Encephale* 1995; 21 Spec No 3:35-40.
93. Janssen PA, Allewijn FT. The distribution of the butyrophenones haloperidol, trifluoperidol, moperone, and clofluperol in rats, and its relationship with their neuroleptic activity. *Arzneimittelforschung* 1969 Feb; 19(2):199-208.
94. Janssen PA, Awouters FH. Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptics from animal data? Part V: From haloperidol and pipamperone to risperidone. *Arzneimittelforschung* 1994; 44(3):269-77.
95. Jiang ZW, Liu TP. Selective alpha-adrenoceptor blocking action of melperone. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1988; 9(4):316-20.
96. DN, Funderburk WH, Ward JW. Neuropharmacologic analysis of AHR-2277 a new psychotherapeutic agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1971; 194(1):197-208.
97. Jones IH, Davies J, Buckle R, Hanna WH, Pikler N. Comparison of methylperidol and trifluoperazine in the treatment of chronic, underactive schizophrenic patients. *Aust N Z J Psychiatry* 1970; 4(1):143-7.
98. Kirkegaard A, Kirkegaard G, Geismar L, Christensen I. Additional studies on side effects of melperone in long-term therapy for 1 to 15 years in psychiatric patients. *Arzneimittelforschung* 1981; 31(4):737-40.
99. Koluch J, Hribal R, Mrna B. Triperidol in psychiatry. *Act Nerv Super (Praha)* 1965; 7(3):252-3.
100. Kramp JL. Treatment of senile dementia with methylperidol. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1969; 23(1):20-3.
101. Kretzschmar R, Otto J, Teschendorf HJ, Worstmann W. Pharmacological investigations of 4'-fluoro-4-(4-methylpiperidono)-butyrophenone with respect to its sedative and sleep-inducing properties. *Arzneimittelforschung* 1976; 26(6):1073-6.
102. Lahti RA, Evans DL, Stratman NC, Figur LM. Dopamine D₄ versus D₂ receptor selectivity of dopamine receptor antagonists: possible therapeutic implications. *Eur J Pharmacol* 1993; 236(3):483-6.
103. Lange E, Scholz V. On the position of butyrophenone derivative Triperidol in psychiatric treatment. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 1968; 20(6):202-7.
104. Lassen JB. Inhibition of apomorphine-induced hypermotility in rats by chlorpromazine, perphenazine, thioridazine and melperone. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1977; 40(3):418-29.
105. Leal R. Psychodynamic and sociodynamic changes produced by methylperidol *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1969; 28(4):299-305.
106. Levi MA, Laviani M. Evaluation of effectiveness and tolerance of the long-term treatment with bromoperidol decanoate in psychotic disorders. *Minerva Psichiatr* 1992; 33(1):51-5.
107. Luban-Plozza B. Psychosomatic perspectives in therapy with methylperidol. *Nord Psykiatr Tidsskr* 196923(1):18-20.
108. LUNDBECK INSTITUTE (<http://www.lundbeckpsychiatry.org/>)
109. Lydecken K. Report on the clinical testing of the delayed-action form of the neuroleptic agent moperone hydrochloride in 20 chronic psychotic patients. *Schweiz Arch NeurolNeurochir Psychiatr* 1977; 120(1):75-82.
110. Madalena JC. Observações clínicas preliminares com um novo derivado butirofenônico: Dipiperone ou Pipamperone (R 3345). *Hospital (Rio J)* 1967; 71(1):73-8.
111. Madalena JC. *Psicofarmacologia Clínica Básica. Fundo Editorial Byk-prociencx. São Paulo, 1975.*
112. Madalena JC, Cormak Z, Matta M, Vaz A, Santos JD, Marques AG, Olivo GE, Souza CV, Grossi JC. Um novo derivado butirofenônico, o lenperone, no tratamento da esquizofrenia. *R Bras Clin Terap* 1975a; 4(1):35-8.
113. Madalena JC, Cormak Z, Vaz AMM, Santos JD, Marques A, Olivo G, Souza C, Grossi C. Um novo derivado butirofenônico -o lenperone- no tratamento da esquizofrenia (Nota prévia). *R Psiq (Rio de J)* 1975b; 27:19-24.
114. Masiak M, Olajossy M, Hasczewicz-Rzecka M. Use of Triperidol in the treatment of obsessive-compulsive syndromes. *Psychiatr Pol* 1973; 7(6):683-4.
115. Matsubara S, Meltzer HY. Effect of typical and atypical antipsychotic drugs on 5-HT₂ receptor density in rat cerebral cortex. *Life Sci* 1989; 45(15):1397-406.
116. McLaren S, Cookson JC, Silverstone T. Positive and negative symptoms, depression and social disability in chronic schizophrenia: a comparative trial of bromperidol and fluphenazine decanoate. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7(2):67-72.
117. Meert TF, de Haes P, Janssen PA. Risperidone (R 64 766), a potent and complete LSD antagonist in drug discrimination by rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 97(2):206-12.
118. Melander A. Influence of food on the bioavailability of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3(5):337-51.
119. Meltzer HY. Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs. *Clin Neurosci* 1995; 3(2):64-75.
120. Meltzer HY, Bastani B, Ramirez L, Matsubara S. Clozapine: new research on efficacy and mechanism of action. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989a; 238(5-6):332-9.
121. Meltzer HY, Koenig JI, Nash JF, Gudelsky GA. Melperone and clozapine: neuroendocrine effects of atypical neuroleptic drugs. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989b; 352:24-9.
122. Meltzer HY, Simonovic M, Gudelsky GA. Effects of pirenperone and ketanserin on rat prolactin secretion in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol* 1983 Aug 19; 92(1-2):83-9.

123. Messini P, Ricci G. Selectivity of action of 2 butyrophenone neuroleptics: methylperidol and floropipamide. *Clin Ter* 1967; 43(6):591-606.
124. Mielke DH, Gallant DM, Kessler C, Roniger JJ. Lenperone: a controlled evaluation in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975; 18(5):636-40.
125. Millar JS, Vaughan Williams EM. Differential actions on rabbit nodal, atrial, Purkinje cell and ventricular potentials of melperone, a bradycardic agent delaying repolarization: effects of hypoxia. *Br J Pharmacol* 1982; 75(1):109-21.
126. Millar JS, Vaughan Williams EM. Pharmacological mapping of regional effects in the rabbit heart of some new antiarrhythmic drugs. *Br J Pharmacol* 1983; 79(3):701-9.
127. Moebius FF, Bermoser K, Reiter RJ, Hanner M, Glossmann H. Yeast sterol C8-C7 isomerase: identification and characterization of a high-affinity binding site for enzyme inhibitors. *Biochemistry* 1996; 35(51):16871-8.
128. Mogelvang JC, Petersen EN, Folke PE, Ovesen L. Antiarrhythmic properties of a neuroleptic butyrophenone, melperone, in acute myocardial infarction. A double-blind trial. *Acta Med Scand* 1980; 208(1-2):61-4.
129. Molander L. Effect of melperone, chlorpromazine, haloperidol, and diazepam on experimental anxiety in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 77(2):109-13.
130. Molander L, Borgstrom L. Sedative effects and prolactin response to single oral doses of melperone. *Psychopharmacology (Berl)* 1983; 79(2-3):142-7.
131. Motta E, Spadaro P. Therapeutic results obtained with triperidol in a group of chronic schizophrenics. *Riv Sper Freniatr* 1967; 91(3):802-17.
132. Nahunek K, Hadlik J, Svestka J, Rodova A, Vanysek J. Comparison of the therapeutic effect of triperidol with perphenazine in schizophrenia. *Cesk Psychiatr* 1969; 65(5):281-9.
133. Nakra BR, Jones CJ, Majumdar AK, Gaind R. Preliminary evaluation of a new psychotropic drug, lenperone, in the treatment of acute schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 1977; 4(8):529-34.
134. Nash JF, Meltzer HY, Gudelsky GA. Antagonism of serotonin receptor mediated neuroendocrine and temperature responses by atypical neuroleptics in the rat. *Eur J Pharmacol* 1988; 151(3):463-9.
135. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, Katoh S. Potent serotonin (5-Ht)_{2A} receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-Ht syndrome. *Brain Res* 2001 Jan 26; 890(1):23-31.
136. Noordhuizen GJ. Treating severe maladjustment with pipamperone (Dipiperon). *Acta Psychiatr Belg* 1977; 77(6):754-60.
137. Nygaard H, Bakke K, Brudvik E, Lien GK, Moe TJ, Elgen K. Zuclopenthixol and melperon in the treatment of elderly patients: a double-blind, controlled, multi-centre study. *Pharmatherapeutica* 1988; 5(3):152-8.
138. Ogura C, Ohta I, Utsumi H, Nishimura N. Prediction of clinical efficacy of antipsychotic bromperidol, nemonapride, mosapride using multivariate analysis of variance. *Eur Neuropsychopharmacol* 6(suppl. 3): 201 (abst. P-22-10), 1996.
139. Oikkonen M. Melperon premedication for cataract surgery. A comparison with diazepam. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38(3):211-3.
140. Okamoto S, Fujiwara H. Total cataract formation after triperidol therapy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1978; 82(6):415-7.
141. Otani K, Ishida M, Yasui N, Kondo T, Mihara K, Suzuki A, Furukori H, Kaneko S, Inoue Y. Interaction between carbamazepine and bromperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(3):219-22.
142. Otani K, Ishida M, Yasui N, Kondo T, Mihara K, Suzuki A, Kaneko S, Inoue Y, Shibata M, Ikeda K. No effect of the anticholinergic drugs trihexyphenidyl and biperiden on the plasma concentrations of bromperidol and its reduced metabolite. *Ther Drug Monit* 1997; 19(2):165-8.
143. Pastena L, Ranzato FP. Morphological aspects of the association of triperidol and thioridazine. *Riv Neurobiol* 1968; 14(4):632-43.
144. Pawlowski L, Siwanowicz J, Bigajska K, Przegalinski E. Central antiserotonergic and antidopaminergic action of pirenperone, a putative 5-Ht₂ receptor antagonist. *Pol J Pharmacol Pharm* 1985 Mar-Apr; 37(2):179-96.
145. Peacock L, Gerlach J. New and old antipsychotics versus clozapine in a monkey model: adverse effects and antiamphetamine effects. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 144(3):189-97.
146. Petersen EN. Experimental anti-arrhythmic properties of melperone, a neuroleptic butyrophenone. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1978; 42(5):388-94.
147. Petersen EN. Pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptor antagonism by neuroleptics in vivo. *Eur J Pharmacol* 1981; 69(4):399-405.
148. Platou ES, Myhre ES, Refsum H. Alpha-adrenoceptor blockade and class III antiarrhythmic activity combined: hemodynamic and electrophysiological effects of melperone in the dog. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64(10):1286-90.
149. Platou ES, Refsum H, Amlie JP, Landmark K. Antiarrhythmic action of melperone in the dog heart in situ. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1979; 44(2):158-60.
150. Platou ES, Refsum H, Amlie JP, Landmark K. Influence of beta-adrenergic and cholinergic blockade on the electrophysiological effects of melperone in the dog heart in situ. *Cardiovasc Res* 1981; 15(3):137-43.
151. Platou ES, Refsum H, Myhre ES, Amlie JP, Landmark K. The mode of antiarrhythmic action of melperone. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1982; 50(2):108-12.
152. Poldinger W. Indications for neuroleptic therapy with especial reference to methylperidol. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1969; 23(1):9-13.
153. Poldinger WJ. Melperone in low doses in anxious neurotic patients. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Neuropsychobiology* 1984; 11(3):181-6.
154. Rauser L, Savage JE, Meltzer HY, Roth BL. Inverse agonist actions of typical and atypical antipsychotic drugs at the human 5-hydroxytryptamine(2C) receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Oct; 299(1):83-9.
155. Refsum H, Passwal M, Olsson SO. Comparison of the electrophysiological effects of two neuroleptics, melperone and thioridazine, on isolated rat atria. *Eur J Pharmacol* 1978; 49(3):285-93.
156. Roos BE. Pharmacology of the butyrophenones with special reference to methylperidol. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1969; 23(1):3.
157. Rossner M, Konig L. Neuroleptic long term care with extremely low doses in psychotic syndromes of paranoid-hallucination type. *Psychiatr Neurol Med Psychol Beih* 1975; 20-21:161-4.
158. Roth BL, Ciaranello RD, Meltzer HY. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to transiently expressed 5-Ht_{1C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(3):1361-5.
159. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, Uluer A, Monsma FJ Jr, Shen Y, Meltzer HY, Sibley DR. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(3):1403-10.
160. Roth BL, Tandra S, Burgess LH, Sibley DR, Meltzer HY. D₄ dopamine receptor binding affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 120(3):365-8.
161. Saller CF, Czupryna J, Salama AI. 5-Ht₂ receptor blockade by ICI 169, 369 and other 5-Ht antagonists

- modulates the effects of D-2 dopamine receptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 1162-1170.
162. Sampaio A, Cardoso A, Tenório L, Umberto L, Lopes R, Cruz R. Ensaio do dipiperon na esquizofrenia crônica. *Rev Bras Psiquiatr* 1970; 4(1):24-7.
163. Santaella A. A terapêutica pelo triperidol; meio de aproximação para a psicoterapia de esquizofrênicos crônicos. *Folha Med* 1965; 50(5):313-7.
164. Sathanathan GL, Angrist BM, Phillips N, Gershon S. Assessment of antipsychotic activity of a butyrophenone analogue, lenperone (AHR 2277). *Curr Ther Res Clin Exp* 1974; 16(8):844-7.
165. Sato F, Owen M, Matthes R, Sato K, Gisolfi CV. Functional and morphological changes in the eccrine sweat gland with heat acclimation. *J Appl Physiol* 1990; 69(1):232-6.
166. Schillevoort I, de Boer A, Herings RM, Roos RA, Jansen PA, Leufkens HG. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes. Risperidone compared with low- and high-potency conventional antipsychotic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Jul;57(4):327-31.
167. Schmatolla E. Interim report: high dosage bromperidol therapy of delirium tremens. *Acta Psychiatr Belg* 1978; 78(1):180-7.
168. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124(1-2):57-73.
169. Schwaninger M, Weisbrod M, Schwab S, Schroder M, Hacke W. Hypothermia induced by atypical neuroleptics. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21(6):344-6.
170. Seeman P, Corbett R, Van Tol HH. Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D2 receptors or are selective for D4 receptors. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16(2):93-111-35.
171. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998; 3(2):123-34.
172. Shim SS, Grant ER, Singh S, Gallagher MJ, Lynch DR. Actions of butyrophenones and other antipsychotic agents at NMDA receptors: relationship with clinical effects and structural considerations. *Neurochem Int* 1999; 34(2):167-75.
173. Shimada J, Akama Y, Tase C, Okuaki A. Problems of epidural droperidol administration. *Masui* 1994; 43(8):1248-50.
174. Simpson GM, Kunz E, Watts TPS. A new butyrophenone in the treatment of chronic schizophrenia. *Psychopharmacologia* 1965;8: 223-226.
175. Simpson GM, Varga V. An early clinical trial of lenperone (AHR 2277), a butyrophenone, in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974; 16(5):477-82.
176. Smeraldi E, Cocconcelli C, Canova L, Faravelli C, Marchetti FP, Mariani G, Rapisarda V. Bromperidol decanoate in the residual phase of schizophrenia. *Minerva Psichiatr* 1996; 37(1):39-44.
177. Smiseth OA, Platou ES, Refsum H, Mjos OD. Haemodynamic and metabolic effects of the antiarrhythmic drug melperone during acute left ventricular failure in dogs. *Cardiovasc Res* 1981; 15(12):724-30.
178. Someya T, Muratake T, Hirokane G & al. Inter individual variation in bromperidol metabolism and relationship to therapeutic effects. *J Clin Psychopharmacol* 20/2: 175-180, 2000.
179. Soygur H, Palaoglu O, Altinors N, Corapcioglu D, Erdogan G, Ayhan IH. Melperone treatment in an organic delusional syndrome induced by hyperprolactinemia: a case report. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7(2):161-3.
180. Spila-Alegiani S, Diana G, Menniti-Ippolito F, Raschetti R. Anticholinergic antiparkinsonian therapy in outpatients treated with neuroleptic drugs: a prescription survey. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48(6):513-7.
181. Squelart P, Saravia J. Pipamperone (Dipiperon), a useful sedative neuroleptic drug in troublesome chronic psychotic patients. *Acta Psychiatr Belg* 1977; 77(2):284-93
182. Suarez RM. Chronic treatment of schizophrenia with injectable bromperidol decanoate. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 1985; 31(3):222-8.
183. Sugerman AA. A pilot study of AL-449 in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 1968; 10: 533-536.
184. Sugerman AA. A pilot study of AL-1021 in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969 Dec;11(12):775-8
185. Suzuki A, Otani K, Ishida M, Yasui N, Kondo T, Mihara K, Kaneko S, Inoue Y. No interaction between desipramine and bromperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20(7):1265-71.
186. Suzuki A, Otani K, Ishida M, Yasui N, Kondo T, Mihara K, Kaneko S, Inoue Y, Shibata M, Ikeda K. Increased plasma concentrations of bromperidol and its reduced metabolite with levomepromazine, but not with thioridazine. *Ther Drug Monit* 1997; 19(3):261-4.
187. Svestka J, Nahunek K. Controlled comparative study of methylperidol and perphenazine in schizophrenic psychoses. *Act Nerv Super (Praha)* 1970; 12(1):57-8.
188. Symoens J, Van Den Brande M. Prevention and cure of aggressiveness in pigs using the sedative azaperone. *Vet Rec* 1969 Jul 19;85(3):64-7.
189. Tsukamoto T, Asakura M, Hirata N, Imafuku J, Matsui H, Hasegawa K. Interaction of neuroleptics and antidepressants with rat brain alpha 2-receptors: a possible relationship between alpha 2-receptor antagonism and antidepressant action. *Biol Psychiatry* 1984; 19(9):1283-91.
190. van Hemert JC. Pipamperone (Dipiperon, R3345) in troublesome mental retardates: a double-blind placebo controlled cross-over study with long-term follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1975; 52(4):237-45.
191. Van Renynghe de Voxvrie G, De Bie M. Character neuroses and behavioural disorders in children: their treatment with pipamperone (Dipiperon). A clinical study. *Acta Psychiatr Belg* 1976; 76(4):688-95.
192. Vanden Bussche G, Gelders YG, Heylen SL. Development of new antipsychotic drugs. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 1990; 36(1-2):13-25.
193. Velloso FM, Paprocki J. Ensaio clínico com um novo neuroleptico do grupo das butirofenonas: Triperidol (R 2498). *Hospital (Rio J)* 1965; 68(1):47-55.
194. Vilner BJ, de Costa BR, Bowen WD. Cytotoxic effects of sigma ligands: sigma receptor-mediated alterations in cellular morphology and viability. *J Neurosci* 1995; 15(1 Pt 1):117-34.
195. Vinar O, Tausisgova D. Clinical experience with methylperidol. *Act Nerv Super (Praha)* 1965; 7(3):250-2.
196. Vinci M. Clinical evaluation of a butyrophenone derivative, methylperidol, in 40 cases of schizophrenia and other psychoses. *Osp Psichiatr* 1971; 39(2):399-407
197. Voina S. Experiences in the treatment of alcoholics with methylperidol (Luvatren). *Nord Psikiatr Tidsskr* 1969; 23(1):24-9.
198. Wainscott DB, Lucaites VL, Kursar JD, Baez M, Nelson DL. Pharmacologic characterization of the human 5-hydroxytryptamine2B receptor: evidence for species differences. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276(2):720-7.
199. Watanabe M, Tateishi T, Tanaka M, Kumai T, Kobayashi S. Role of CYP3A in bromperidol metabolism in rat in vitro and in vivo. *Xenobiotica* 1999; 29(8):839-46

200. Whittemore ER, Ilyin VI, Woodward RM. Antagonism of N-methyl-D-aspartate receptors sigma site ligands: potency, subtype-selectivity and mechanisms of inhibition. *JPharmacol Exp Ther* 1997; 282(1):326-38.

201. Wiesel FA, Bjerkenstedt L, Skett P. Effect of melperone, two of its metabolites and thiothixene on central monoamine metabolism and prolactin levels in rodents. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1978; 43(2):129-36.

202. Wiesel FA, Farde L, Halldin C. Clinical melperone treatment blocks D2-dopamine receptors in the human brain as determined by PET. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; 352:30-4.

203. Woggon B, Franke A, Hucker H, Ruether E, Athen D, Angst J, Hippus H. Antipsychotic effects, side effects and effective dosis of the butyrophenone lenperone (AHR 2277). *Int Pharmacopsychiatry* 1977; 12(2):113-26.

204. Yamauchi K, Baba K, Ikegami N, Miyaoka H, Kamijima K. A survey of drug utilization in psychiatric hospitals in Japan: the basic analysis of the current status of prescription patterns. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1998; 100(1):51-68.

205. Yasui-Furukori NT, Kondo T, Ishida M, Furukori H, Suzuki A, Kaneko S, Inoue M, Otani K. Therapeutic effects of bromperidol on the five dimensions of schizophrenic symptoms. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002 jan; 26(1):53-57.

D) Outras Butirofenonas

Nesta seção concluímos o exame do grupo das butirofenonas pelos compostos remanescentes com estrutura molecular incomum, não classificáveis entre os derivados piperidínicos e piperazínicos já examinados. Sobre eles há muito pouco registro na literatura e nos bancos de dados.

Eles não apresentaram um perfil neuroléptico clássico e o único a ser desenvolvido como antipsicótico foi a nonaperona, ainda assim sem alcançar comercialização ampla. São aqui estudados por seu interesse histórico e farmacológico.

Além dos três compostos examinados a seguir, outras quatro butirofenonas podem ser apenas mencionadas, em função da escassez de registros:

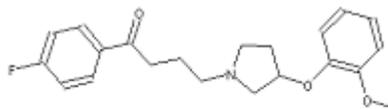
-o U 32,802A (cloridrato de 4'-fluoro-4-[[4-(p-fluorofenil)-3-ciclohexen-1-il]-amino]-butirofenona) cujo maior interesse no final da década de 70 deveu-se à ação neuroléptica por depleção de monoaminas (02, 05), mecanismo pelo qual agem outros neurolépticos depletors catecolaminérgicos, como reserpina e tetrabenazina, e não pelo antagonismo pós-sináptico clássico da quase totalidade dos antipsicóticos;

-os compostos U-35,777A (4'-Fluoro-4-((4-(p-fluorofenil)-4-metóxiciclohexil)amino)butirofenona, cloridrato);

Clp-FP-OB-thp (1-Butanone, 4-(4-(4-chlorophenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)-) e

FPMPP (1-(3-(4-Fluorobenzoil) propil)-3-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina) que, embora comportando-se como neurolépticos nos testes laboratoriais preliminares, ainda não suscitaram desenvolvimento clínico e, finalmente, -o derivado CI-601 que suscitou pequena seqüência de ensaios clínicos em esquizofrênicos crônicos ainda na década de 60 contando com a participação dos conhecidos psicofarmacologistas Thomas Ban e Heinz Lehman, mas que desde então não voltou a receber referências na literatura nem logrou obter registro nos bancos de dados especializados (01, 07, 09, 11)

AHR-1900



AHR-1900

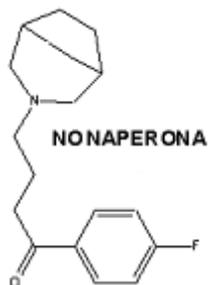
Cl
4'-Fluoro-4-(3-(2 metóxi-fenoxi)-1-pirrolidinil)butirofenona, cloridrato ou: Butirofenona, 4'-fluoro-4-(3-(2-metóxi-fenoxi)-1-pirrolidinil)-, cloridrato.
(CAS RN 21492-45-5)
FM: C₂₁-H₂₄-F-N-O₃.Cl-H

Butirofenona introduzida ainda no final da década de 60 e cujo maior interesse foi o de constituir um bom exemplo de como a ausência ou adulteração do anel hexagonal nitrogenado, piperidínico ou piperazínico, situado na extremidade da cadeia alifática ligada ao radical para-fluorobutirofenona pode implicar a abolição das propriedades neurolépticas. No caso, o anel piperidínico presente na maioria das butirofenonas com ação antipsicótica foi substituído por um pirrolidínico. Este composto não foi desenvolvido como medicamento antipsicótico nem consta ter sido aproveitado em outra indicação (03, 04, 08, 10).

Não disponível comercialmente.

NONAPERONA

(NONAPERON, NONAPERONE)



4-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-4'-
fluorobutirofenona ou:
4-(3-Azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-4'-
fluorbutirofenona ou:
(Go 3315 A).
(CAS RN 15997-76-9)
FM: C₁₈-H₂₄-F-N-O

É uma butirofenona com estrutura molecular inédita, pela presença do anel azabíciclico no lugar do piperidínico ou piperazínico.

Nos experimentos farmacológicos utilizando os paradigmas clássicos, ter-se-ia comportado como neuroléptico. Segundo o banco de dados do *Lundbeck Institute*, chegou a sofrer ensaios clínicos como antipsicótico quando teria revelado propriedades ansiolíticas.

Não há qualquer registro, todavia, de publicações com resultados clínicos e pré-clínicos na literatura internacional nem maiores informações sobre esta substância. Sua patente pertence à *Ciba Geigy*, com sede na Índia (06).

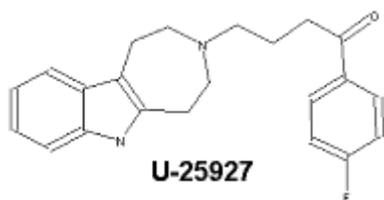
Não disponível comercialmente no Brasil.

No exterior:

TAOMEX® (*Ciba Geigy*) (Índia).

U-25927

(U 25927)



4'-Fluoro-4-(1,4,5,6-tetraidroazepino(4,5-b)indol-
3(2H)-il)butirofenona ou:
1-Butanona, 1-(4-fluorofenil)-4-(1,4,5,6-
tetraidroazepino(4,5-b)indol-3(2H)-il)- (9CI) ou:

tetraidroazepino(4,5-b)indol-3(2H)-il)- ou:
(CAS RN Number 23712-07-4)
FM: C₂₂-H₂₃-F-N₂-O

Butirofenona com estrutura indólica e com poder de elevar as taxas de prolactina menor que o da clozapina (04). No mais, é composto virtualmente desconhecido pela escassez de referências técnicas e científicas na literatura e nos bancos de dados especializados, não havendo confirmação de propriedades antipsicóticas.

Não disponível comercialmente.

Referências Bibliográficas (Outras Butirofenonas)

01. Edwards JG, Simpson GM. Further studies of the butyrophenone, CI-601, in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1968 Oct;10(10):520-8.
02. Fuenmayor LD, Vogt M. Production of catalepsy and depletion of brain monoamines by a butyrophenone derivative. *Br J Pharmacol* 1979 Sep;67(1):115-22.
03. Gallant DM, Bishop MP. AHR-1900: a butyrophenone derivative. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969 Dec;11(12):793-5.
04. Hays SE, Poland RE, Rubin RT. Prolactin releasing potencies of antipsychotic and related nonantipsychotic compounds in female rats: relation to clinical potencies. *J Pharmacol Exp Ther* 1980 Aug;214(2):362-7.
05. Lahti RA, Lednicer D. Effect of a butyrophenone derivative, U-32,802A, on brain biogenic amines. *Biochem Pharmacol* 1974 Jun 15;23(12):1701-5.
06. LUNDBECK INSTITUTE DATABASE – CNS Forum (Disponível em: <http://www.luinst.org/>).
07. Simpson GM, Angus JW, Edwards JG. A preliminary study of CI-601 in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967 Sep;9(9):486-91.
08. Stanley M, Wilk S. The effect of antipsychotic drugs and their clinically inactive analogs on dopamine metabolism. *Eur J Pharmacol* 1977 Aug 15;44(4):293-302.
09. Sugeran AA, Herrmann J, O'Hara M. A pilot study of CI-601 in chronic schizophrenics. *Curr Ther Res Clin Exp* 1968 Oct;10(10):529-32.
10. Sugeran AA, Herrmann J, O'Hara M. A pilot study of AHR-1900 in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970 Apr;12(4):234-6.
11. Villeneuve C, Ananth JV, Ban TA, Lehmann HE. CI-601, a butyrophenone derivative, in the treatment of chronically withdrawn schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970 Apr;12(4):223-9.

IV. Difenilbutil- piperidinas/piperazinas

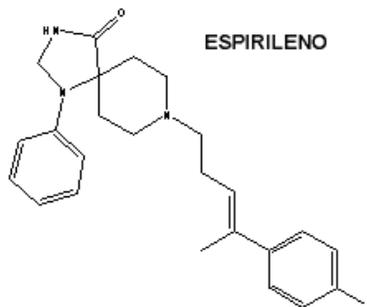
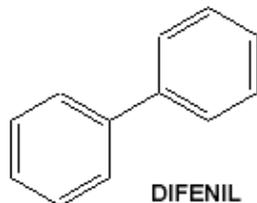
São substâncias estrutural e farmacologicamente muito próximas das butirofenonas (ou fenilbutilpiperidinas), sendo o átomo de oxigênio do grupo carbonil no radical *p*-fluorbutirofenona, substituído por um segundo grupamento fluor-fenil. As relações estruturais e atividade dos dois grupos são muito semelhantes, com as difenilbutilpiperidinas se caracterizando por grande afinidade pelos receptores dopaminérgicos D_2 , alta potência antipsicótica e longa duração de ação (99). Tanto as butirofenonas como as difenilbutilpiperidinas foram desenvolvidas originalmente a partir da meperidina, pela mesma equipe de colaboradores de Janssen na Bélgica.

O espirileno (8-(4-(*p*-Fluorofenil)-3-pentenil)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro(4,5)decan-4-ona ou 1,3,8-Triazaspiro(4,5)decan-4-ona, 8-(4-(fluorofenil)-3-pentenil)-1-fenil- ou composto

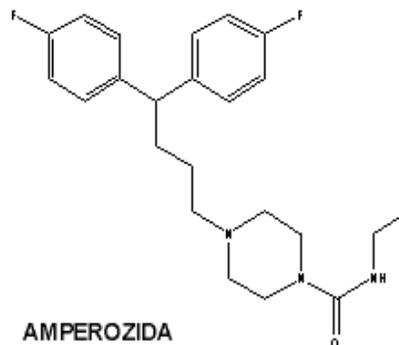
R 6109; FM:

$C_{24}H_{28}FN_3O$ é um neuroléptico introduzido na década de 80 (138) e considerado análogo da espiperona (140, 244) mas, ao contrário desta, não apresenta o grupamento *p*-fluorbutirofenona. Está classificado entre as difenilbutilpiperidinas no banco de dados do antigo site do Instituto Lundbeck (138), mas não possui estrutura difenilica. A literatura registra muito poucas referências, não constando seu desenvolvimento como medicamento antipsicótico. Por todas estas razões, não foi aqui relacionado mas registre-se sua importância no desenvolvimento e seu parentesco estrutural com o fluspirileno.

A amperozida figura nesta seção como o único composto difenilbutilpiperazínico.



AMPEROZIDA (AMPEROZIDE)



4-(4,4-Bis(*p*-fluorofenil)butil)-*N*-etil-1-piperazinocarboxamida ou:
N-etil-4-[4',4'-bis(*p*-fluorofenil)butil]-1-piperazinocarboximida ou:

(FG 5606)

(CAS RN 75558-90-6 base; 75529-73-6 cloridrato)

FM: $C_{23}H_{29}F_2N_3O$

DD: 10-20mg/d (155)

Composto difenilbutilpiperazínico, introduzido na década de 80 e classificado como agente antipsicótico e antisserotonérgico pelo banco de dados ChemidPlus (27), embora seu desenvolvimento clínico tenha sido descontinuado provavelmente pelo potencial cardiotóxico.

As últimas referências na literatura dão conta apenas de seu uso como agente antidopaminérgico e antisserotonérgico em ensaios farmacológicos animais *in vivo* e *in vitro*. Considerado um potencial antipsicótico atípico com fraca afinidade pelos receptores dopaminérgicos D_2 estriatais, com ação seletiva límbica. Esta seletividade, contudo, foi inferior, na ordem à da clozapina, sertindol, quetiapina, ziprasidona, olanzapina, remoxiprida, de acordo com os dados revisados por Arnt & Skarsfeldt (11). Demonstra forte afinidade pelos receptores $5Ht_{2A}$ (83, 86, 124, 126, 155, 171, 179, 224), moderada pelos α_1 -adrenérgicos (226) e fraca atividade em $5Ht_{1C}$ (198), $5Ht_6$ e $5Ht_7$ (199) com atividade virtualmente ausente nos demais subtipos de receptores dopaminérgicos adrenérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos e histamínicos. (225).

Exerce efeito de inibição da recaptação da dopamina em nível estriatal *in vitro* (57) mas seu emprego crônico nos roedores foi relacionado a um inesperado aumento, estatisticamente significativo, de movimentos bucolinguais

repetitivos considerados preditores de *Discinesia Tardia* em seres humanos ao menos no ensaio de *Liminga e cols.* (134), resultados não confirmados, porém, pelo ensaio de *Steinpress e cols.* com estes mesmos animais (221).

Apresenta efeito estimulador indireto (central) dos neurônios dopaminérgicos túbero-infundibulares com redução aguda das concentrações plasmáticas de prolactina e posterior normalização (não causa elevação) (04, 06).

Seu principal metabólito (*FG-5620*) é farmacologicamente ativo, mas com potência 5 a 10 vezes menor (225).

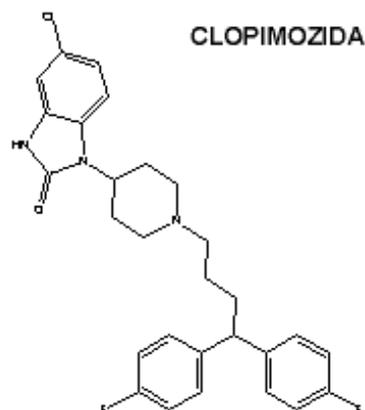
Chegou a ser proposto como potencial ansiolítico após ser inicialmente aproveitado como sedativo e agente antiagressividade em medicina veterinária do mesmo modo que a azaperona e derivados como a buspirona e gepirona. Também demonstrou potencial utilidade no manejo do “*craving*” em dependentes de cocaína e álcool. Em experimentos animais com ratos dependentes de álcool e cocaína, mostrou ser um potente redutor do consumo (153, 165) com superioridade sobre a naltrexona (164). Também, nesta indicação, não foi aproveitado.

Demonstrou ação como *antiarrítmico classe III* equivalente à melperona, com potencial aplicação no manejo de arritmias induzidas pela digoxina (98). Por outro lado, determinou importante prolongamento do intervalo *QT* e “*Torsade de Pointes*” nos experimentos com coelhos (26). Em seres humanos, na literatura, só consta ter sido ensaiada uma vez, em *design* aberto de 4 semanas, com doses máximas de 20mg/dia, em esquizofrênicos (*DSM-III*), por pesquisadores do *Depto de Psiquiatria e Neuroquímica do Hospital St. Lars, Universidade de Lund, Suécia*. Neste estudo as avaliações eletrocardiográficas, confirmaram alterações na onda *T* e prolongamento do intervalo *QTc* (12).

Provavelmente pelo potencial cardiotoxíco, é comercializado apenas como medicamento veterinário, na Itália, Alemanha, Reino Unido e outros países, pela *Pharmacia & Upjohn Animal Health (HOGPAX®)*. Sua patente pertence originalmente, à companhia sueca *Kabi Pharmacia*.

Não disponibilizado para uso humano.

CLOPIMOZIDA (CLOPIMOZIDE)



2H-Benzimidazol-2-ona, 1-(1-(4,4-bis(4-fluorofenil)butil)-4-piperidinil)-5-cloro-1,3-dihidro- ou:

2H-Benzimidazol-2-ona, 1,3-diidro-1-(1-(4,4-bis(4-fluorofenil)butil)-4-piperidinil)-5-- cloro- ou:

5-Cloro-1-(4-(4,4-bis(p-fluorofenil)butil)-4-piperidil)-2-benzi- midazolinona ou:

1-[1-(4, 4-bis(4-fluorofenil) butil)-4-piperidil] 5-cloro-2- benzimidazolinona ou:

(R 29 764) (BRN 0904611).

(CAS RN 53179-12-7)

FM: C₂₈-H₂₈-Cl-F₂-N₃-O

DD: 2,5 a 9mg (138).

Doses Semanais (DS): 7,5 a 25mg (19); 10 a 25mg (138).

Antipsicótico típico, de alta potência por via oral, com duração de ação extremamente longa, início de ação em 4h e pico em torno de 24h, introduzido em meados da década de 70 como o composto R 29764 da série original de *Janssen e cols.* (110). A meia-vida plasmática alcança uma média de 100h (39).

Estruturalmente, nada mais representa do que a pimozida (o composto R 6238 introduzido na década anterior) acrescida de um átomo de cloro em posição 5.

Ensaio aberto piloto com apenas 10 pacientes sugeriu utilidade em tratamentos de manutenção e boa tolerabilidade em doses semanais de 7,5 a 25mg (19). Um estudo controlado com placebo demonstrou inequivocamente sua superioridade com a revelação de que doses diárias de 2.5mg eram igualmente eficazes com menor propensão aos efeitos adversos extrapiramidais (acatisia, discinesia) observados com as doses únicas semanais (120). *Floru & Tegeler, 1978*, em estudo com 30 pacientes esquizofrênicas das quais

10 completaram o estudo, utilizando doses semanais entre 5 e 35mg, verificou, em sua casuística, que a dose semanal ótima situou-se em 20.25mg (67).

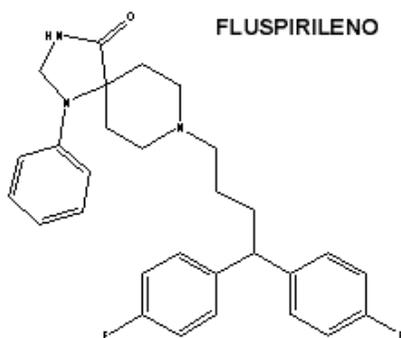
Um outro estudo duplo-cego controlado com placebo, porém, não comprovou superioridade em esquizofrênicos crônicos (n = 40), o que foi atribuído à alta dose diária média utilizada (13.95mg) neste ensaio (40).

Como os demais antipsicóticos deste grupo, apresenta propriedades de potente antagonismo dos canais de cálcio (82, 185).

Seu desenvolvimento foi descontinuado ainda nos anos 80 e, desde então, não há menções a adicionais ensaios clínicos na literatura nem registro de nomes-fantasia ou efetiva comercialização em qualquer país.

Não disponível comercialmente no país ou no exterior.

FLUSPIRILENO (FLUSPIRILENE)



1,3,8-Triazaspiro(4.5)decan-4-one, 8-(4,4-bis(flurofenil)butil)-1-fenil- ou:
8-(4,4-Bis(p-fluorofenil)butil)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro-(4.5)- decan-4-ona ou:
1-Fenil-4-oxo-8-(4,4-bis(4-fluorofenil)butil)-1,3,8-triazaspiro-(4,5)decano ou:
(R 6218)(McN-JR-6218)(IMAP-7).
(CAS RN 1841-19-6)
FM: C₂₉-H₃₁-F₂-N₃-O
DS: 6 a 20mg. (218)

Um antipsicótico típico injetável de longa duração (111), para uso exclusivamente intramuscular, a ser administrado em intervalos de 7 a 10 dias, introduzido ainda no final da década de 60 a partir do espirileno (composto R 6109). Ao contrário dos demais preparados *dépôt*, não é apresentado sob a forma esterificada de longa

cadeia, dos ácidos enantóico, decanóico ou palmítico, mas como preparado galênico micronizado para lenta absorção. Foi durante um bom tempo, antes da disponibilização do decanoato de haloperidol, o único antipsicótico não-fenotiazínico e não-tioxantênico injetável de longa duração (17).

É bloqueador D₂ seletivo, talvez com alguma atividade pré-sináptica (245). Não tem comprovação de nenhuma ação de bloqueio serotoninérgico 5HT₂, do mesmo modo que o haloperidol (206), mas com capacidade de induzir catalepsia nos animais de experimentação, bem menor (215).

Já na época de sua introdução foram iniciados os primeiros ensaios clínicos não só na terapia de manutenção de pacientes esquizofrênicos (31, 56, 91, 174, 242), como também em distúrbios do comportamento de deficientes mentais (253) e pacientes com demência senil (177).

No Brasil foi pioneiramente ensaiado por J. Caruso Madalena ainda nos anos de 1968 e 1969 (141, 142). Logo a seguir, viriam os estudos de Traldi, 1970; Accioli & Mendes, 1971; Fonseca & Cardo, 1971 e Guimarães e cols., 1971 (01, 69, 85, 231). Apesar de promissora ensaio, nunca foi por aqui comercializado, não podendo alcançar, portanto, a mesma aceitação obtida, que até hoje perdura, em muitos países europeus, muito embora baseada em evidência clínica insuficiente como demonstrou revisão sistemática, com metanálise, da Cochrane (187).

Como outros antipsicóticos, embora não tenha o perfil de um antipsicótico sedativo ou hipnoindutor, foi utilizado em doses baixas como ansiolítico em quadros depressivo-ansiosos (1 a 1.5mg/semana) (175) e ansioso-hipocondríacos (1.2 a 1.5mg IM/semana) (79, 112) com a vantagem de não acarretar risco de abuso. Um estudo duplo-cego, comparativo do fluspirileno (1.5mg IM) com o bromazepam (6mg), foi capaz de confirmar estas primeiras observações, com significativa vantagem, em termos de eficácia, para o fluspirileno (133). Esta indicação, porém, não é de aceitação unânime pelo frequente aparecimento ou agravamento de sintomas depressivos prévios, como observado em casos relatados na literatura (118, 205), além dos efeitos adversos extrapiramidais que, como se sabe, podem ocorrer mesmo na utilização de baixas doses de antipsicóticos típicos (113, 128, 194, 195). A polêmica ainda persistia nos anos noventa (125, 230) com alguns autores defendendo a indicação com a identificação

precoce e descontinuação dos pacientes que toleram mal as primeiras doses de fluspirileno, porque tem sido demonstrado que esses são os mesmos que não apresentarão boa resposta ao tratamento (97, 250, 251).

Como *Borger e cols., 1978*, mostraram, as aplicações podem ser eventualmente, espaçadas para intervalos maiores (aplicações quinzenais) sem prejuízo do controle obtido no tratamento de manutenção em pacientes esquizofrênicos (20). Entretanto, só recentemente, foi desenvolvida metodologia confiável para a mensuração das concentrações plasmáticas, permitindo estabelecer níveis terapêuticos ótimos (227).

Demonstrou ser tão eficaz e tolerado, em estudos duplo-cegos, quanto o decanoato de flufenazina (71, 200) e também quanto o enantato de perfenazina (229).

Como outras difenilpiperidinas e alguns antipsicóticos dos outros grupos, mostrou possuir propriedades de potente antagonismo nos canais de cálcio com inibição da liberação de glutamato (246) e potencial aplicação terapêutica em certos transtornos cardiovasculares (55, 74, 82).

Como outros antipsicóticos, também atua nos canais de potássio podendo induzir prolongamento do intervalo *QTc* no eletrocardiograma, já tendo sido relacionada à ocorrência de arritmia do tipo *Torsade de Pointes*, com risco maior para o sexo feminino (214). Sua propriedade de inibição glutamatérgica foi aventada recentemente para explicar a inibição da atividade epileptiforme *in vitro* que o fluspirileno determina (76, 245), bem como a baixa ocorrência de convulsões nos ensaios clínicos, ao contrário de outros antipsicóticos com reconhecida atividade epileptogênica, como a clozapina, por exemplo. Também foi demonstrado que, do mesmo modo que o haloperidol, o fluspirileno exerce potente ação antagonista nos receptores opióides *sigma* (35).

É bem tolerado do ponto de vista hepático (170), como aliás o são as demais preparações *dépôt*. Uma preocupação precedente, tratando-se de substâncias com efeitos cumulativos, utilizadas em tratamentos de longa duração. Também mostrou-se uma alternativa válida de substituição, assim como a pimozida, para pacientes com *Discinesia Tardia* desenvolvida pela flufenazina ou flupentixol *dépôt* (81). Estudo comparativo com a clorpromazina revelou uma maior frequência de efeitos extrapiramidais, porém menor frequência de efeitos autonômicos e vegetativos (30).

De qualquer forma, se por um lado tem a vantagem das aplicações *dépôt* quais sejam as de:

- garantir a administração do medicamento em doses corretas e regularmente, permitindo uma gradual redução da dose até encontrar uma dose mínima eficaz;
- concentrações plasmáticas mais estáveis com menor risco de efeitos adversos;
- não sofrer o metabolismo de primeira passagem que em alguns pacientes pode ser causa de baixas concentrações e ineficácia na administração oral, necessita dos mesmos cuidados que se tem com os outros preparados, como a alternância dos grupos musculares (deltóides e glúteos) além da correta técnica de aplicação.

O fluspirileno já foi responsabilizado por necrose tóxica na administração prolongada (148), mas as reações de fibrose com endureção no local da aplicação estavam significativamente correlacionadas à utilização de grandes volumes por aplicação (3ml ou mais) (150), o que se deve sempre evitar.

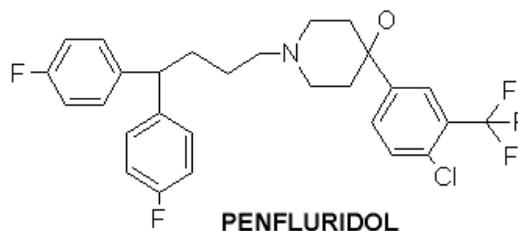
Disponível em países da Europa continental e também no Reino Unido como preparado *dépôt*, embora neste último, por importação da Bélgica (16).

Não disponível no Brasil.

Na Europa:

REDEPTIN® (Reino Unido)(Bélgica)(Alemanha)
IMAP®

PENFLURIDOL



4-Piperidinol, 1-(4,4-bis(4-fluorofenil)butil)-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)- ou:

4-Piperidinol, 4-(4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluoro-m-tolil)-1-(4,4-bis(p-flu- orofenil)butil)- ou:

1-(4,4-Bis(p-fluorofenil)butil)-4-(4-cloro-alfa, alfa, alfa-tr- ifluoro-m-tolil)-4-piperidinol ou:

(R 16341) (TLP-607) (McN-JR-16,341) (BRN 1558826).

(CAS RN 26864-56-2)

FM: C₂₈-H₂₇-Cl-F₅-N-O

DS: 20 a 60mg VO (38); 10 a 120mg VO (17); 20 a 120mg VO (51); 20 a 160mg VO (186).

Introduzido no início da década de 70 (108) com a deflagração de uma numerosa série de ensaios clínicos europeus, abertos ou comparativos com outros antipsicóticos de ação prolongada como pimozida (14), fluspirileno (228), palmitato de pipotiazina (75), decanoato de flufenazina e enantato de perfenazina (07), além do decanoato de flupentixol (66, 78, 169), tendo como principal indicação o tratamento de manutenção na *Esquizofrenia* e nos *Transtornos Delirantes* (18, 90, 154, 196, 240).

Interessante alternativa terapêutica, como a pimozida, como antipsicótico oral com potência intermediária e longa duração (uma semana). Primariamente indicado para o tratamento de manutenção da *Esquizofrenia* e outras psicoses crônicas, embora passe periodicamente por problemas de distribuição, ainda encontra-se disponível em nosso país (SEMAP®). É um composto extremamente lipofílico cuja molécula foi sistematicamente desenvolvida a partir do haloperidol e da pimozida para alcançar este resultado (156). Teve os primeiros estudos clínicos no Brasil, realizados por *Madalena & Botana, 1973* (143), seguidos por *Costa e Silva, 1974* (216); *Accioli e cols., 1974* (02); *Bastos, 1974* (15) e por *Guz & Rigonatti, 1974* (87).

Tem perfil de antipsicótico típico atuando praticamente somente em receptores dopaminérgicos (172) com acentuadas e persistentes elevações das taxas de prolactina nos roedores (08). Tipicamente, seu uso repetido induz a hipersensibilidade (*up-regulation*) dos receptores dopaminérgicos no núcleo *accumbens* e no *striatum* (102). Tem propriedades antieméticas, com inibição dos vômitos determinados pela administração de apomorfina no cão (132).

Mostrou muito pouca ação autonômica nos experimentos com animais (101), confirmando assim virtual ausência de bloqueio serotoninérgico -inclusive nos, recém-descobertos, receptores *5Ht₆* e *5Ht₇* (199)- ou receptores histamínicos, muscarínicos e adrenérgicos, com ausência de efeitos adversos como sedação, hipotensão, inibição da motilidade gastrointestinal ou véscico-urinária, durante os ensaios clínicos (213), como outras substâncias deste grupo.

Como a pimozida, é potente bloqueador dos canais de cálcio do tipo *T* (204) com presumido potencial terapêutico em certos transtornos cardiocirculatórios (82).

Na maioria dos ensaios, alcançou eficácia e tolerabilidade comparáveis aos preparados *dépôt* para uso parenteral. Em estudo duplo-cego comparativo com o decanoato de flufenazina (0.5 a 2 ml a cada 2 semanas) com pacientes psicóticos estabilizados, seguidos por um ano, o penfluridol, em doses de 20 a 160mg/semana, propiciou taxas de recidiva menores (7% contra 10%) e significativamente inferiores às observadas com placebo (68%) (186). *Chouinard & Annable*, em 1976, examinaram sua eficácia e tolerabilidade contra às observadas com doses diárias de clorpromazina em pacientes novos, recém-admitidos a uma unidade de permanência breve (três semanas), alcançando, as doses semanais de penfluridol, eficácia equivalente com menor sedação embora com efeitos extrapiramidais mais freqüentes (29). Resultados muito semelhantes aos de *Claghorn e cols. 1979*, com essa mesma comparação (33). Também mostrou-se equivalente em eficácia como antipsicótico ao tiotixeno (103), a trifluperazina (50, 117) e ao cloridrato de flufenazina (127), todos ensaios controlados envolvendo pacientes crônicos.

O penfluridol é bem absorvido por via oral, alcançando picos plasmáticos em 8 a 12 horas e, após rápido declínio, provavelmente por fenômenos de redistribuição tissular, suas concentrações caem suavemente durante vários dias, sendo possível detectar concentrações até cerca de 170 horas (7 dias) após uma única dose (37). É excretado nos seres humanos majoritariamente pelas fezes, mas em menor proporção, também pela urina (84). Como é extremamente lipofílico, deposita-se intensamente no tecido adiposo, de onde só lentamente é liberado, propiciando assim, efeito *dépôt*. As concentrações plasmáticas, aliás como acontece com a maioria dos antipsicóticos, mostram-se muito variáveis interindividualmente (156), carecendo de utilidade como parâmetro clínico-terapêutico. Seus metabólitos, formados por *N-dealquilação betaoxidativa*, são inativos farmacologicamente.

Também foi experimentado na mesma época em psicoses agudas (239) e em distúrbios do comportamento de deficientes mentais (252) e de pacientes idosos com *Demência* (23). Foi sugerido, como diversos outros antipsicóticos, especialmente os de ação mais prolongada, na *Síndrome de Gilles de La Tourette* (208, 210).

Há na literatura o registro de casos de *Síndrome Neuroléptica Maligna* (219, 235), um deles relacionado à combinação com sulpirida (137), e não há razão para se supor que o risco

(frequência e gravidade) dos efeitos extrapiramidais tardios possam ser inferiores aos de outros antipsicóticos típicos de potência intermediária. Apenas o uso do penfluridol não se generalizando como previsto, pela conveniência e economia que representa, não forneceram ainda amplos e sistemáticos levantamentos de médio e longo prazo, com estimativas precisas destes riscos.

No Brasil:

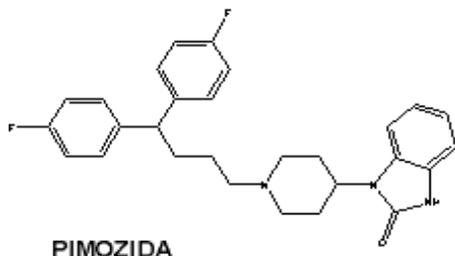
SEMAP[®] (Janssen-Cilag) - comps de 20mg; blisters c/ 6. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Av. das Nações Unidas 12995 291 andar (04578000) São Paulo, (011) 5503-4700, (011) 5505-5371.

No Exterior:

CYPERON[®], FLUPIDOL[®], ORALEPTIN[®], SEMAP[®].

PIMOZIDA

(PIMOZIDE)



2-Benzimidazolinona, 1-(1-(4,4-bis(p-fluorofenil)butil)-4-piperidil)- ou:
 2H-Benzimidazol-2-one, 1-(1-(4,4-bis(4-fluorofenil)butil)-4-piperidil)-1,3-diidro- ou:
 1-(4,4-Bis(p-fluorofenil)butil)-4-(2-oxo-1-benzimidazolinil)pipe-ridina ou:
 1-(1-(4,4-Bis(p-fluorofenil)butil)-4-piperidil)-2-benzimidazolin-ona ou:
 1-[1-4,4-bis(4-fluorofenil) butil]-4-piperidil]-1,3-diidro-2h-benzimidazol-2-ona ou:
 (R 6238) (NSC 170984).
 (CAS RN 2062-78-4)
 FM: C₂₈-H₂₉-F₂-N₃-O
 DD: 1 a 10mg (114, 104); 2 a 12mg (180, Janssen-Cilag); 10 a 12mg (146).
 NST: 1 a 15ng/ml (116).

Considerado o antipsicótico prototípico do grupo, introduzido ainda durante a década de 60 como o composto R 6238 da série original.

Não obstante sua divulgação comercial no Brasil ter se baseado à época de seu lançamento em propalada ação ativadora e “ressocializante”, é um antipsicótico de alta potência, antagonista dopaminérgico D₂ com pouca ação em D₁ (62, 80) e virtualmente sem ação em receptores adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. Nos serotoninérgicos, não mostra afinidade pelo subtipo 5H_{1C} (198) nem pelo 5H_{1A} (167), mas mostrou alta afinidade pelo subtipo recém descoberto 5H₇ (199). Como todo bloqueador D₂ central, tem eficácia comprovada nos sintomas positivos mas, apesar das vantagens propaladas em casos crônicos, sua ação nos negativos ainda é matéria polêmica (49, 61, 147, 211, 217, 238, 248).

As doses sugeridas por muitos autores, têm, freqüentemente, um limite superior a 10mg/dia, havendo até sugestões de 12 a 40mg/dia para os casos agudos (77). Todavia deve ser lembrado que *Fleischhauer, 1978*, em seu estudo com esquizofrênicos crônicos, ao final de 4 semanas, não encontrou diferenças em eficácia entre os grupos com 3mg e com 8mg, exceto maiores efeitos extrapiramidais (acatisia e hipercinesia) não vendo, o autor, racionalidade no emprego de doses acima de 3mg (64). É majoritariamente metabolizado por *N-dealquilação* pela isoenzima 3A4 do citocromo P 450 e, em menor proporção, pela 1A2 sendo ele mesmo um potente inibidor da 2D6 (48) e, em menor intensidade da 3A4, assim gerando elevação nas concentrações das substâncias metabolizadas por esta enzima. Sua meia-vida é muito longa, podendo alcançar vários dias, mas em média pelo menos 55h (16). *Sallee e cols., 1987*, encontraram valores médios de 66h para crianças e 111h para adultos, entre os pacientes com *Síndrome de Gilles de la Tourette* (202). Esta característica torna possível a sua administração apenas duas vezes por semana constituindo-se assim em alternativa às doses semanais do penfluridol como antipsicótico oral de ação prolongada.

Apresentado no ano de 1968 por *Janssen* e sua equipe (105, 106, 107) quando se iniciaram as publicações dos primeiros ensaios clínicos multicêntricos (21). Logo viriam relatos de ensaios abertos na *Esquizofrenia Crônica* (32, 100), de estudos comparativos com a flufenazina (115, 159), de seu emprego nas desordens de personalidade (190), nos distúrbios do comportamento na infância e adolescência (58, 191), nos *Transtornos não-psicóticos de Ansiedade* (192) ou na *Coréia de Huntington* (10, 68). No Brasil é até hoje o antipsicótico do grupo

das difenilbutilpiperidinas mais estudado, tendo sido testado em mais de duas dezenas de ensaios clínicos nas décadas de 70 e 80, com os primeiros estudos com pacientes esquizofrênicos realizados ainda no ano de 1970 (13, 139, 145).

Na literatura internacional, entre os experimentos controlados, seu emprego em esquizofrênicos crônicos em estudo duplo-cego comparativo com a flufenazina não demonstrou propriedades Ativas de nenhuma das duas substâncias (217). Em um outro estudo duplo-cego de longa duração (52 semanas) com esquizofrênicos crônicos em uso de diversos antipsicóticos por mais de 4 anos e que foram randomizados entre dois grupos, um com flufenazina (dose média diária de 12.5mg) e outro com pimozida (9.6mg), os resultados obtidos tanto em eficácia quanto em tolerabilidade, foram novamente iguais (49). Do mesmo modo ocorreu com a comparação com a clorpromazina em estudo semelhante com a mesma duração (248). Mas Shepherd, do Instituto de Psiquiatria de Londres, encontrou equivalência com o decanoato de flufenazina a longo prazo com alguma superioridade em medidas de ajustamento social (211). Seus resultados foram confirmados por McCreadie e cols., 1980, que adicionalmente constatou a ocorrência de discinesia mastigatória bucolingual em 25% dos pacientes, em estudo com duração de 9 meses (147).

Foi tão eficaz quanto a clorpromazina e a tioridazina em pacientes maníacos (36, 182) mas mostrou menos eficácia que a clorpromazina em esquizofrênicos agudos, em estudo duplo-cego de quatro semanas com doses flexíveis e médias finais de 30 e 900mg/dia (28) o que foi confirmado em outro estudo semelhante com as duas substâncias por Pecknold e cols., 1982 (178), muito embora tenha sido tão eficaz quanto o haloperidol, ambos em doses fixas de 40 a 60mg/dia durante quatro semanas em esquizofrênicos agudos no estudo de Haas & Beckmann, 1982 (88). Foi descrita uma particular utilidade em pacientes com quadros limitrofes, mal definidos (34), envolvendo sintomas psicóticos crônicos de feição hipocondríaco sob um fundo de Transtorno de Personalidade, como na chamada Psicose Hipocondríaca Monossintomática (92, 95, 163, 193, 234) e no Delírio de Infestação ou Delírio de Parasitose ou ainda Síndrome de Ekblom (93, 94, 135, 144, 157, 160, 188, 189, 237). Esses e outros autores também registraram boa resposta em casos de Delírio de Ciúmes (22, 161, 181), Delírio Erotomaniaco (152, 162), Pseudociese Delirante (41) e Paranóia Litigiosa-Querelante (236). Há

também na literatura registro de seu emprego na Síndrome de Capgras (176, 233), Transtorno Fictício (183) e um interessante relato de eficácia prolongada com 2mg diárias de pimozida, seguida de recaída com a redução para 1mg após um ano assintomático, nova remissão com a reinstalação da dose anterior, em caso de Transtorno de Gênero com travestismo e idéia prevalente de mudança de sexo, em deficiente mental limítrofe por Puri & Singh, 1996 (184).

Como outros antipsicóticos, é dotado de propriedades citotóxicas e como tal demonstrou utilidade potencial como medicação coadjuvante no tratamento do melanoma metastático (166), neuroblastoma (151), astrocitoma (131) e outras formas de câncer (223). Também foi empregado no alívio dos sintomas da neuralgia pós-herpética (54) e com sucesso em formas graves de neuralgia trigeminal e superando a carbamazepina em ensaio duplo-cego (129, 130).

Um estudo duplo-cego comparativo com clordiazepóxido em pacientes com Transtornos de Ansiedade constatou efeitos terapêuticos e adversos indistinguíveis entre as duas substâncias (52).

Como a maioria dos antipsicóticos, em ensaio aberto de longa duração, demonstrou utilidade no controle da inquietude e hostilidade de pacientes não-psicóticos senis em doses inferiores, de 1 a 4mg/dia, mas ainda assim com risco de Discinesia Tardia (10% neste estudo) (64).

Na Síndrome de Gilles de la Tourette em ensaio duplo-cego comparativo controlado com duração de 24 meses, envolvendo crianças e adolescentes, foi nitidamente superior ao haloperidol (201). Apesar de equivalente no curto prazo foi superior no efeito adverso "letargia" e na manutenção da melhora no follow-up de 4 a 20 meses no estudo de Ross & Moldofsky, 1978 (197). Shapiro e cols., 1983, com base em ensaio duplo-cego com 31 pacientes, também o consideraram superior ao haloperidol nesta indicação por seu perfil de bloqueador dopaminérgico quase exclusivo, com melhor tolerabilidade (209). Foi recomendado como uma das terapias de escolha, ao lado do N-dipropilacetato, por Debray-Ritzen & Dubois em 1980, com o respaldo do acompanhamento clínico de 93 crianças com a síndrome (42). Esses estudos das décadas de 70 e 80 já haviam dado base a sua aprovação pela agência governamental americana Food and Drug Administration (FDA) nesta indicação (70) em acréscimo ao haloperidol. Mais recentemente foi publicada uma resposta dramática num caso de co-morbidade da

Síndrome de Tourette com Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) à associação pimozida/fluvoxamina (45). Seis de sete casos refratários de *Tricotilomania*, outra condição do espectro do *TOC*, também responderam muito bem à adição de pimozida ao esquema prévio com inibidores da recaptação de serotonina, com os autores destacando a necessidade de ensaios controlados nesta indicação (220). A *Dismorfofobia*, um *Transtorno de Ansiedade*, também possivelmente deste espectro, já mostrou resposta à pimozida, além dos inibidores de recaptação da serotonina (63).

Embora também possua propriedades antieméticas, não teve o uso consagrado nesta indicação como outros antipsicóticos fenotiazínicos e butirofenônicos (168). Como todos as demais difenilbutilpiperidinas, é um potente inibidor dos canais de cálcio (55, 82) numa ação próxima ao verapamil (CRONOVERA[®], DILACOR[®], DILACORON[®], VERACORON[®], VERAPAMIL[®]) medicamento muito utilizado em cardiologia como vasodilatador e hipotensor, além da psiquiatria, como estabilizador do humor de 3^a ou 4^a linha.

Além da *Coréia de Huntington*, registra-se na literatura seu emprego com sucesso em caso refratário da *Coréia de Sydenham* (96).

Está entre os antipsicóticos que demonstram menos capacidade *in vitro* de induzir convulsões como molindona, flufenazina e butaclamol (173), entre diversos outros e também parece não determinar ganho de peso com o uso prolongado (149) o que não o tornaria o antipsicótico mais indicado como coadjuvante à psicoterapia comportamental em casos de anorexia nervosa (241). De fato, em experiências com animais, o pimozida reduz de forma significativa a ingestão de água e alimento do mesmo modo que a domperidona (MOTILIUM[®]), um antagonista dopaminérgico com ação exclusivamente periférica (247, 249). *Faltus*, 1993, em ensaio aberto, só encontrou utilidade nos episódios bulímicos e vômitos, com persistência da anorexia e sintomas depressivos e ansiosos associados (59). Como possui atividade alfadrenérgica fraca, embora ainda superior a algumas butirofenonas (haloperidol, metilperidol) (232), não reduziria, o efeito hipotensor da clonidina (ATENSINA[®], CLONIDIN[®], CLORIDRATO DE CLONIDINA[®]) e da alfa-metildopa (ALDOMET[®], ETILDOPANAN[®], HYDROMET[®], METILDOPA[®]) (254) como fazem muitos outros antipsicóticos com atividade bloqueadora alfadrenérgica acentuada. Além da elevação das taxas de prolactina no plasma parece

também, do mesmo modo que o haloperidol, estimular a secreção de *TSH* em seres humanos (46), podendo determinar erros na interpretação de achados laboratoriais. Embora não esteja relacionado a transtornos cardiovasculares clínicos importantes, costuma prolongar, mais do que o haloperidol, o intervalo *QTc* no eletrocardiograma (73) e, em associação com a fluoxetina, um potente inibidor enzimático que costuma aumentar as concentrações plasmáticas de antipsicóticos, já esteve relacionada à bradicardia sinusal importante (03, 72). Também foram descritos dois óbitos em pacientes em uso concomitante de pimozida e do antibiótico claritromicina (CLAMICIN[®], CLATORIN[®], KLARICID[®], LAGUR UD[®], LAGUR[®]), uma substância inibidora da isoenzima *CYP 3A-* (47). O mesmo risco estaria presente na associação com outras substâncias reconhecidas como potentes inibidoras da atividade desta isoenzima como o antifúngico itraconazol (ITRANAX[®], ITRAZOL[®], SPORANOX[®], TRACONAL[®], TRANAZOL[®]), o antimicótico cetoconazol (ARCOLAN[®], CANDICORT[®], CANDIDERM[®], CANDORAL[®], CAPEL[®], CETOCONAZOL[®], CETOCORT[®], CETONAX[®], CETONIL[®], CETOZAN[®], CETOZOL[®], FUNGORAL[®], KETOCON[®], KETONAN[®], MICONAN[®], MICORAL[®], NIZORAL[®], NORIDERM[®], NORIZAL[®], NOVACORT[®], TIRACASPA[®]), o antibiótico eritromicina (BAKNYL[®], CIFRANTIL[®], ERIBIOTIC[®], ERIFLOGIN[®], ERITREX[®], ERITROFAR[®], ERITROMICINA[®], ERITROSIMA[®], ERYACNEN[®], ILOCIN[®], ILOSONE[®], INFECTOSS[®], PANTOMICINA[®], PLENOMICINA[®], RESPRAX[®], STIEMYCIN[®]), o antidepressivo nefazodone (SERZONE[®]), o antiviral ritonavir (NORVIR[®]) e suco de toranja (“grapefruit juice”) (53).

Num caso de tentativa de suicídio com a ingestão de 800mg, foi registrada a ocorrência da grave arritmia ventricular conhecida como “*Torsade de Pointes*”, com o intervalo *QT* se normalizando 5 dias após o tratamento feito com êxito pela administração endovenosa de lidocaína e magnésio (122).

Já esteve envolvida em *Síndrome Neuroléptica Maligna* em associação com a nomifensina (09), *Discinesia Tardia* (158), enurese (207), impotência (05), hiponatremia (121).

No Brasil:

ORAP[®] (BRASIL)(Janssen-Cilag) - comps de 1 e 4mg; cartelas c/ 20. Janssen-Cilag Farmacêutica

Ltda. Av. das Nações Unidas 12995 291 andar
(04578000) São Paulo. (011) 5503-4700, (011)
5505-5371.

No Exterior:

ORAP® (Reino Unido)(Alemanha) - comp 1 e
4mg. ORAP® (USA)(Gate) - comp 2mg.
OPIRAN® (França) - comp 5mg. ORAP® (França)
- comp 1 e 4mg, sol oral (gotas) 2,5mg/ml.

Referências Bibliográficas (Difenilbutilpiperidinas/ Piperazinas):

01. Accioli A, Mendes LL. Tratamento ambulatorial de psicóticos com fluspirilene - R 6218. *Folha Med* 1971; 63(3):401-12.
02. Accioli A, Botana HJP, Fontenelle E. Tratamento ambulatorial de pacientes esquizofrênicos com um novo neuroleptico oral de ação prolongada: o penfluridol (R 16341). *F Med* 1974; 68(2): 183-6.
03. Ahmed I, Dagaincourt PG, Miller LG, Shader RI. Possible interaction between fluoxetine and pimozide causing sinus bradycardia. *Can J Psychiatry* 1993; 38(1):62-3.
04. Albinsson A, Eriksson E, Andersson G. Amperozide--effect on prolactin release in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1990;66 Suppl 1:49-51.
05. Ananth J. Impotence associated with pimozide. *Am J Psychiatry* 1982; 139(10):1374.
06. Andersson G, Albinsson A, Pettersson G. Effect of amperozide on the dopamine synthesis activity in the tuberoinfundibular neurons. *Arzneimittelforschung* 1990 Mar;40(3):237-9
07. Angst J, Woggon B. Clinical study on five dépot neuroleptics. Comparison of effective profiles of fluphenazinedecanoate, fluspirilene, penfluridol, perphenazine-enanthate and pipothiazinepalmitate. *Arzneimittelforschung* 1975; 25(2):267-70.
08. Annunziato LA, Wuerthele SM, Moore KE. Comparative effects of penfluridol on circling behavior and striatal DOPAC and serum prolactin concentrations in the rat. *Eur J Pharmacol* 1978; 50(3):187-92.
09. Anseau M, Diricq S, Grisar T, Collard J. Biochemical and neuroendocrine approaches to a malignant syndrome of neuroleptics. *Acta Psychiatr Belg* 1980; 80(5):600-6.
10. Arena R, Iudice A, Virgili P, Moretti P, Menchetti G. Huntington's disease: clinical effects of a short-term treatment with pimozide. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980; 24:573-5.
11. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998 Feb;18(2):63-101.
12. Axelsson R, Nilsson A, Christensson E, Bjork A. Effects of amperozide in schizophrenia. An open study of a potent 5-HT₂ receptor antagonist. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104(3):287-92.
13. Baggio MA, Dias VS. Pimozide (R 6238). *Ensaio clinico com um novo neuroleptico incisivo de ação prolongada*. *R Bras Psiquiatr* 1970; 4(4):189-93.
14. Baro F, Van Lommel R, Dom R, De Mesmaecker L. Pimozide treatment of chronic schizophrenics as compared with haloperidol and penfluridol maintenance treatment. A multidisciplinary approach. *Acta Psychiatr Belg* 1972; 72(2):199-214.
15. Bastos O. Resultados preliminares com o penfluridol (R 16341) no tratamento de pacientes esquizofrênicos - Comunicação preliminar. *F Med* 1974; 69(3):367-9.
16. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory* 1999. Mark Allen, Snow Hill, 1999.
17. Benkert O & Hippus H. *Farmacoterapia Psiquiatrica*. Trad Esp 3 ed alemã, EUNSA, Pamplona, 1981.
18. Bobon J, Melon J, Mormont C, Dufrasne M, Pinchard A. A long-acting neuroleptic. 3. Pilot study of penfluridol. *Acta Psychiatr Belg* 1970; 70(4):523-51.
19. Bobon J, Parent M, Toussaint C, Pinchard A. Long-acting neuroleptics. IV. Preliminary study of clopimozide. *Acta Psychiatr Belg* 1976; 76(1):138-43.
20. Borger J, Van Epen JH, Dekkers A. A double-blind clinical evaluation of different dose intervals with fluspirilene (IMAP). *Acta Psychiatr Belg* 1978; 78(2):383-91.
21. Brugmans J. A multicentric clinical evaluation of pimozide. Preliminary report. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1968; 68(12):875-87.
22. Byrne A, Yatham LN. Pimozide in pathological jealousy. *Br J Psychiatry* 1989; 155:249-51.
23. Cahn LA, Diesfeldt HF. The use of neuroleptics in the treatment of dementia in old age. A critical analysis with reference to an analysis with reference to an experiment with a long-acting oral neuroleptic (penfluridol Janssen). *Psychiatr Neurol Neurochir* 1973; 76(6):411-20.
24. Caldwell AE. *Historia de la Psicofarmacologia*. In: Clark WG & del Giudice J. *Principios De Psicofarmacologia*. Trad esp. La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975, pp 10-36.
25. Campos JS et al. Algumas observações sobre o emprego da Rauwolfia sello \square wu \square em psiquiatria. *Bol Inst Vital Brasil*, 1954; 5:199.
26. Carlsson L, Almgren O, Duker G. QTU-prolongation and torsades de pointes induced by putative class III antiarrhythmic agents in the rabbit: etiology and interventions. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990 Aug;16(2):276-85.
27. CHEMIDPLUS DATABASE (disponível em <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>).
28. Chouinard G, Annable L. Pimozide in the treatment of newly admitted schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 76(1):13-9.
29. Chouinard G, Annable L. Penfluridol in the treatment of newly admitted schizophrenic patients in a brief therapy unit. *Am J Psychiatry* 1976; 133(7):850-3.
30. Chouinard G, Annable L, Steinberg S. A controlled clinical trial of fluspirilene, a long-acting injectable neuroleptic, in schizophrenic patients with acute exacerbation. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6(1):21-6.
31. Chouinard G, Ban TA, Lehmann HE, Ananth JV. Fluspirilene in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970; 12(9):604-8.
32. Chouinard G, Lehmann HE, Ban TA. Pimozide in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970; 12(9):598-603.
33. Claghorn JL, Mathew RJ, Mirabi M. Penfluridol: a long acting oral antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry* 1979; 40(2):107-9.
34. Collard J. Pimozide in the treatment of some "social maladjustments" in "personality disorders". *Acta Psychiatr Belg* 1979; 79(6):686-703.
35. Contreras PC, Bremer ME, Rao TS. GBR-12909 and fluspirilene potently inhibited binding of [3H] (+)3-PPP to sigma receptors in rat brain. *Life Sci* 1990; 47(22):PL133-7.
36. Cookson J, Silverstone T, Wells B. Double-blind comparative clinical trial of pimozide and chlorpromazine in mania. A test of the dopamine hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64(5):381-97.

37. Cooper SF, Dugal R, Albert JM, Bertrand M. Penfluridol steady-state kinetics in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18(3):325-9.
38. Cordioli AV (ed) - *Psicofármacos. Consulta rápida. 2ª ed.* Artes Médicas, Porto Alegre, 2000.
39. Dahl SG: Pharmacokinetic aspects of new antipsychotic drugs. *Neuropharmacol* 20: 1299-1302, 1981.
40. De Cuyper HJ, Van Praag HM, Mulder WR. Therapeutic significance of clopimozide in the treatment of chronic psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 59(5):561-74.
41. de Pauw KW. Three thousand days of pregnancy. A case of monosymptomatic delusional pseudocyesis responding to pimozide. *Br J Psychiatry* 1990 Dec;157:924-8.
42. Debray-Ritzen P, Dubois H. Simple tic disease in children. A report on 93 cases. *Rev Neurol (Paris)* 1980;136(1):15-8.
43. Delay J & Deniker P. 38 cas de psychoses traités par la cure prolongée et continué de 4568 RP. *Ann Méd Psychol*, 1952; 110:364.
44. Delay J, Deniker P & Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Ann Méd Psychol*, 1952; 110(2), 112-117.
45. Delgado PL, Goodman WK, Price LH, Heninger GR, Charney DS. Fluvoxamine/pimozide treatment of concurrent Tourette's and obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1990; 157:762-5.
46. Delitala G, Devilla L, Canessa A, D'Asta F. On the role of dopamine receptors in the central regulation of human TSH. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 98(4):521-7.
47. Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozide in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65(1):10-20.
48. Desta Z, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Ko JW, Flockhart DA. Identification and characterization of human cytochrome P450 isoforms interacting with pimozide. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285(2):428-37.
49. Donlon PT, Swaback DO, Osborne ML. Pimozide versus fluphenazine in ambulatory schizophrenics: A 12-month comparison study. *Dis Nerv Syst* 1977; 38(2):119-23.
50. Donlon PT, Meyer JE. A twelve month comparison of penfluridol and trifluoperazine in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1978; 39(6):582-3, 686-8.
51. Doongaji DR, Sheth AS, Apte JS, Datta MR, Parikh MD, Lakdawalla PD, Ratnaparkhi S, Sharma U. Penfluridol in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Belg* 1981; 81(4):407-15.
52. Doongaji DR, Sheth AS, Ramesh SP, Jeste DV, Ravindranath P. A double blind study of pimozide versus chlordiazepoxide in anxiety neuroses. *Acta Psychiatr Belg* 1976; 76(4):632-43.
53. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(1):41-57.
54. Duke EE. Clinical experience with pimozide: emphasis on its use in postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8(6):845-50.
55. Enyeart JJ, Dirksen RT, Sharma VK, Williford DJ, Sheu SS. Antipsychotic pimozide is a potent Ca²⁺ channel blocker in heart. *Mol Pharmacol* 1990; 37(5):752-7.
56. Epen JH van. Experience with fluspirilene (R 6218), a long-acting neuroleptic. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1970; 73(4):277-84.
57. Eriksson E, Christensson E. The effect of amperozide on uptake and release of [³H]-dopamine in vitro from perfused rat striatal and limbic brain areas. *Pharmacol Toxicol* 1990;66 Suppl 1:45-8.
58. Ernst M, Magee HJ, Gonzalez NM, Locascio JJ, Rosenberg CR, Campbell M. Pimozide in autistic children. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28(2):187-91.
59. Faltus F. Pimozide in the treatment of psychogenic eating disorders. *Cesk Psychiatr* 1993; 89(1):24-6.
60. Feinberg AP, Snyder SH. Phenothiazine drugs: structure-activity relationships explained by a conformation that mimics dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72(5):1899-903.
61. Feinberg SS, Kay SR, Elijovich LR, Fiszbein A, Opler LA. Pimozide treatment of the negative schizophrenic syndrome: an open trial. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(6):235-8.
62. Ferrer JM, Sanguinetti AM, Vives F, Mora F. Effects of agonists and antagonists of D1 and D2 dopamine receptors on self-stimulation of the medial prefrontal cortex in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 19(2):211-7.
63. Filteau MJ, Pourcher E, Baruch P, Bouchard RH, Vincent P. Dismorphophobia. *Can J Psychiatry* 1992; 37(7):503-9.
64. Fleischlauer J. Pimozide in non-psychotic elderly patients with behavioural disturbances. An open study. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1976; 9(6):332-6.
65. Fleischlauer J. Dose-effect relations. Doubleblind study on two different doses of pimozide. *Arzneimittelforschung* 1978; 28(9):1491-2.
66. Floru L, Heinrich K, Wittek F. The problem of post-psychotic schizophrenic depressions and their pharmacological induction. Long-term studies with fluspirilene and penfluridol and single-blind trial with fluphenazine-decanoate and flupenthixol-decanoate. *Int Pharmacopsychiatry* 1975; 10(4):230-9.
67. Floru L, Tegeler J. Clinical experiments with the new oral long-acting neuroleptic clopimozide (R 29 764). *Arzneimittelforschung* 1978; 28(2):341-4.
68. Fog R, Pakkenberg H. Combined nitoman-pimozide treatment of Huntington's chorea and other hyperkinetic syndromes. *Acta Neurol Scand* 1970; 46(2):249-51.
69. Fonseca CSS, Cardo WN. Fluspirilene no tratamento dos esquizofrênicos - contribuição clínica. *F Med* 1971; 63(4):527- 51.
70. Food And Drug Administration. Pimozide approved for Tourette's syndrome. *FDA Drug Bull* 1984 Dec; 14(3):24-5.
71. Frangos H, Zissis NP, Leontopoulos I, Diamantas N, Tsitouridis S, Gavriil I, Tsolis K. Double-blind therapeutic evaluation of fluspirilene compared with fluphenazine decanoate in chronic schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 57(5):436-46.
72. Friedman EH. Re: Bradycardia and somnolence after adding fluoxetine to pimozide regimen. *Can J Psychiatry* 1994; 39(10):634.
73. Fulop G, Phillips RA, Shapiro AK, Gomes JA, Shapiro E, Nordlie JW. ECG changes during haloperidol and pimozide treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144(5):673-5.
74. Galizzi JP, Fosset M, Romey G, Laduron P, Lazdunski M. Neuroleptics of the diphenylbutylpiperidine series are potent calcium channel inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(19):7513-7.04.
75. Gallant DM. Potential value of penfluridol and pipothiazine palmitate. *Psychopharmacol Bull* 1975;11(1):11-2.
76. Gandolfo G, Gottesmann C, Bidard JN, Lazdunski M. Ca²⁺ channel blockers prevent seizures induced by a class of K⁺ channel inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1989; 160(1):173-7.
77. Garton D, Silverstone T. Pimozide in acute schizophrenia: a pilot study. *Curr Med Res Opin* 1979; 5(10):799-806.
78. Gerlach J, Kramp P, Kristjansen P, Lauritsen B, Luhdorf K, Munkvad I. Peroral and parenteral administration of long-acting neuroleptics: a double-blind study of penfluridol compared to flupenthixol decanoate in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1975; 52(2):132-44.
79. Giannelli A, Zarattini F. New long-acting treatment of

- anxiety and its different forms of somatization: low-dose fluspirilene. *Minerva Med* 1983; 74(13):727-33.
80. Giannini AJ, Nageotte C, Loïselle RH, Malone DA, Price WA. Comparison of chlorpromazine, haloperidol and pimozide in the treatment of phencyclidine psychosis: DA-2 receptor specificity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1984-85; 22(6):573-9.
81. Gibson AC. Dépôt injections and tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1978; 133:361-5.
82. Gould RJ, Murphy KM, Reynolds LJ, Snyder SH. Antischizophrenic drugs of the diphenylbutylpiperidine type act as calcium channel antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80(16):5122-5.
83. Grenhoff J, Tung CS, Ugedo L, Svensson TH. Effects of amperozide, a putative antipsychotic drug, on rat midbrain dopamine neurons recorded in vivo. *Pharmacol Toxicol* 1990;66 Suppl1:29-33.
84. Grindel JM, Migdalof BH, Cressman WA. The comparative metabolism and disposition of penfluridol-3H in the rat, rabbit, dog, and man. *Drug Metab Dispos* 1979; 7(5):325-9.
85. Guimarães MC, Sartori M & Correia AC. Ensaios clínicos com um novo neuroléptico de ação prolongada: fluspirilene (R 6218). *F Med* 1971; 62(2):211-20.
86. Gustafsson B, Christensson E. Amperozide--a new putatively antipsychotic drug with a limbic mode of action on dopamine mediated behaviour. *Pharmacol Toxicol* 1990;66 Suppl 1:12-7.
87. Guz I & Rigonatti SP. Ensaios com um novo neuroléptico oral de ação prolongada - penfluridol (R 16341). *F Med* 1974; 68(1):87-94.
88. Haas S, Beckmann H. Pimozide versus Haloperidol in acute schizophrenia. A double blind controlled study. *Pharmacopsychiatria* 1982; 15(2):70-4.
89. Haas S, Beckmann H. Pimozide versus Haloperidol in acute schizophrenia. A double blind controlled study. *Pharmacopsychiatria* 1982; 15(2):70-4.
90. Haase HJ, Fischer D, Floru L, Frank T, Joseph K, Knaack M, Mohr W, Richter- Peill H, Steuer A, Wahl G, Walterbusch G, Zurborn R. Long term neuroleptic therapy using fluspirilene and penfluridol. *Nervenarzt* 1971; 42(12):632-7.
91. Haase HJ, Frank T, Knaack M, Lehnhardt C, Richter-Peill H. Clinical testing of a new long-term neuroleptic (Fluspirilene) with special reference to the neuroleptic threshold. *Nervenarzt* 1968; 39(6):275-9.
92. Hamann K. Onychotillomania treated with pimozide (Orap). *Acta Derm Venereol* 1982; 62(4):364-6.
93. Hamann K, Avnstorp C. Delusions of infestation treated by pimozide: a double-blind crossover clinical study. *Acta Derm Venereol* 1982; 62(1):55-8.
94. Hanumantha K, Pradhan PV, Suvarna B. Delusional parasitosis--study of 3 cases. *J Postgrad Med* 1994; 40(4): 222-4.
95. Harper R, Moss G. Delusional infestation associated with post-herpetic neuralgia and EEG abnormalities. *Br J Psychiatry* 1992; 161:411-2.
96. Harries-Jones R, Gibson JG. Successful treatment of refractory Sydenham's chorea with pimozide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(4):390.
97. Heinrich K, Lehmann E. Low dose neuroleptanxiolysis in anxiety states. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16(2):135-43.
98. Høglund P, Eriksson M, Christensson EG. Antiarrhythmic effect of amperozide, a novel psychotropic compound with class III antiarrhythmic properties, on digoxin-induced arrhythmias in the guinea-pig. *J Pharm Pharmacol* 1986 Nov;38(11):861-3.
99. Homan EJ. The Medicinal Chemistry of 2-Aminotetralin-derived Benzamides. A novel class of potential atypical antipsychotic agents. Tese de Doutorado. Groningen University; outubro de 1998.
100. Huber W, Serafetinides EA, Colmore JP, Clark M. Pimozide in chronic schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1971; 11(4):304-9.
101. Ito K, Nurimoto S, Ochiai T, Horiuchi M, Suzuki S. Pharmacological studies of antipsychotic drug, penfluridol. 2. General pharmacological properties. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1976; 72(5):501-17.
102. Jackson DM, Anden NE, Engel J, Liljequist S. The effect of long-term penfluridol treatment on the sensitivity of the dopamine receptors in the nucleus accumbens and in the corpus striatum. *Psychopharmacologia* 1975; 45(2):151-5.
103. Jacobsson L, Von Knorring L, Mattsson B, Perris C, Rapp W, Edenius B, Kettner B, Magnusson KE, Villemoes P. Controlled trial of penfluridol and thiothixene in the maintenance treatment of chronic schizophrenic syndromes. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54(2):113-24.
104. Janicak, PG. Handbook of Psychopharmacotherapy. Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia, 1999.
105. Janssen PA, Allewijn FT. Pimozide, a chemically novel, highly potent and orally long-acting neuroleptic drug. II. Kinetic study of the distribution of pimozide and metabolites in brain, liver, and blood of the Wistar rat. *Arzneimittelforschung* 1968; 18(3):279-82.
106. Janssen PA, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Dresse A, Lenaerts FM, Pinchard A, Schaper WK, Nueten JM van, Verbruggen FJ. Pimozide, a chemically novel, highly potent and orally long-acting neuroleptic drug. I. The comparative pharmacology of pimozide, haloperidol, and chlorpromazine. *Arzneimittelforschung* 1968; 18(3):261-79.
107. Janssen PA, Soudijn W, Wijngaarden I van, Dresse A - Pimozide, a chemically novel, highly potent and orally long-acting neuroleptic drug. 3. Regional distribution of pimozide and of haloperidol in the dog brain. *Arzneimittelforschung* 1968; 18(3):282-7.
108. Janssen PA, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Lenaerts FM, Verbruggen FJ, Van Nueten JM, Schaper WK. The pharmacology of penfluridol (R 16341) a new potent and orally long-acting neuroleptic drug. *Eur J Pharmacol* 1970; 11(2):139-54.
109. Janssen PA. The evolution of the butyrophenones, haloperidol and trifluoperidol, from meperidine-like 4-phenylpiperidines. *Int Rev Neurobiol* 1965; 8:221-63.
110. Janssen PA, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Lenaerts FM, Wauquier A. Clopimozide (R 29 764), a new highly potent and orally long-acting neuroleptic of the diphenylbutylpiperidine series. *Arzneimittelforschung* 1975; 25(8):1287-94.
111. Janssen PA, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Lenaerts FM, Verbruggen FJ, Nueten JM van, Marsboom RH, Herin VV, Schaper WK. The pharmacology of fluspirilene (R 6218), a potent, long-acting and injectable neuroleptic drug. *Arzneimittelforschung* 1970; 20(11):1689-98.
112. Kalis D, Ten Oever GH, Erdmann JF. Fluspirilene (Imap) in the treatment of psychosomatic complaints in hypochondriacal patients. *Acta Psychiatr Belg* 1980; 80(3):321-8.
113. Kappeler J, Menges C, Ferbert A, Ebel H. Severe "late" dystonia after neuroleptic anxiolysis with fluspirilene. *Nervenarzt* 1994; 65(1):66-8.
114. Keltner NL & Folks DG. *Psychotropic Drugs*. 2nd ed, Mosby, St. Louis, 1997.
115. Kenway AK, Masheter HC. Pimozide compared with fluphenazine in schizophrenia. *Br J Clin Pract* 1971; 25(2):69-72.
116. Kerbusch T, Desta Z, Soukhova NV, Thacker D, Flockhart DA. Sensitive assay for pimozide in human plasma using high-performance liquid chromatography with

- fluorescence detection: application to pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 694(1):163-8.
117. Khorana AB, Patel Y. Comparative short-term evaluation of penfluridol and trifluoperazine in chronic schizophrenia. *Indian J Physiol Pharmacol* 1988; 32(4):293-8.
118. Kiltz RR. Depression following use of Imap 1.5 mg. *MMW Munch Med Wochenschr* 1981; 123(15):611-2.
119. Kline NS. Use of Rauwolfia Serpentina Benth in neuropsychiatric conditions. *Ann of N.Y. Acad of Sci*, 1954; 59, 107-132.
120. Knapen J, Bollen J, Brugmanns J, Rombaut N. Treatment of chronic psychoses with oral clopimozide. *Acta Psychiatr Belg* 1976; 76(4):644-57.
121. Koide H. Three cases of hyponatremia during administration of pimozide. *No To Hattatsu* 1991; 23(5):502-5.
122. Krahenbuhl S, Sauter B, Kupferschmidt H, Krause M, Wyss PA, Meier PJ. Case report: reversible QT prolongation with torsades de pointes in a patient with pimozide intoxication. *Am J Med Sci* 1995; 309(6):315-6.
123. Krinsky S et al. Sobre o emprego da reserpina em psiquiatria. Considerações preliminares. *Arq Dep Assist Psicop Esta S Paulo* 1955; 21:5-19.
124. Kuoppamaki M, Palvimaki EP, Hietala J, Sivalahti E. Differential regulation of rat 5-Ht_{2A} and 5-Ht_{2C} receptors after chronic treatment with clozapine, chlorpromazine and three putative atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 1995 Oct;13(2):139-50.
125. Kuhn W, Wohrle M, Muller T, Welter F. Fluspirilene--safe weekly tranquilizer? *Nervenarzt* 1997; 68(6):528.
126. Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J. Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Feb;288(2):774-81.
127. Lapierre YD. A controlled study of penfluridol in the treatment of chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1978; 135(8):956-9.
128. Laux G, Gunreben G. Severe late-onset dystonia while on fluspirilene. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116(25):977-80.
129. Lechin F, van der Dijs B, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, Lechin ME, Gomez F, Arocha L, Jimenez Y. Definite and sustained improvement with pimozide of two patients with severe trigeminal neuralgia. Some neurochemical, neurophysiological and neuroendocrinological findings. *J Med* 1988; 19(3-4):243-56.
130. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, Gomez F, Acosta E, Arocha L, Villa S, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1989; 46(9):960-3.
131. Lee GL, Hait WN. Inhibition of growth of C6 astrocytoma cells by inhibitors of calmodulin. *Life Sci* 1985; 36(4):347-54.
132. Lee HK, Chung PM, Wang SC. Mechanism of antiemetic action of penfluridol in the dog. *Eur J Pharmacol* 1978; 53(1):29-38.
133. Lehmann E, Hassel P, Thorner GW, Karrass W. Alternative therapy concept for the treatment of psychosomatic disorders. Controlled double-blind evaluation of fluspirilene versus bromazepam. *Fortschr Med* 1984; 102(40):1033-6.
134. Liminga U, Andren PE, Ohlund LS, Gunne LM. High frequency oral movements induced by long-term administration of amperozide but not FG5803 in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 Feb;123(3):223-30.
135. Lindskov R, Baadsgaard O. Delusions of infestation treated with pimozide: a follow-up study. *Acta Derm Venereol* 1985; 65(3):267-70.
136. Lucena J, Loreto G & Costa AS. Resultados do tratamento de doentes mentais pelo Amptictil. *Neurobiologia* 1956; 19(1-2): 1-20.
137. Luhdorf K, Kruse A, Schulz V. Neuroleptic malignant syndrome due to combination of penfluridol and sulpiride? *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75(3):335-6.
138. Lundbeck Institute Database (www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropics).
139. Luz CSL, Forlenza ON, Uchoa DM. Experimentação com o pimozide em pacientes crônicos. *B Psiqui* 1970; 3(2):19-30.
140. Maayani S, Wilkinson CW, Stollak JS. 5-Hydroxytryptamine receptor in rabbit aorta: characterization by butyrophenone analogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1984 May;229(2):346-50.
141. Madalena JC. Um novo atarácico de ação prolongada, o R-6218, e o controle dos seus efeitos extrapiramidais com um novo agente antiparkinsoniano, o R-4929. *O Hosp (Rio de J)* 1968; 57(6):943-58.
142. Madalena JC & Bello H. Estudo EEGráfico do R-6218. Fluspirilene. *F Med* 1969, 59(4):609-18.
143. Madalena JC & Botana HJP. A neurolepsia retard com um novo derivado difenilbutilpiperidínico - o penfluridol (R-16341) - na esquizofrenia. *F Med* 1973; 66(1):177-85.
144. Maeda K, Yamamoto Y, Yasuda M, Ishii K. Delusions of oral parasitosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22(1):243-8.
145. Martins C. Comunicação preliminar sobre o tratamento de casos de esquizofrenia com um novo neuroleptico de ação duradoura: Pimozide (R 6238). *R Bras Psiqui* 1970; 4(2):69-77.
146. Maxmen JS & Ward NG. Psicotrópicos. Consulta Rápida. Trad 2ªed, Artes Médicas, Porto Alegre, 1998.
147. McCreadie RG, Dingwall JM, Wiles DH, Heykants JJ. Intermittent pimozide versus fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1980; 137:510-7.
148. McCreadie RG, Kiernan WE, Venner RM, Denholm RB. Probable toxic necrosis after prolonged fluspirilene administration. *Br Med J* 1979 Feb 24;1(6162):523-4.
149. McCreadie R, Mackie M, Morrison D, Kidd J. Once weekly pimozide versus fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1982; 140:280-6.
150. McGee HM, Seeman MV, Deck JH. Fluspirilene neuroleptic depôt injections and indurations. *Can J Psychiatry* 1983; 28(5):379-81.
151. McGrath PC, Neifeld JP. Inhibition of murine neuroblastoma growth by dopamine antagonists. *J Surg Res* 1984; 36(5):413-9.
152. McGuire BE, Akuffo E, Choon GL. Somatic sexual hallucinations and erotomanic delusions in a mentally handicapped woman. *J Intellect Disabil Res* 1994; 38 (Pt 1):79-83.
153. McMillen BA, Jones EA, Hill LJ, Williams HL, Bjork A, Myers RD. Amperozide, a 5-Ht₂ antagonist, attenuates craving for cocaine by rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993 Sep;46(1):125-9.
154. Melon J. Two cases of erotomania treated with penfluridol. *Acta Psychiatr Belg* 1971; 11(5):414-25.
155. Meltzer HY, Zhang Y, Stockmeier CA. Effect of amperozide on rat cortical 5-Ht₂ and striatal and limbic dopamine D₂ receptor occupancy: implications for antipsychotic action. *Eur J Pharmacol* 1992 May 27;216(1):67-71.
156. Migdalof BH, Grindel JM, Heykants JJ, Janssen PA. Penfluridol: a neuroleptic drug designed for long duration of action. *Drug Metab Rev* 1979; 9(2):281-99.
157. Mitchell C. Successful treatment of chronic delusional parasitosis. *Br J Psychiatry* 1989; 155:556-7.
158. Monteiro LM. Tardive dyskinesia controlled by anticholinergic agents. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8(4):372-6.
159. Morris PA, MacKenzie DH, Masheter HC. A comparative double blind trial of pimozide and fluphenazine in

- chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1970; 117(541):683-4.
160. Munro A. Monosymptomatic hypochondriacal psychosis manifesting as delusions of parasitosis. A description of four cases successfully treated with pimozide. *Arch Dermatol* 1978; 114(6):940-3.
161. Munro A. Excellent response of pathologic jealousy to pimozide. *Can Med Assoc J* 1984; 131(8):852-3.
162. Munro A, O'Brien JV, Ross D. Two cases of "pure" or "primary" erotomania successfully treated with pimozide. *Can J Psychiatry* 1985; 30(8):619-22.
163. Munro A, Pollock B. Monosymptomatic psychoses which progress to schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1981; 42(12):474-6.
164. Myers RD, Lankford MF. Suppression of alcohol preference in high alcohol drinking rats: efficacy of amperozide versus naltrexone. *Neuropsychopharmacology* 1996 Feb; 14(2):139-49.
165. Myers RD, Lankford MF, Bjork A. 5-HT₂ receptor blockade by amperozide suppresses ethanol drinking in genetically preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993 Jul; 45(3):741-7.
166. Neifeld JP, Tormey DC, Baker MA, Meyskens FL Jr, Taub RN. Phase II trial of the dopaminergic inhibitor pimozide in previously treated melanoma patients. *Cancer Treat Rep* 1983; 67(2):155-7.
167. Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, Chaput C, Touzard M, Verrielle L, Audinot V, Millan MJ. Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT_{1A} receptors: a [³⁵S] GTPγ[S] binding study. *Eur J Pharmacol* 1998; 355(2-3):245-56.
168. Niemegeers CJ. Antiemetic specificity of dopamine antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 78(3):210-3.
169. Nistico G, Ragozzine D, Marano V. A comparative study of penfluridol and flupentixol in the treatment of chronic schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 1974 Aug-Sep; 14(8):476-82.
170. Nolen WA, Borger J. Disturbances of liver function of long acting neuroleptic drugs. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol* 1978; 11(4):199-204.
171. Nomikos GG, Iurlo M, Andersson JL, Kimura K, Svensson TH. Systemic administration of amperozide, a new atypical antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 1994 Jun; 115(1-2):147-56.
172. Nose T, Takemoto H. The effect of penfluridol and some psychotropic drugs on monoamine metabolism in central nervous system. *Eur J Pharmacol* 1975; 31(2):351-9.
173. Oliver AP, Luchins DJ, Wyatt RJ. Neuroleptic-induced seizures. An in vitro technique for assessing relative risk. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(2):206-9.
174. Onkenhout LA, Scheffer W, Amery W. Clinical study of an injectable long-acting neuroleptic agent: fluspirilene (R 6218). *Psychiatr Neurol Neurochir* 1970; 73(4):285-91.
175. Pach J, Waniek W. Long-term tranquilizers - an alternative in medical practice. *Arzneimittelforschung* 1976; 26(6):1189-90.
176. Passer KM, Warnock JK. Pimozide in the treatment of Capgras' syndrome. A case report. *Psychosomatics* 1991; 32(4):446-8.
177. Paur R, Kanowski S, Kruger H. Experience with a dépôt neuroleptic agent in the ambulatory treatment of senile dementia. *Agressologie* 1980; 21(A):57-62.
178. Pecknold JC, McClure DJ, Allan T, Wrzesinski L. Comparison of pimozide and chlorpromazine in acute schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1982; 27(3):208-12.
179. Pehek EA, Meltzer HY, Yamamoto BK. The atypical antipsychotic drug amperozide enhances rat cortical and striatal dopamine efflux. *Eur J Pharmacol* 1993 Aug 10; 240(1):107-9.
180. Pies RW. *Handbook of Essential Psychopharmacology*. American Psychiatric Press, Washington, 1998.
181. Pollock BG. Successful treatment of pathological jealousy with pimozide. *Can J Psychiatry* 1982; 27(1):86-7.
182. Post RM, Jimerson DC, Bunney WE Jr, Goodwin FK. Dopamine and mania: behavioral and biochemical effects of the dopamine receptor blocker pimozide. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; 67(3):297-305.
183. Prior TI, Gordon A. Treatment of factitious disorder with pimozide. *Can J Psychiatry* 1997; 42(5):532.
184. Puri BK, Singh I. The successful treatment of a gender dysphoric patient with pimozide. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30(3):422-5.
185. Qar J, Galizzi JP, Fosset M, Lazdunski M. Receptors for diphenylbutylpiperidine neuroleptics in brain, cardiac, and smooth muscle membranes. Relationship with receptors for 1,4-dihydropyridines and phenylalkylamines and with Ca²⁺ channel blockade. *Eur J Pharmacol* 1987; 141(2):261-8.
186. Quitkin F, Rifkin A, Kane J, Ramos-Lorenzi JR, Klein DF. Long-acting oral vs injectable antipsychotic drugs in schizophrenics: a one-year double-blind comparison in multiple episode schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(7):889-92.
187. Quraishi S, David A. Dépôt fluspirilene for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001718.
188. Reilly TM, Jopling WH, Beard AW. Successful treatment with pimozide of delusional parasitosis. *Br J Dermatol* 1978; 98(4):457-9.
189. Renvoize EB, Kent J, Klar HM. Delusional infestation and dementia: a case report. *Br J Psychiatry* 1987; 150:403-5.
190. Reyntjens AM. A series of multicentric pilot trials with pimozide in psychiatric practice. I. Pimozide in the treatment of personality disorders. *Acta Psychiatr Belg* 1972a; 72(6):653-61.
191. Reyntjens AM. A series of multicentric pilot trials with pimozide in psychiatric practice. II. Pimozide in the treatment of behavioural disorders in childhood and adolescence. *Acta Psychiatr Belg* 1972b; 72(6):662-70.
192. Reyntjens AM - A series of multicentric pilot trials with pimozide in psychiatric practice III. Pimozide in the treatment of stress-induced psychic and functional disorders. *Acta Psychiatr Belg* 1972c; 72(6):671-6.
193. Riding J, Munro A. Pimozide in the treatment of monosymptomatic hypochondriacal psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1975; 52(1):23-30.
194. Rittmann M. Severe "late" dystonia after neuroleptic anxiolysis with fluspirilene. *Nervenarzt* 1994; 65(9):647.
195. Rittmann M, Steegmann-Schwarz I. Severe late dystonia due to fluspirilene. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116(42):1613.
196. Roelofs GA. Penfluridol (R 16341) as a maintenance therapy in chronic psychotic patients: a double-blind clinical evaluation. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50(2):219-24.
197. Ross MS, Moldofsky H. A comparison of pimozide and haloperidol in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1978; 135(5):585-7.
198. Roth BL, Ciaranello RD, Meltzer HY. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to transiently expressed 5-HT_{1C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(3):1361-5.
199. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, Uler A, Monsma FJ Jr, Shen Y, Meltzer HY, Sibley DR. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(3):1403-10.
200. Russell N, Landmark J, Merskey H, Turpin T. A double-blind comparison of fluspirilene and fluphenazine decanoate in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1982; 27(7):593-6.

201. Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154(8):1057-62.
202. Sallee FR, Pollock BG, Stiller RL, Stull S, Everett G, Perel JM. Pharmacokinetics of pimozide in adults and children with Tourette's syndrome. *J Clin Pharmacol* 1987; 27(10):776-81.
203. Sampaio N. A clorpromazina em psiquiatria. *Bol Hosp Jul Mor* 1955; 4:5.
204. Santi CM, Cayabyab FS, Sutton KG, McRory JE, Mezeyova J, Hamming KS, Parker D, Stea A, Snutch TP. Differential inhibition of T-type calcium channels by neuroleptics. *J Neurosci* 2002 Jan 15;22(2):396-403
205. Schmidt LG. Utilization and safety of fluspirilene in nonpsychotic outpatients. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22(5):188-91.
206. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124(1-2):57-73.
207. Shapiro AK. Pimozide-induced enuresis. *Am J Psychiatry* 1981; 138(1):123-4.
208. Shapiro AK, Shapiro E. Clinical efficacy of haloperidol, pimozide, penfluridol, and clonidine in the treatment of tourette syndrome. *Adv Neurol* 1982; 35:383-6.
209. Shapiro AK, Shapiro E, Eisenkraft GJ. Treatment of Gilles de la Tourette syndrome with pimozide. *Am J Psychiatry* 1983; 140(9):1183-6.
210. Shapiro AK, Shapiro E, Eisenkraft GJ. Treatment of Tourette disorder with penfluridol. *Compr Psychiatry* 1983; 24(4):327-31.
211. Shepherd M. Medico-social evaluation of the long-term pharmacotherapy of schizophrenia. Comparative study of fluphenazine and pimozide. *Prog Neuropsychopharmacol* 1979;3(4):383-9
212. Shepherd M, Lader M, Rodnight R. *Psicofarmacologia Clinica*. Ed Acribia, Saragoça, 1972.
213. Shopsin B, Klein H, Gerbino L, Selzer G. Penfluridol: an open phase III study in acute newly admitted hospitalized schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1977 Dec 19;55(2):157-64.
214. Shuba YM, Degtiar VE, Osipenko VN, Naidenov VG, Woosley RL. Testosterone-mediated modulation of HERG blockade by proarrhythmic agents. *Biochem Pharmacol* 2001 Jul 1;62(1):41-9.
215. Skrinskaia IuA, Nikulina EM, Popova NK. The role of the genotype in the cataleptogenic effect of neuroleptics. *Eksp Klin Farmakol* 1992; 55(6):7-9.
216. Silva JAC. O emprego do penfluridol (R 16341) em esquizofrênicos crônicos. *F Med* 1974; 68(6): 599-604.
217. Sims AC, Burnside IG. Activity in chronic schizophrenic patients: comparison of pimozide with fluphenazine in a double blind trial. *Psychol Med* 1975; 5(2):161-4.
218. Soni SD. Fluspirilene in the treatment of non-hospitalized schizophrenic patients. *Curr Med Res Opin* 1977; 4(9):645-9.
219. Spivak B, Gonen N, Mester R, Averbuch E, Adlersberg S, Weizman A. Neuroleptic malignant syndrome associated with abrupt withdrawal of anticholinergic agents. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(3):207-9.
220. Stein DJ, Hollander E. Low-dose pimozide augmentation of serotonin reuptake blockers in the treatment of trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(4):123-6.
221. Steinpreis RE, Moser L, Parret F, Rutell E, Panos J. The effects of the atypical antipsychotic amperozide on vacuous jaw movements in rats: a novel dose response profile. *Psychopharmacology (Berl)* 1998 Jul;138(2):107-13.
222. Stones M, Kennie DC, Fulton JD. Dystonic dysphagia associated with fluspirilene. *BMJ* 1990; 301(6753):668-9.
223. Strobl JS, Kirkwood KL, Lantz TK, Lewine MA, Peterson VA, Worley JF 3d. Inhibition of human breast cancer cell proliferation in tissue culture by the neuroleptic agents pimozide and thioridazine. *Cancer Res* 1990; 50(17):5399-405.
224. Svartengren J, Celander M. The limbic functional selectivity of amperozide is not mediated by dopamine D2 receptors as assessed by in vitro and in vivo binding. *Eur J Pharmacol* 1994 Mar 11;254(1-2):73-81.
225. Svartengren J, Pettersson E, Bjork A. Interaction of the novel antipsychotic drug amperozide and its metabolite FG5620 with central nervous system receptors and monoamine uptake sites: relation to behavioral and clinical effects. *Biol Psychiatry* 1997 Aug 15;42(4):247-59.
226. Svartengren J, Simonsson P. Receptor binding properties of amperozide. *Pharmacol Toxicol* 1990;66 Suppl 1:8-11.
227. Swart KJ, Sutherland FC, van Essen GH, Hundt HK, Hundt AF. Determination of fluspirilene in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with electrospray ionisation. *J Chromatogr A* 1998; 828(1-2):219-27.
228. Tanghe A, Vereecken JL. Fluspirilene, an injectable, and penfluridol, an oral long-acting, neuroleptic. A comparative double-blind trial in residual schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1972; 48(4):315-31.
229. Tegeler J, Floru L. A comparative study of the longacting neuroleptics perphenazin-enanthate and fluspirilene. *Pharmakopsychiatr/Neuropsychopharmakol* 1979; 12(5):357-65.
230. Tegeler J, Lehmann E, Weiher A, Heinrich K. Safety of long-term neuroleptanxiolysis with fluspirilene 1.5 mg per week. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23(6):259-64.
231. Traldi S. Ensaio clínico com um novo neuroléptico de ação prolongada: a Fluspirilene (R-6218). *R Bras Psiq* 1970; 4(2): 61-8.
232. Tsukamoto T, Asakura M, Hirata N, Imafuku J, Matsui H, Hasegawa K. Interaction of neuroleptics and antidepressants with rat brain alpha 2-receptors: a possible relationship between alpha 2-receptor antagonism and antidepressant action. *Biol Psychiatry* 1984; 19(9):1283-91.
233. Tueth MJ, Cheong JA. Successful treatment with pimozide of Capgras syndrome in an elderly male. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5(4):217-9.
234. Ulzen TP. Pimozide-responsive monosymptomatic hypochondriacal psychosis in an adolescent. *Can J Psychiatry* 1993; 38(2):153-4.
235. Ungvari GA. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dopamine hydrochloride: a case report. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20(3):120-1.
236. Ungvari GS, Hollókoi RI. Successful treatment of litigious paranoia with pimozide. *Can J Psychiatry* 1993; 38(1):4-8.
237. Ungvari G, Vladar K. Pimozide treatment for delusion of infestation. *Act Nerv Super (Praha)* 1986; 28(2):103-7.
238. van Kammen DP, Hommer DW, Malas KL. Effect of pimozide on positive and negative symptoms in schizophrenic patients: are negative symptoms state dependent? *Neuropsychobiology* 1987; 18(3):113-7.
239. van Praag HM, Schut T, Dols L, Schilfgaarden R van. Controlled trial of penfluridol in acute psychosis. *Br Med J* 1971; 4(789):710-3.
240. Vandecasteele AJ, Vereecken JL. A double-blind clinical evaluation of penfluridol (R 16341) as a maintenance therapy in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50(3):346-53.
241. Vandereycken W, Pierloot R. Pimozide combined with behavior therapy in the short-term treatment of anorexia nervosa. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66(6):445-50.

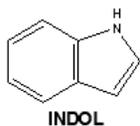
242. Villeneuve A, Dogan K, Lachance R, Proulx C. A controlled study of fluspirilene in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970; 12(12):819-27.
243. Vizzotto S, Tomchinsky RB, Goes JF & Fiore LJ. Dados preliminares sobre os resultados obtidos com a clorpromazina em Psiquiatria (71 casos). *Arq Dep Assist Psicop Est S Paulo* 1955; 21:234.
244. Xiong WC, Nelson DL. Characterization of a [3H]-5-hydroxytryptamine binding site in rabbit caudate nucleus that differs from the 5-Ht1A, 5-Ht1B, 5-Ht1C and 5-Ht1D subtypes. *Life Sci* 1989;45(16):1433-42.
245. Wang SJ, Lu KT, Gean PW. Inhibition of synaptic transmission and epileptiform activity in central neurones by fluspirilene. *Br J Pharmacol* 1997; 120(6):1114-8.
246. Wang SJ. Inhibition of glutamate release by fluspirilene in cerebrocortical nerve terminals (synaptosomes). *Synapse* 2002 Apr;44(1):36-41.
247. Willis GL, Smith GC, Kinchington PC. Neuroleptic-like anorexia produced by an extra-cerebral DA antagonist. *Brain Res Bull* 1983; 11(1):21-4.
248. Wilson LG, Roberts RW, Gerber CJ, Johnson MH. Pimozide versus chlorpromazine in chronic schizophrenia: a 52 week double-blind study of maintenance therapy. *J Clin Psychiatry* 1982; 43(2):62-5.
249. Wise RA, Colle LM. Pimozide attenuates free feeding: best scores analysis reveals a motivational deficit. *Psychopharmacology (Berl)* 1984; 84(4):446-51.
250. Wurthmann C, Klieser E, Lehmann E, Pester U. Test therapy in the treatment of generalized anxiety disorders with low dose fluspirilene. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19(6):1049-60.
251. Wurthmann C, Klieser E, Lehmann E. Side effects of low dose neuroleptics and their impact on clinical outcome in generalized anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21(4):601-9.
252. Zwanikken GJ. Penfluridol (R 16341). A long-acting oral neuroleptic, as maintenance therapy for schizophrenic and mentally retarded patients. A placebo-controlled double-blind trial. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1973; 76(2):83-92.
253. Zwanikken GJ, Remans B, Dewulf P, Amery W. Clinical evaluation of the long-acting injectable neuroleptic, fluspirilene, in the treatment of schizophrenic and mentally retarded patients. *Acta Psychiatr Scand* 1971; 47(3):334-48.
254. Zwieten PA. Reduction of the hypotensive effect of clonidine and alpha-methyl dopa by various psychotropic drugs. *Clin Sci Mol Med Suppl* 1976; 3:411s-413s.

V. Indóis

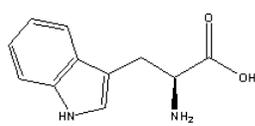
Introdução

O indol (*2,3-benzopirrol*) (C_8H_7N) é substância cristalina, amarelada, com odor pútrido, encontrada no alcatrão e muito usada como reagente químico e composto de síntese. Em baixa diluição, forma soluções de aroma agradável utilizadas pela indústria de perfumes.

Tem ocorrência natural no intestino humano como produto da degradação do triptofano por ação das bactérias saprófitas sobre as proteínas da dieta. Quando ingerido, é prontamente absorvido através da mucosa intestinal para sofrer detoxificação hepática com transformação em indoxila.

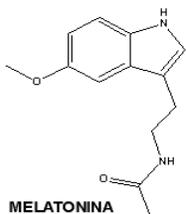


INDOL



TRIPTOFANO

Também são derivados indólicos, as indolalquilaminas, importante grupo de aminas biogênicas que inclui a bufotenina, a dimetiltryptamina, o *LSD* (*dietilamida do ácido lisérgico* ou lisérgida) e a serotonina (*5-hidroxitriptamina* ou *3-(2-aminoetil) indol-5-ol*), com seu aminoácido precursor, o triptofano (*Ácido 2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propanóico*).



MELATONINA



SEROTONINA

A melatonina (*N-acetil-5 metóxi triptamina*, $C_{13}H_{16}N_2O_2$), hormônio produzido pela pineal a partir da *N-acetil-serotonina*, e com importantes funções no sono, na maturação sexual e humor, seria outro exemplo de indolalquilamina.

O primeiro indólico a ser utilizado como antipsicótico foi a reserpina, alcalóide presente nas raízes da *Rauwolfia serpentina*. Esta planta é um arbusto da família das apocináceas, nativo da Ásia (Índia, Ceilão, Burma, Indonésia, Sião) com cerca de um metro de altura, flores vermelhas e brancas. O nome genérico presta tributo a seu descobridor e introdutor na Europa no século XVI, o médico e botânico bávaro *Leonhard Rauwolf* (05), enquanto o nome específico completo faz referência à utilização das raízes da

planta pela medicina tradicional hindu nas picadas de serpentes. Na Índia, onde é mais conhecida como "*Pagla-Ka-Dawa*" ("erva da loucura") ou "*Sarpghanda*" (em sânscrito), tem suas raízes utilizadas como medicamentos populares para doenças nervosas e circulatórias. Consta que o próprio *Mahatma Ghandi* costumava usar chá de *Rauwolfia* como calmante (18).

No início da década de 30, foi fornecida a primeira comprovação científica da utilidade dos primeiros extratos padronizados das raízes na hipertensão arterial e nas doenças mentais, despertando a partir de então, interesse no Ocidente (13).

O uso da reserpina em psiquiatria somente se consolidaria, porém, com a confirmação de propriedades sedativas e extrapiramidais semelhantes às da clorpromazina por *H. Steck*, em 1954 (16), o que só se tornou possível com o isolamento e síntese do principal alcalóide da planta por *Mueller, Schlittler & Bein*, trabalhando a partir da *18-hidróxi-ioimbina*, nos laboratórios da companhia farmacêutica *Ciba* na *Basiléia*, Suíça, no ano de 1952 (10). Dois anos depois, no mesmo ano do artigo de *H. Steck*, portanto, seria publicado o ensaio clínico pioneiro com esquizofrênicos, conduzido por *Nathan S. Kline* (07), cujo interesse fora despertado por matéria do *New York Times* de março de 1953, comentando trabalho premiado do médico hindu *R. Hakim*, apresentado em conferência médica regional na Índia, tratando de plantas medicinais nativas com utilidade nas doenças mentais (01, 08).

Recorde-se que alcalóide é uma denominação que abrange todas as substâncias básicas nitrogenadas de origem vegetal com estrutura molecular complexa, em geral heterocíclica, de baixa solubilidade em água, mas altamente solúveis em álcool, e potencialmente tóxicas pela intensa atividade farmacológica. De acordo com sua estrutura molecular os alcalóides podem ser classificados em:

- pirrolidínicos* (higrina, cuscohigrina);
- piperidínicos* (cocaína, estriçina, atropina, escopolamina);
- piridínicos* (nicotina, nicotinamida);
- quinolínicos* (quinina, quinidina);
- isoquinolínicos* (codeína, morfina, heroína, papaverina);
- esteróides* (solanidina, veratridina, conessina);
- indólicos* (fisostigmina, harmina, psilocibina, *LSD*, ioimbina, ibogaína, vincristina, ergotamina, reserpina) e

com outras estruturas (cafeína, mescalina).

Passam de 2000 os alcalóides indólicos identificados nas diferentes espécies vegetais. A maioria não tem aplicação em Psiquiatria, embora possam alcançar outras indicações, como a fisostigmina (antídoto anticolinérgico), ioimbina (disfunção erétil), ergotamina (vasoconstritor), vincristina (antineoplásico), além da própria reserpina (hipotensor), entre outras. Boa revisão dos alcalóides foi organizada e editada entre nós, recentemente, pela *Profa. Cláudia Simões* e colaboradores, em publicação das editoras da *Universidade Federal de Santa Catarina* e da *Universidade Federal do Rio Grande do Sul* (15).

Afora a reserpina, outros alcalóides ioimbanos da *Rauwolfia*, bem como derivados sintéticos da reserpina com propriedades antidopaminérgicas centrais, não encontraram aproveitamento como antipsicóticos, em função de eficácia lenta e/ou insuficiente com efeitos autonômicos acentuados, ou ainda, dos riscos sempre presentes de indução de *Depressão Maior* com grave tendência ao suicídio.

Deve ser lembrado, todavia, que a importância da reserpina permanece grande, tanto na pesquisa psicofarmacológica quanto na fisiológica (animais reserpinizados), desde que desempenhou um papel fundamental nos estudos de *Arvid Carlsson* na Suécia, na década de 50 e subseqüentes. *Carlsson* foi pioneiro ao

revelar que a dopamina era um neurotransmissor e não apenas o precursor metabólico da noradrenalina, ao elucidar a fisiopatogênese da *Doença de Parkinson* e ao revelar a utilidade terapêutica da *L-Dopa*. Foi também o responsável pela

confirmação de que o efeito antipsicótico dos neurolépticos se devia ao bloqueio dopaminérgico central, além de ter tido participação decisiva no desenvolvimento dos novos antidepressivos *inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs)*. Pelo conjunto de sua magnífica obra científica, foi recentemente agraciado, com o *Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina* de 2000 pela *Academia de Ciências de Estocolmo*, repartindo o prêmio com os nova-iorquinos *Paul Greengard* e *Eric Kandell* pelos estudos dos três envolvendo a transdução de sinais nas



Arvid Carlsson

neurosinapses.

O interessante é que o mecanismo antidopaminérgico da reserpina difere do clássico bloqueio pós-sináptico, como ocorre com a quase totalidade dos neurolépticos. Ela age por depleção dos depósitos centrais de catecolaminas e, por isto, tem ação gradual embora potente. Com a elucidação deste mecanismo de ação, foram encontrados novos depletors monoaminérgicos centrais com propriedades neurolépticas, de estrutura indólica ou não. A carbidina e a oxipertina, examinadas em detalhe na segunda seção deste capítulo (*Outros Compostos Indólicos*), são exemplos do primeiro tipo.

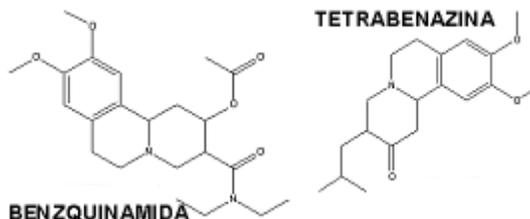
Entre os depletors não indólicos, merecem menção os derivados da benzoquinolizina:

-tetrabenazina (*1,3,4,6,7,11b-Hexaidro-3-isobutil-9,10-dimetóxi-2H-benzo(a)quinolizina-2-ona*) (NITOMAN[®]) e

-benzquinamida (*2-(Acetiloxi)-N,N-dietil-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-9,10-dimetóxi-2H-benzo(a)quinolizina-3-carboxamida*) (QUANTRIL[®]) que alcançaram licenciamento farmacêutico.

Agindo por mecanismo semelhante e com toxicidade cerca de 10 vezes menor que a reserpina, foram consideradas na época de sua introdução promissoras neurolépticas. Não se firmariam, contudo, sendo preteridas por antagonistas dopaminérgicos mais seletivos. Como não possuem estrutura indólica, não foram incluídas neste capítulo.

Diga-se sobre a tetrabenazina, estruturalmente aparentada aos alcalóides da *ipecacuanha (Cephaelis ipecacuanha)*, que conjuga ação depletora (10 a 20 vezes menor que a da reserpina) com a ação de bloqueio dopaminérgico pós-sináptico clássico dos neurolépticos. Com isso consegue alcançar um início de ação mais rápido, mas de duração bem menor. Os efeitos hipotensores e sobre a



motilidade gastrointestinal são mais brandos, mas guarda o mesmo risco de desenvolver depressão grave da reserpina. Como antipsicótico, é utilizada em doses de 75 a 150mg/dia, mas com eficácia reconhecidamente inferior à das

fenotiazinas (14). Por não ter sido relacionada à *Discinesia Tardia*, a tetrabenazina foi empregada no tratamento desta condição bem como de outras síndromes extrapiramidais como *Distonia Tardia*, *Coréias* e *Tics*. Mencione-se para finalizar, que a literatura registra ensaios nacionais com a substância na década de 60, tanto em experimentos laboratoriais em *São Paulo* (02, 03), quanto estudos clínicos com esquizofrênicos no *Rio de Janeiro* (09).

A benzquinamida, por outro lado, não possui utilidade como antipsicótico, por somente determinar depleção monoaminérgica em doses muito altas. Possui, entretanto, efeitos sedativos e hipnoindutores acentuados, que chegam a lembrar os dos barbitúricos (14). Não há registro de ensaios com a substância no país.

Os demais compostos descritos a seguir incluem derivados naturais e sintéticos que, além de compartilharem propriedades neurolépticas e/ou antidopaminérgicas centrais, têm em comum, a presença do grupamento indol, recebendo, por isso, a denominação genérica de indóis ou indolaminas.

Também serão estudadas neste capítulo, algumas indolonas e diidroindolonas e vários outros tipos de derivados de origem indólica com aplicação consagrada ou potencial como medicamentos antipsicóticos (v. também *CI-943*; *Carvotrolina*; *Cicлиндol*; *Flucлиндol*; *Gevotrolina*; *L-741,626*; *Lintitript*; *Palindor*, PD 112488, no capítulo XVIII. *Outros Antipsicóticos*).

Resalte-se que figuram neste capítulo, dois compostos não-indólicos, com ações antidopaminérgicas centrais e clinicamente ensaiados como antipsicóticos, mas que não alcançaram licenciamento: a zetidolina e o *AL-1965*. Ambos foram incluídos porque fazem parte do mesmo grupo químico do sertindol, uma imidazolidinona esta sim com estrutura indólica, introduzida nos anos 90 como um atípico muito promissor, mas descontinuado mais tarde por problemas de tolerabilidade. Já licenciado em muitos países da Europa, e antes de ser lançado no Brasil, foi retirado voluntariamente pelo fabricante em função de mortes súbitas atribuídas a efeitos arritmogênicos como veremos em detalhe, a seguir.

A ziprasidona (*2H-Indol-2-ona*, *5-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil)etil)-6-cloro-1,3-diidro-*), é outro atípico recentemente introduzido, que pode ser considerado um derivado benzisotiazolil-indolônico guardando alguma similaridade estrutural com o sertindol. Pela importância já adquirida, porém, será estudado à parte juntamente com a

perospirona (*1H-Isoindol-1,3(2H)-diona*, *2-(4-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil) butil) hexaidro*) e a tiospirona (*8-Azaspiro(4,5)decane-7,9-diona*, *8-(4-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil)butil)-*), formando o recente grupo de antipsicóticos benzisotiazólicos.

Outro conjunto de substâncias aparentadas é o constituído pelas indolalquilaminas *AHR 1229* ou *3-[2-(3-indolil)etil]-butilamino-1-fenil-pirrolidina*; *AHR 1771* ou *1-[2-(2-metil-3-indolil)etil]-4-fenil-3,4-dehidropiperidina*; *AHR 1806* ou *1-[2-(5-cloro-3-indolil)etil]-4-fenil-3,4-dehidropiperidina*; *AHR 1858* ou *1-[2-(3-indolil)etil]-4-(4-fluorfenil)-1,2,3,6-tetraidropiridina* e *AHR 1709* ou *1-[2-(3-indolil)etil]-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina*. Esta série de derivados foi introduzida no início dos anos 80 (04), como potenciais “atípicos” com seletividade mesolímbica, de acordo com resultados preliminares de testes laboratoriais. Desde então, no entanto, não houve notícias de eventual aproveitamento clínico.

O composto indólico *cis-8-OH-PBZI* (*benz[e]indol cis-8-hidróxi-3-(n-propil)1,2,3a,4,5,9b-hexaidro-1H-benz[e]indol*) agonista seletivo D_3 , introduzido no final dos anos 90 na Europa (06), também ainda não teve divulgado qualquer desenvolvimento clínico.

Outro indólico recente, o *SB-200,646A* (*Urea, N-(1-metil-1H-indol-5-il)-N'-3-piridinil-*) mostrou agir apenas como potente antagonista serotoninérgico seletivo ($5HT_{2C}$), não antecipando utilidade como antipsicótico (12). Mais recentemente, porém, um derivado da mesma série *2,3-diidro-1H-isoindol*, o composto *SB-277,011*, teve iniciado o desenvolvimento pela *Smith Kline Beecham*, como um novo e promissor antagonista D_3 seletivo com baixa propensão à catalepsia encontrando-se no momento em fase de experimentação animal (11, 17).

Abstraindo-se do interesse histórico da reserpina e do abandono do roxindol como potencial antipsicótico bem como da polêmica que ainda cerca a descontinuação do sertindol, de todos os derivados indólicos examinados a seguir, o que mais desperta interesse é a molindona. Tanto pela relativa atipicidade quanto pela rara capacidade para um antipsicótico de não induzir ganho de peso e, até mesmo, podendo ter efeito oposto, como logo se verá. Introduzida ainda na década de 60 e em uso há muitos na América do Norte (no Canadá *LIDONE*[®], e nos Estados Unidos *MOBAN*[®], *Du Pont*), a molindona nunca foi comercializada no Brasil, como também não nos consta ter passado por experimentação clínica conduzida por investigadores nacionais.

Referências Bibliográficas (V. Índois - Introdução)

01. Caldwell AE. Historia de la Psicofarmacologia. In: Clark WG & del Giudice J. Principios De Psicofarmacologia. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975.
02. Cesare LC, Carlini GR, Carlini EA. Influence of histamine on the catatonia induced in mice by tetrabenazine and reserpine. Arch Int Pharmacodyn Ther 1967 Sep;169(1):26-34.
03. Cesare LC, Carlini EA. - Potênciação dos efeitos da farmacológicos da histamina pela reserpina e tetrabenazina. Ciência e Cultura (São Paulo) 1966; 18:184.
04. Costall B, Dannenburg WN, Johnson DN, Naylor RJ. Aminoalkylindoles: atypical dopamine antagonists. J Pharm Pharmacol 1983 Apr;35(4):229-33.
05. Dannensfeldt KH. Leonhard Rauwolf: Sixteenth-Century Physician, Botanist and Traveler. Harvard University Press, Cambridge, MA, 1999, 348 pp.
06. Fink-Jensen A, Nielsen EB, Hansen L, Scheideler MA. Behavioral and neurochemical effects of the preferential dopamine D3 receptor agonist cis-8-OH-PBZI. Eur J Pharmacol 1998 Jan 26;342(2-3):153-61.
07. Kline NS. Use of Rauwolfia Serpentina Benth in neuropsychiatric conditions. Ann of N.Y. Acad of Sci 1954 59, 107-132.
08. Lehmann HE, Ban TA. The History of the Psychopharmacology of Schizophrenia. Can J Psychiatry 1997;42:152-162.
09. Madalena JC. Avaliação de um novo derivado benzoquinazolínico, o RO 46451, na esquizofrenia crônica. F Med 1964; 48(5):263-71.
10. Mueller JM, Schlittler E, Bein HJ. Reserpin, der sedative wirkstoff aus Rauwolfia Serpentina Benth. Experientia 1952;8:338-9.
11. Remington G, Kapur S. SB-277011 GlaxoSmithKline. Curr Opin Investig Drugs 2001 Jul;2(7):946-9
12. Schreiber R, Brocco M, Audinot V, Gobert A, Veiga S, Millan MJ. (1-(2,5-dimethoxy-4 iodophenyl)-2 aminopropane)-induced head-twitches in the rat are mediated by 5-hydroxytryptamine (5-Ht) 2A receptors: modulation by novel 5-Ht2A/2C antagonists, D1 antagonists and 5-Ht1A agonists. J Pharmacol Exp Ther 1995 Apr;273(1):101-12.
13. Sen G, Bose KC. Rauwolfia serpentina: a new Indian drug for insanity and high blood pressure. Indian Medical World 1931;11:194-201.
14. Shepherd M, Lader M, Rodnight R. Psicofarmacologia Clinica. Trad espan, Ed Acribia, Saragoça, 1972.
15. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR (orgs). FARMACOGNOSIA. DA PLANTA AO MEDICAMENTO. Porto Alegre, Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1999.
16. Steck H. Le syndrome extrapyramidal et diencephalique au Largactil et au Serpasil. Ann Med Psychol 1954;112:737-43.
17. Vorel SR, Ashby CR Jr, Paul M, Liu X, Hayes R, Hagan JJ, Middlemiss DN, Stemp G, Gardner EL. Dopamine D3 receptor antagonism inhibits cocaine-seeking and cocaine-enhanced brain reward in rats. J Neurosci 2002 Nov 1;22(21):9595-603
18. www.chatlink.com/~herbseed/Rauwolfia.htm

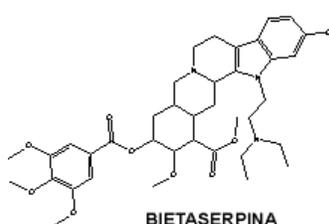
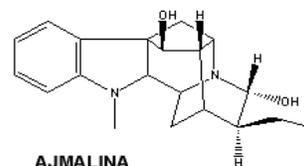
A) A Reserpina & Os Alcalóides da Rauwolfia



Rauwolfia serpentina

(www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/yakuso/ru/rwu/rwfia-e.html)

Há diversas espécies do gênero *Rauwolfia* com variações em sua composição de alcalóides. A *Rauwolfia serpentina* já teve identificados mais de 50 diferentes alcalóides, embora nem todos com estrutura indólica ou com as propriedades neurolépticas da deserpidina, da rescinamina ou da reserpina, alcalóides do subgrupo ioimbano. Como exemplo, dois alcalóides diidro-indólicos bem conhecidos da *Rauwolfia*, a ajmalina e a ajmalicina não as possuem, sendo usadas apenas

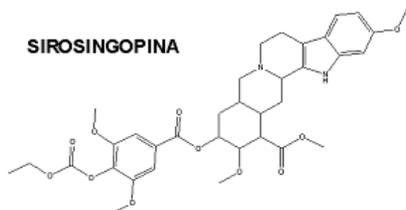


em cardiologia como agentes antiarrítmicos em testes diagnósticos e tratamento da Síndrome de Wolff-Parkinson-White (15).

Foram desenvolvidos derivados sintéticos da reserpina, mas apenas em busca de anti-hipertensivos mais eficazes e seguros. Nenhum destes compostos, apesar de depletore monoaminérgicos centrais em diferentes graus, despertaria interesse como potencial antipsicótico.

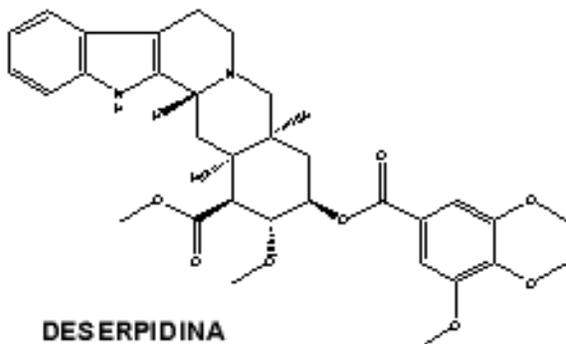
Poderiam ser citados: bietaserpina (*1-(2-Dietilamino) etil reserpina*, TENSIBAR[®], França) (22, 23, 24, 30); sirosingopina (*O-carbetoxi siringoil-metilreserpato*) (06, 14, 34, 35) e o composto CD-3400 (*metil O-(4-hidróxi-3-metóxicinamoil) reserpato*; $C_{35}H_{42}N_2O_9$) desenvolvido

a partir de pequena modificação na fórmula da rescinamina, nos anos 70, como novo anti-hipertensivo pela *Nippon Chemiphar Co. Ltda*, para melhor tolerabilidade gástrica (08) e menor ação central que a reserpina (41).



DESERPIDINA

(DESEPRIDINE, DESERPIDINE, DESMETOXYRESERPINE, RAUNORMINE, SERPIDINE)



Metil 17-alfa-metóxi-18-beta-((3,4,5-trimetóxi-benzoil)oxi)-3beta,20-alf-a-ioimban-16-beta-carboxilato ou:

3-beta,20-alfa-ioimban-16-beta-acido-carboxílico, 18-beta-hidróxi-17-alfa-metóxi-, metil éster, 3,4,5-trimetóxi-benzoato ou:

Metil 18beta-hidróxi-17alfa-metóxi-3beta,20alfa-ioimban-16beta-carb-oxilato, 3,4,5-trimetóxi-benzoato (éster) ou:

Éster metílico 3,4,5-trimetóxi-benzoato do ácido deserpidico.

(A 11025) (Lilly 22641)
(CAS RN 131-01-1)

FM: $C_{32}H_{38}N_2O_8$

DD: Fase Intensiva: 8 a 15mg, 3 tomadas diárias;
Manutenção: 1 a 5mg, 1 a 2 tomadas diárias VO (26).

Ao lado da reserpina e da rescinamina, a deserpidina completa o grupo dos três principais alcalóides ioimbanos da *Rauwolfia* com interesse psicofarmacológico e como esta última, preterida por não demonstrar vantagens em segurança ou eficácia sobre a reserpina.

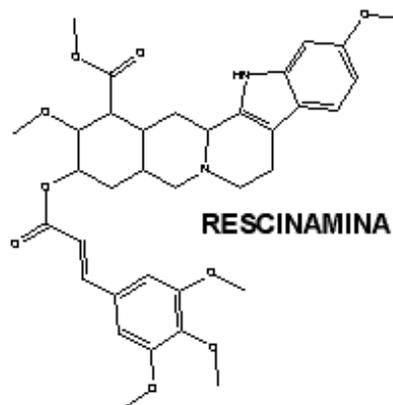
Embora utilizado na prática clínica européia dos anos 50 e 60 como medicamento antipsicótico e como tal considerado pelos consagrados psicofarmacólogos *Thomas Ban* e *Heinz Lehman* (26), além de figurar nas farmacopéias como “neuroléptico”, não foi submetido a uma ampla testagem clínica como a reserpina na indicação. Na literatura costuma ser mencionado, mais como um agente adrenérgico e anti-hipertensivo com ação central, e isto apenas até os anos 70. Raramente referências a seu emprego como antipsicótico.

As ações clínicas seriam muito semelhantes às da reserpina, da qual, aliás, difere estruturalmente muito pouco, apenas por ausência de um grupo metoxila na ampla estrutura heterocíclica do alcalóide.

Não disponível no Brasil. No Exterior:
CANESCIN[®], CANESCINE[®], HARMONYL[®], RAUNORMIN[®], RAUNORMINE[®], RECANESCIN[®], RESERPIDINE[®], TRANQUINIL[®].

RESCINAMINA

(RESCINNAMINE)



Ácido ioimban-16-carboxílico, 18-((3-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-1-oxo-2-propenil)óxi)-11,17-di-

metóxi-, metil éster, (3-beta,16-beta,17-alfa,18-beta,20-alfa)- ou:

Ácido 3beta,20alfa-ioimban-16beta-carboxílico, 18beta-hidróxi-11,17alfa-dimetóxi-, metil éster, 3,4,5-trimetóxicinamato (éster) ou:

Éster metílico do ácido 11,17-dimetóxi-18-((1-oxo-3-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-2-propenil)óxi)-3,20-ioimban-16-carboxílico ou:

Éster metil reserpato do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico ou:

Éster de metil reserpato do ácido 3,4,5-trimetoxilcinâmico ou:

Metil 18-o-(3,4,5-trimetóxicinamoil) reserpato ou:

Metil o-(4-hidróxi-3-metóxicinamoil)reserpato ou:

3,4,5-trimetilcinamoil metil reserpato ou:

Trimetóxicinamoil metil reserpato ou:

(CAS RNs 35440-49-4; 24815-24-5)

FM: $C_{33}H_{38}N_2O_8$

DD: 5 a 15mg. (10)

Difere da reserpina pela presença de 2 átomos de carbono adicionais em dupla ligação com seus respectivos átomos de hidrogênio na grande estrutura heterocíclica.

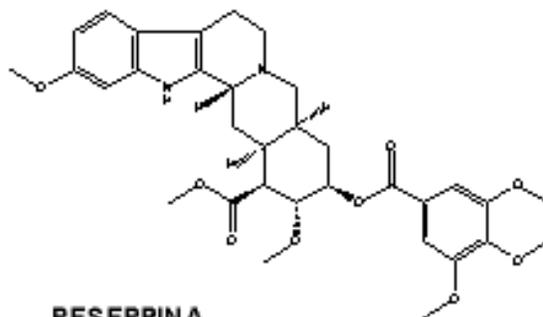
É menos potente periféricamente do que esta (40) e, quanto à ação depletora dopaminérgica em nível cerebral, situa-se numa posição intermediária em relação à reserpina (mais potente) e à sirosingopina (menos potente das três e mais seletiva sobre norepinefrina e serotonina) (14).

Foi ensaiada no *Rio de Janeiro* nos anos 60, mas apenas como um medicamento hipotensor com ação central (38), ao que se saiba. Apesar de ter as propriedades neurolépticas reconhecidas por farmacopéias e livros-texto de Farmacologia, não há registro de emprego clínico, ainda que experimental, como antipsicótico.

Não disponível no Brasil. No Exterior:
ANAPRAL[®]; ANAPREL[®] (Servier);
CINAMINE[®]; CINATABS[®]; MODERIL[®]
(Pfizer); NORMORESCINA[®]; RAUPYROL[®];
RAURESCINE[®]; RECINNAMINE[®];
RECITENSINA[®]; RESCALOID[®]; RESCAMIN[®];
RESCIDAN[®]; RESCIN[®]; RESCINPAL[®];
RESCISAN[®] (Pharmacia); RESCITENS[®];
RESERPINENE[®]; RESERPININ[®]; RESIPAL[®];
RESKINNAMIN[®]; SCINNAMINA[®];
TENAMINE[®]; TUAREG[®].

RESERPINA

(RESERPINE)



metil-18-O-(3,4,5-trimetóxi-benzoil) reserpato ou:
Metilreserpato 3,4,5-ácido trimetóxi-benzoico ou:
Ioimban-16-ácido carboxílico, 11,17-dimetóxi-18-
((3,4,5-trimetoxibenzoil)óxi)-,metil éster,
(3beta,16beta,17alfa,18beta,20alfa)- ou:
3-beta,20-alfa-Ioimban-16-beta-ácido
carboxílico, 18-beta-hidróxi-11,17-alfa-dimetóxi-,
metil éster, 3,4,5-trimetóxi-benzoato (éster) ou:
(NCI-C50157).

(CAS RNs 50-55-5; 1407-38-1; 141099-49-2;
8048-25-7)

FM: $C_{33}H_{40}N_2O_9$

DD: 3 a 9mg (09); 1,5 a
12mg (40).

Alcalóide indólico monoterpênico, do subtipo ioimbano, extraído da *Rauwolfia serpentina*, mas também encontrado em outras espécies, como *R. vomitoria* e outras. É responsável por cerca de 50% da atividade farmacológica do extrato bruto das raízes (25). É dotado de propriedades hipotensoras e antipsicóticas, agindo por depleção dos depósitos centrais das monoaminas cerebrais (catecolaminas e indolalquilaminas).

A primeira comprovação científica da eficácia hipotensora de extratos padronizados dos alcalóides das raízes da *Rauwolfia* remonta ao ano de 1931, fornecida pelos médicos hindus *G. Sen & K. Bose* (05). Ainda hoje, na Índia, pequenos fragmentos sólidos ou pó da raiz bruta são vendidos nos bazares como medicamento popular para epilepsia, mordeduras de cobras e doenças mentais (03). Foram identificados vários alcalóides com participação nos efeitos hipotensores e sedativos do extrato bruto das raízes, mas a reserpina foi considerada o principal princípio ativo da apocinácea. Com o isolamento e síntese deste alcalóide por *Mueller, Schlittler &*

Bein na Europa em 1952 (32), foi possível iniciarem-se testes laboratoriais e clínicos nos quais seriam confirmadas por *H. Steck*, em 1954, propriedades neurolépticas como aquelas, então, recém-descritas para a clorpromazina (46). O primeiro teste clínico em psiquiatria seria conduzido por *Nathan S. Kline* (19) em *Nova Iorque* no mesmo ano, seguindo-se cerca de seis meses depois, replicações por *Jean Delay*, *Pierre Deniker*, *Y. Tardieu* & *T. Lemperiere* na França (13), *E. Weber* na Suíça (49), e *R. Noce*, *D. Williams* & *W. Rapaport* (33) também nos Estados Unidos.

São históricos alguns artigos de psiquiatras brasileiros, praticamente simultâneos aos de *Kline* e *Delay*, como os de *Campos e cols.* em 1954 (07), *Krinsky e cols.* (21) e o de *Alves Garcia & Ferreira*, em 1955 (16). Igualmente merecem menção as publicações do grupo de *Recife*, liderado por *Lucena*, logo a seguir (28, 29).

Com o desenvolvimento de novos medicamentos antipsicóticos de síntese, mais eficazes e com ação terapêutica mais rápida e intensa, além de menores efeitos adversos cardiovasculares e sobre o humor, o interesse pela reserpina na clínica psiquiátrica passou a ser predominantemente histórico e teórico. Todavia, continua a ser internacionalmente empregada como medicamento de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial (45), figurando com destaque, nesta indicação, na 11ª edição da *Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde*. Seu papel na pesquisa neurofisiológica e no desenvolvimento de novos medicamentos com ação central também permanece, no entanto, grandemente inalterado. Uma promissora ação moduladora da reserpina sobre a atividade de liberação de peróxido por macrófagos, importante etapa da resposta imunológica tissular foi, por exemplo, recentemente identificada em animais de experimentação por *Moreira* e seus colaboradores da *Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista*, em *Araraquara*, *São Paulo* (31).

Mas, sobretudo, foram estudos laboratoriais com esta substância em animais de experimentação, na década de 50 e 60, que contribuiriam fundamentalmente para a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da *Doença de Parkinson*, da *Depressão* e da *Esquizofrenia*, bem como forneceram os primeiros modelos neuroquímicos paradigmáticos, ainda no presente utilizados, para o desenvolvimento de

medicamentos para estas enfermidades (02, 27, 42, 48).

Como antipsicótico, a reserpina costuma ter ação muito lenta e gradual, freqüentemente precedida por um período de excitação. Segundo a descrição de *Kline*, sua ação clínico-terapêutica pode ser dividida em três fases: uma primeira com duração de alguns dias em que predomina a sedação com o paciente mostrando-se sonolento e inativo; uma segunda fase de turbulência, com excitação, ansiedade e inquietude com o recrudescimento de sintomas produtivos como alucinações e delírios que pode durar até três semanas e, finalmente, um período de acalmia com o paciente mostrando-se mais confiante e cooperativo (fase integrativa). As doses requeridas (de 1,5 a 12mg/dia) são muito superiores às utilizadas na hipertensão arterial, o que praticamente inviabiliza o uso dos preparados orais atualmente disponíveis para esta indicação (comprimidos de 0,25mg). Na atualidade não se encontram disponíveis no Brasil preparados para uso parenteral.

O emprego terapêutico da reserpina, mesmo em pequenas doses orais como hipotensor, determina, com freqüência, quadros de *Depressão Maior* com grave impulsividade suicida, além de transtornos na função sexual (12, 50). Também pode determinar em alguns pacientes, letargia, insônia, pesadelos e crises convulsivas. Comprovadamente reduz o limiar epileptógeno nos animais de experimentação à semelhança da clorpromazina (18) e o uso simultâneo com eletroconvulsoterapia não é recomendável na clínica por já terem sido registrados óbitos relacionados à associação (40).

A literatura atual ainda registra seu emprego como antipsicótico embora em geral de forma anedótica como na associação com tiroxina em caso de *Catonia Periódica Maligna* (20), em paciente refratário a antipsicóticos típicos, lorazepam, bromocriptina e dantrolene (04); na *Esquizofrenia Refratária* em associação com a clozapina (17) ou com risperidona (44). Entretanto, recente revisão com oito ensaios duplo-cegos reuniu evidências para sugerir um uso mais freqüente nas formas refratárias de *Esquizofrenia* (09).

Parece guardar também uma limitada mas relevante utilidade na *Distonia Tardia* (11, 36, 37, 39, 43).

Recentemente se verificou que, apesar de prevenir a hipertermia da intoxicação pela metanfetamina em ratos, a reserpina não era capaz de prevenir as lesões estriatais neurotóxicas a ela

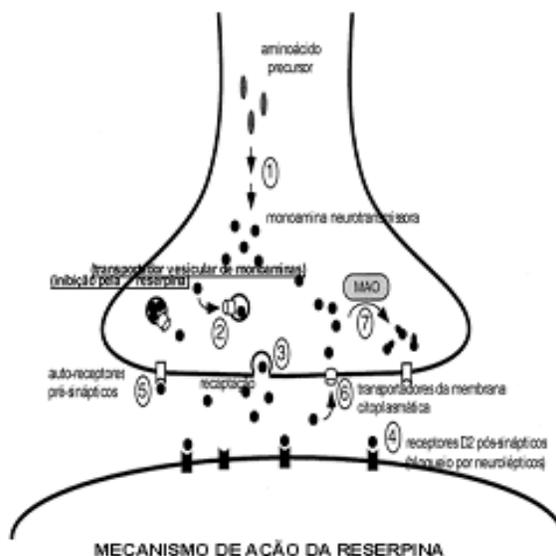
associadas, ao contrário dos antagonistas dopaminérgicos centrais convencionais (01).

Entre os efeitos adversos mais comuns, estão a elevação da prolactina no plasma, efeitos motores extrapiramidais (comuns nas doses acima de 5mg/dia), tremores, congestão nasal, hiper-motilidade e hiper-secreção gástrica, sialorréia, hipotermia, sedação, hipotensão, bradicardia, bradipnéia, miose. Reações cutâneas, discrasias sanguíneas e hepatotoxicidade seriam ocorrências excepcionais. Os efeitos digestivos podem determinar a reativação ou agravamento de úlceras péptidas preexistentes com sangramento e/ou perfuração.

Mecanismo de Ação

As monoaminas cerebrais, sintetizadas a partir de seus respectivos aminoácidos precursores, são armazenadas nas vesículas sinápticas de onde normalmente só são liberadas para o exterior da célula, quando atravessam a fenda sináptica e vão se ligar aos receptores pós-sinápticos. O excesso em catecolaminas é reabsorvido pelos receptores pré-sinápticos e ao penetrarem livremente no citoplasma celular de origem, sofrem imediata degradação e neutralização pela enzima *monoaminoxidase* (MAO). A reserpina, ao bloquear a formação dos depósitos e precocemente desencadear a ação da MAO, determina uma redução na atividade neurotransmissora. O decréscimo da atividade dopaminérgica central se faz, portanto, por um mecanismo diferente do clássico bloqueio dos receptores pós-sinápticos D_2 da quase totalidade dos neurolépticos sintéticos. Atualmente sabe-se que a reserpina age por inibição do agente *transportador vesicular das monoaminas*. Esta proteína é um transportador que se distingue, não só estrutural quanto funcionalmente, dos *transportadores da membrana citoplasmática* ao utilizar um gradiente H^+ ao invés de gradientes Na^+/Cl^- (47).

As principais etapas deste processo estão esquematicamente representadas na ilustração que se segue. Sintetizada a partir de seu aminoácido precursor (etapa 1), a catecolamina é, em seguida, carregada e armazenada pelo transportador vesicular de monoaminas (etapa 2), ação então que é especificamente inibida pela reserpina, determinando a precoce degradação intracelular do neurotransmissor por ação da MAO (etapa 7). Mecanismo diferente, portanto, do bloqueio catecolaminérgico pós-sináptico (etapa 4).



A penetração da reserpina no cérebro, quando comparada a outros órgãos, é muito pequena (menos de 0,1%), desaparecendo rapidamente (2 a 3 horas). Entretanto, os efeitos de uma única dose costumam persistir em média, por até 48 horas depois de atingir um máximo de atividade 8 horas após a aplicação. Acredita-se que a permanência de minúsculas quantidades do alcalóide no órgão, indetectáveis mas suficientes para bloquear o transporte das monoaminas recém sintetizadas para o interior das vesículas de armazenamento, é o que explicaria a intensificação e o prolongamento observado na redução da neurotransmissão muito tempo após o desaparecimento de concentrações detectáveis da reserpina neste órgão (40).

Estas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas explicariam a latência na obtenção dos efeitos terapêuticos, a excitação inicial observada nos pacientes, sua limitada eficácia antipsicótica, bem como boa parte dos efeitos adversos mais limitantes como a hipotensão arterial e os episódios de *Depressão Maior* com risco de suicídio.

No Brasil:

AELFAN-ESIDREX® (Novartis) - como hipotensor, 0,1mg por comp., em associação com sulfato de diidralazina e hidroclorotiazida; HIGROTON-RESERPINA® (Novartis) - como hipotensor, 0,25mg por comp., em associação com clortalidona; ID-SEDIN® (Nikkho) - como tranqüilizante, 0,2mg por comp., em associação com ácido *gama*-aminobutírico; NOVOSOX®

(Brasmedica) - como medicamento para o climatério, em associação com dietilestilbestrol, metiltestosterona, sulfato de estircina e outras substâncias; RESERPINA CRISTALIZADA[®] (Gross) - como hipotensor, 0,25mg por comp.; antigo SERPASOL[®] (Ciba-Geigy) - comp 0,10 e 0,25mg; amp 1 e 2,5mg.

No Exterior:

APOPLON[®] BIOSERPINE[®]
 CRYSTOSERPINE[®] DEMI-REGROTON[®]
 DIUPRES[®] DIUTENSEN-R[®] ELSERPINE[®]
 ESCASPERE[®] ESERPINE[®] ESKASERP[®]
 HYDROPRES[®] KITINE[®] KLIMANOSID[®]
 LEMISERP[®] LOWESERP[®] MAYSERPINE[®]
 METATENSIN[®] NAQUIVAL[®] QUIESCIN[®]
 RAUCAP[®] RAULEN[®] RAUNERVIL[®]
 RAUPASIL[®] RAURINE[®] RAUSAN[®] RAU-
 SED[®] RAUSEDIL[®] RAUSEDYL[®]
 RAUSERPOL[®] RAUSINGLE[®] REGROTON[®]
 RENESE R[®] RESEDRIL[®] RESE-LAR[®]
 RESERCEN[®] RESERPAMED[®] RESERPEX[®]
 SALUTENSIN[®] SER-AP-ES[®] SERPASIL[®]
 (USA) SERPASOL[®] UNIPRES[®]

Referências Bibliográficas (A Reserpina & Os Alcalóides da Rauwolfia)

01. Albers DS, Sonsalla PK. Methamphetamine-induced hyperthermia and dopaminergic neurotoxicity in mice: pharmacological profile of protective and nonprotective agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Dec;275(3):1104-14.
 02. Ban TA. Pharmacotherapy of depression: a historical analysis. *J Neural Transm* 2001;108(6):707-16.
 03. Bhatara VS, Sharma JN, Gupta S, Gupta YK. Images in psychiatry. Rauwolfia serpentina: the first herbal antipsychotic. *Am J Psychiatry* 1997 Jul;154(7):894.
 04. Boyarsky BK, Fuller M, Early T. Malignant catatonia-induced respiratory failure with response to ECT. *J ECT* 1999 Sep;15(3):232-6.
 05. Caldwell AE. Historia de la Psicofarmacologia. In: Clark WG & del Giudice J. *Principios De Psicofarmacologia*. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975.
 06. Camanni E, Strumia E, Portaleone P, Molinatti GM. Prolactin secretion during reserpine and syrosingopine treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20(5):347-9.
 07. Campos JS et al. Algumas observações sobre o emprego da Rauwolfia sello Avu em psiquiatria. *Bol Inst Vital Brasil* 1954; 5:199.
 08. Chiba M, Miyake N, Tamada T, Fujimoto Y, Okabe S. Findings in the gastric mucosa and gastric secretion in rats treated with methyl O-(4-hydroxy-3-methoxycinnamoyl) reserpate (CD-3400) and reserpine derivatives. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1976 Nov;72(8):969-78.

09. Christison GW, Kirch DG, Wyatt R. When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991;18:217-45.
 10. Clark WG & del Giudice J. *Principios De Psicofarmacologia*. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975.
 11. Daniel DG, Egan MF, Wolf SS. 2.6 - Neuropsychiatric Aspects of Movement Disorders. Neuleptic-Induced Tardive Dyskinesia. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed, CD-Rom, Folium Infobase, Lippincott Williams & Wilkins Co, 1999.
 12. Deepak KK, Bhargava B, Narang R, Paudel BH, Rai PK, Saxena S. Autonomic studies in hypertensive patient with unusual sexual dysfunction: response to reserpine. *Clin Auton Res* 2000 Oct;10(5):313-5.
 13. Delay J, Deniker P, Tardieu Y, Lemperiere T. Premiers essais en thérapeutique psychiatrique de la réserpine, alcaloïde nouveau de la Rauwolfia Serpentina CR 52. *Congrès des alienistes et neurol de Langue Française*. 1954;836-41.
 14. Furukawa T, Sano T, Kohno Y, Koga M, Nagasaki N. Selective depleting effect of syrosingopine on brain catecholamine levels with relation to morphine analgesia in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1976 Apr;4(4):419-25.
 15. Gao S, von Schumann G, Stockigt J. A newly-detected reductase from Rauwolfia closes a gap in the biosynthesis of the antiarrhythmic alkaloid ajmaline. *Planta Med*. 2002 Oct;68(10):906-11.
 16. Garcia JA, Ferreira LR. Investigações terapêuticas com um dos alcalóides da Rauwolfia serpentina. *J Bras Psiq* 1955; 12:279.
 17. Healy DJ, Dalack GW, Meador-Woodruff JH. Clozapine-reserpine combination for refractory psychosis. *Schizophr Res* 1997 Jun 20;25(3):259-60.
 18. Kitano Y, Usui C, Takasuna K, Hirohashi M, Nomura M. Increasing-current electroshock seizure test: a new method for assessment of anti- and pro-convulsant activities of drugs in mice. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1996 Feb;35(1):25-9.
 19. Kline NS. Use of Rauwolfia Serpentina Benth in neuropsychiatric conditions. *Ann N Y Acad Sci* 1954;59:107-32.
 20. Komori T, Nomaguchi M, Kodama S, Takigawa M, Nomura J. Thyroid hormone and reserpine abolished periods of periodic catatonia: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 1997 Aug;96(2):155-6.
 21. Krinsky S et al. Sobre o emprego da reserpina em psiquiatria. Considerações preliminares. *Arq Dep Assist Psicop Esta S Paulo* 1955; 21:5-19.
 22. Lafille C. Comparison of the sedative effects of reserpine, syrosingopine and bietàserpine on the behavior of mice. *C R Seances Soc Biol Fil* 1967; 161(12):2461-5.
 23. Lehnert S. Toxicity to tumour cells of diethylaminoreserpine. *Br J Cancer Suppl* 1980 Apr;41(Suppl 4):222-5.
 24. Lehnert S. Toxicity of diethylaminoreserpine to tumor cells: effects of drug alone and in combination with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982, Mar-Apr;8(3-4):505-9.
 25. Lehman HE, Ban TA. The History of Psychopharmacology of Schizophrenia. *Canad J Psychiatry* 1997; 42:152-62.
 26. Lehman HE, Ban TA. Empleo Clínico de Otros Fármacos Antipsicóticos. In: Clark WG & del Giudice J. *Principios De Psicofarmacologia*. Trad esp, La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1975, pp 683-687.
 27. Lorenc-Koci E, Ossowska K, Wardas J, Wolfarth S. Does reserpine induce parkinsonian rigidity? *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995;9(2-3):211-23.
 28. Lucena J, Loreto G, Costa AS. Traitement de la schizophrénie par la reserpine. *Neurobiologia* 1957; 20(1):51-5.

29. Lucena J, Loreto G, Costa AS. Resultados do tratamento de doentes mentais pela reserpina. *O Hospital* 1957; 51(4):85-108.

30. Marriq J. Clinical trials of a new reserpine derivative: bietaserpine. *Mars Med* 1967;104(10):8836.

31. Moreira RR, Carlos IZ, Vilega W. Release of intermediate reactive hydrogen peroxide by macrophage cells activated by natural products. *Biol Pharm Bull* 2001 Feb;24(2):201-4.

32. Mueller JM, Schlittler E, Bein HJ. Reserpin, der sedative wirkstoff aus *Rauwolfia Serpentina* Benth. *Experientia* 1952;8:338-9.

33. Noce RN, Williams DB, Rapaport W. Reserpine (*Serpasil*) in the management of the mentally ill and the mentally retarded. *JAMA* 1954;156:821-4.

34. Ono N, Maeda Y, Kawasaki H, Kuroda M, Kushiku K. Central and other pharmacological actions of syrosingopine (*O*-carbethoxysyringoyl methylreserpate) *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1973 Jul;69(4):499-521.

35. Palfai T, Walsh TJ. Comparison of the long-term cumulative effects of reserpine and syrosingopine on general activity. *Pharmacol Biochem Behav* 1979 Nov;11(5):585-7.

36. Raja M. Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. *Drug Saf* 1998 Jul;19(1):57-72.

37. Rojas VM, Davies RK. Reserpine treatment of comorbid Tourette's disorder and tardive dystonia. *J Clin Psychiatry* 1999 Oct;60(10):709-10.

38. Santana ET, Seixas A, Tashima F, Toshio OM, Santana MA, de Freitas Z. Controle da hipertensão arterial pelo sinergismo de um hipotensor central com um medicamento vasotrópico (trimetazidina). *Hospital (Rio J)* 1968 Nov;74(5):1701-6.

39. Shan DE, Liao KK, Fuh JL. Clinical manifestations of tardive truncal dystonia--abdominal movements: report of two cases. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1998 Sep;61(9):545-50.

40. Shepherd M, Lader M, Rodnight R. *Psicofarmacologia Clinica*. Trad espan, Ed Acribia, Saragoça, 1972.

41. Shika K, Nakata C, Ogura M, Tamada T, Fujimoto Y. Inhibitory effects of methyl *o*-(4-hydroxy-3-methoxycinnamoyl) reserpate (CD-3400) on the central nervous system. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1977 Oct;73(7):717-34.

42. Silverdale MA, McGuire S, McInnes A, Crossman AR, Brotchie JM. Striatal cannabinoid CB1 receptor mRNA expression is decreased in the reserpine-treated rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2001 Jun;169(2):400-6.

43. Soares KV, McGrath JJ. The treatment of tardive dyskinesia—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 1999 Aug 23;39(1):1-16; discussion 17-8.; Tarsy D. Tardive Dyskinesia. *Curr Treat Options Neurol* 2000 May;2(3):205-214.

44. Solon EN. Risperidone-reserpine combination in refractory psychosis. *Schizophr Res* 1996 Dec 15;22(3):265-6.

45. Southern African Hypertension Society Executive Committee 2000. Hypertension clinical guideline 2000. *S Afr Med J* 2001 Feb;91(2 Pt 2):163-72.

46. Steck H. Le syndrome extrapyramidal et diencephalique au Largactil et au Serpasil. *Ann Med Psychol* 1954;112:737-43.

47. Tecott LH. 1.4 – Monoamine Neurotransmitters. In: Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed, CD-Rom, Folium Infobase, Lippincott Williams & Wilkins Co, 1999.

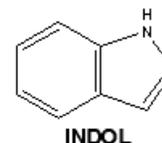
48. Utley JD, Carlsson A. Relative effects of L-DOPA and its methyl ester given orally or intraperitoneally to reserpine-treated mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1965;23(2):189-93.

49. Weber E. Ein *Rauwolfia* Alkaloid in der psychiatrie: Seine wirkungsähnlichkeit mit chlorpromazin. *Schweiz Med Wochenschr* 1954;44:968-70.

50. Yamauchi K, Takaura Y, Noto T, Saegusa T, Nakatsuji S, Ohishi Y. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats 7). Effects of reserpine in 2- and 4-weeks studies. *J Toxicol Sci* 2000 Oct;25 Spec No:79-85.

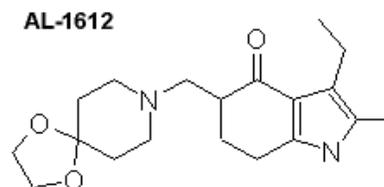
B) Outros Indólicos

Aqui foram reunidos de forma assistemática, diferentes compostos sintéticos indólicos com potencial utilidade como antipsicóticos com subestrutura *metil-indólica*, *pirido-indólica*, *indolônica*, *iso-quinolinônica*, *dioxil-indólica*, *propil-indólica*, etc.



O composto isoquinolinônico *HR-375* (3-(4-(3-(4-fluorobenzoyl)-propil-piperazino-1-il-isoquinolino + + + -cloridrato) da mesma série de síntese do tepirindol (*HR-592*) e lançado nos anos 80 como antagonista dos receptores opióides σ e potencial antipsicótico (109), não foi formalmente relacionado pela ausência de registros nos bancos de dados especializados bem como, de ensaios clínicos e referências na literatura desde então.

AL-1612



3-etil-6, 7-diidro-2-metil-5-[(1, 4-dioxa-8 azaspiro[4.5]decil)metil] indol-4 (5H)-ona ou: 3-Etil-5-(4,4-etilenodioxipiperidino-1-metil)-6,7-diidro-2-metilindol-4(5H)-ona ou: Indol-4(5H)-ona, 5-(1,4-dioxa-8-azaspiro(4.5)dec-8-ilmetil)-3-etil-6,7-diidro-2-metil- ou: 3-Etil-6,7-diidro-2-metil-5-(4,4-etilenodioxipiperidinometil)indol-4(5H)-ona ou: 4H-Indol-4-ona 1,5,6,7-tetraidro-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro(4.5)dec-8-ilmetil)-3-etil-2-metil- ou: 4H-Indol-4-ona, 5-(1,4-dioxa-8-azaspiro(4.5)dec-8-ilmetil)-3-etil-1,5,6,7-tetraidro-2-metil- ou:

(AL 1612).
(CAS RN 25331-92-4)
FM: $C_{19}H_{28}N_2O_3$
DD: 200 a 400mg (27)

Faz parte, juntamente com o *AL-1965* (ver *2-imidazolidinonas*), de um grupo de derivados indólicos desenvolvidos pela *Bristol* norte-americana na década de 70, como potenciais antipsicóticos (27, 96, 110). Como era praxe na época, também foi ensaiado, em doses menores, nos *Transtornos de Ansiedade* (19).

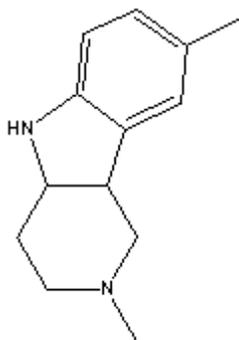
Suas propriedades antieméticas mostram-se aparentemente muito inferiores às da metoclopramida e mesmo às do haloperidol (47).

Não despertou maior interesse como antipsicótico, provavelmente pela ausência de vantagens terapêuticas definidas frente aos congêneres já consagrados, e pelo nítido perfil de efeitos adversos extrapiramidais.

Não disponível comercialmente.

CARBIDINA

(*CARBIDIN, CARBIDINE, DICARBINE, KARBIDIN, STOBADINE*)



CARBIDINA

5H-Pirido(4,3-b) indol, 1,2,3,4,4a,9b-hexaidro-2,8-dimetil-, dicloridrato ou:

2,8-Dimetil-1,2,3,4,4a,9b-hexaidro-gama-carbolino dicloridrato ou:

2,3,4,4a,5,9b-Hexaidro-2,8-dimetil-1H-pirido(4,3-b)indol ou:

1H-Pirido(4,3-b) indol, 2,3,4,4a,5,9b-hexaidro-2,8-dimetil- ou:

2,3,4,4a,5,9b-Hexaidro-2,8-dimetil-1H-pirido(4,3-b) indol ou:

1,2,3,4,4a,9b-Hexaidro-2,8-dimetil-5H-pirido(4,3-b) indol dicloridrato ou:

(*DH-1011*).

(CAS RNs 17411-19-7; 33162-17-3)

FM: $C_{13}H_{18}N_2$; $C_{13}H_{18}N_2.2Cl.H$
DD: 40 a 160mg.

Derivado pirido-indólico da *gama-carbolina*, introduzido na década de 70 somente em países da antiga União Soviética (Rússia, antiga Checoslováquia) (12), não figurando por isto em alguns dos bancos de dados especializados.

Foi proposto na década seguinte como “neuroléptico atípico” (73), além de agente antiarrítmico (69), antimutagênico e antioxidante.

Apesar do promissor lançamento, seu desenvolvimento farmacêutico foi direcionado apenas para as últimas indicações, não havendo registro de ensaios clínicos como antipsicótico.

Atua como um depletor de monoaminas (07), aumentando o “*turn-over*” de dopamina seletivamente no córtex frontal em relação ao *striatum* e núcleo *accumbens* e demonstrando uma ação serotoninérgica ($5HT_2$) importante, características que o distinguem da sulpirida ou, por exemplo, do haloperidol (75) bloqueadores dopaminérgicos *D₂-like* seletivos.

Exerce adicionalmente um efeito estimulador da biossíntese de dopamina por ação de bloqueio dos auto-receptores (34) só determinando catalepsia em doses 100 vezes maiores (25mg/kg de peso) do que as necessárias para a obtenção do efeito de depleção dopaminérgica (0.2 a 0.5mg/kg de peso) tratando-se de animais de experimentação (35).

Suas propriedades neurolépticas são mais pronunciadas na forma isomérica *trans* do que na *cis* (33).

Também possui uma ação anti-histamínica não-seletiva (H_1 e H_2), que seria responsável pelas propriedades antiulcerogênicas observadas (26, 76).

Durante os anos 90, foi desenvolvido um análogo da carbidina (*1,2,3,4,5,5a,6,10b-octaidroazepino-[4,5-b]indol*) com potentes propriedades tranqüilizantes e antipsicóticas típicas, denominado de *carazedine* ou *karazedin* (11), mas cujo desenvolvimento não foi retomado.

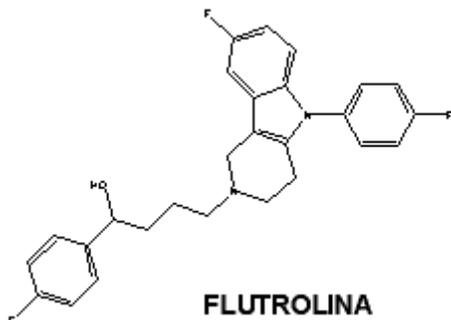
Não disponível no Brasil.

No Exterior:

KARBIDIN® STOBADIN®

FLUTROLINA

(FLUTROLINE, FLUTROLINO)



2*H*-Pirido(4,3-*b*)indol-2-butanol, 8-fluor-alfa,5-bis(4-fluorofenil)-1,3,4,5-tetraidro-, (+)-ou: (+)-8-Fluor-alfa,5-bis(*p*-fluorofenil)-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-*p*-irido(4,3-*b*)indol-2-butanol ou: 8-Fluor-5-(4-fluorofenil)-2-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiutil)-2,3,4,4a,5,9b-hexaidro-1*H*-pirido(4,3-*b*)indol cloridrato ou: (2-Parafuorofenil-4-hidroxiutil)-5-parafuorofenil-8-fluor-1-,2,3,4-tetraidro-gama-carbolina ou: (CP-36,584).

(CAS RNs 70801-02-4; 62655-22-5 – cloridrato)

FM: C₂₇H₂₅F₃N₂O
DD: 20 a 100mg (62, 72)

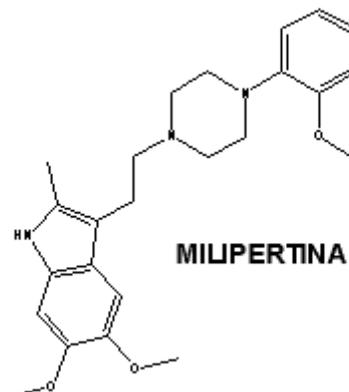
Como a carbidina, é considerado um derivado gama-carbolínico de estrutura indólica com propriedades neurolépticas e ação antipsicótica, mas não há referências a seu exato mecanismo de ação. Sua patente pertence à *Pfizer*. Foi introduzido no início dos anos 80 (30). Mais recentemente, no início da década de 90, foram desenvolvidos alguns derivados com menor ação antidopaminérgica mas cujo desenvolvimento também parece ter sido abandonado (48).

A literatura registra apenas dois ensaios abertos em 1980 e 1982 com doses fixas únicas diárias envolvendo respectivamente 25 e 48 pacientes esquizofrênicos hospitalizados. Estes ensaios teriam revelado razoável tolerabilidade, com maior eficácia das doses entre 20 e 100mg/dia, quando também teriam sido observadas elevações mais acentuadas das taxas de prolactina (62, 63, 72). Não consta seu licenciamento ou aproveitamento comercial em qualquer país.

Não disponível comercialmente.

MILIPERTINA

(MILIPERTINE)



1*H*-Indol,5,6-dimetóxi-3-(2-(4-(2-metóxiifenil)-1-piperazinil)etil)-2-me-til- ou: 5,6-Dimetóxi-3-(2-(4-(*o*-metóxiifenil)-1-piperazinil)etil)-2-me-tilindol, hemitartrato ou: (WIN 18935).
(CAS RN 24360-55-2)
FM: C₂₄H₃₁N₃O₃
DD: 200 a 400mg (64)

Heterocíclico aril-piperazínico metil-indólico com estrutura molecular quase idêntica à da oxipertina, diferindo desta apenas pelo acréscimo de um grupo carbonil no anel fenílico terminal.

Tem uma única menção de experimentação clínica, no início da década de 70 com esquizofrênicos refratários, (74) sem menção a qualquer ensaio novo ou desenvolvimento posterior.

Revelou acentuados efeitos extrapiramidais com tendência à perda ponderal durante o tratamento à semelhança do observado com a molindona.

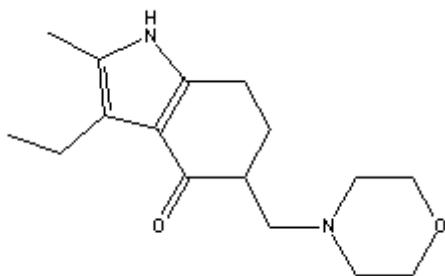
Constam registros nos bancos de dados do *Instituto Lundbeck* (64) como neuroléptico e do *ChemID Plus* (18) como antipsicótico e tranqüilizante.

Sua patente está originalmente registrada em nome da *Winthrop* norte-americana.

Não disponível comercialmente.

MOLINDONA

(INDOL-4(5H)-ONE, MOLINDONE)



MOLINDONA

Indol-4(5H)-ona, 3-etil-6,7-diidro-2-metil-5-(morfolinometil)- ou:
4H-Indol-4-ona, 3-etil-1,5,6,7-tetraidro-2-metil-5-(4-morfolinilmetil)- ou:
3-Etil-6,7-diidro-2-metil-5-(morfolinometil)indol-4(5H)-ona ou:
3-Etil-1,5,6,7-tetraidro-2-metil-5-(4-morfolinilmetil)-4H-in- dol-4-ona ou:
(HSDB 3131)(En-1733A)
(CAS RN 7416-34-4)
FM: $C_{16}H_{24}N_2O_2$
DD: 40 a 225mg (64); 20 a 225mg (91); 50 a 100mg (70); 50 a 225mg (58).

Introduzido como antipsicótico ainda na década de 60 (111), é um antipsicótico com perfil muito interessante e com diversas características distintas dos neurolépticos convencionais.

Do ponto de vista estrutural, embora seja um derivado indólico, tem em comum com as butirofenonas a presença de um grupo carbonil adjacente a anel aromático.

Tem potência intermediária e baixo perfil de efeitos extrapiramidais e anticolinérgicos, sendo freqüentemente considerado um atípico por seu comportamento nas provas laboratoriais com experimentação animal (05, 06, 28, 78).

Esta suposta atipicidade laboratorial, porém, não encontrou suficiente respaldo nos dados levantados por ampla metanálise dos ensaios clínicos disponíveis (08).

Embora uma diidroindolona, derivado indólico, portanto, não age como depletor e sim como bloqueador D_2 com afinidade menor por D_1 . Embora ocupe grande parte dos receptores D_2 , o faz de modo débil, sendo facilmente deslocado pela dopamina endógena (ao contrário dos antipsicóticos convencionais ou típicos, particularmente os de alta potência. Comportou-se, a esse respeito aliás, da mesma forma que clozapina, quetiapina, olanzapina,

sertindol, sulpirida, melperona, perlapina e remoxiprida). A esta característica se deve o baixo registro de efeitos extrapiramidais com os atípicos - e não aos baixos percentuais de ocupação D_2 , como pretendem ter cabalmente demonstrado Seeman & Tallerico (97).

Em ratos, a administração em regimes prolongados com altas (40mg/kg de peso) e baixas (5mg/kg) doses ocasiona igualmente aumento do número de receptores de dopamina no *striatum*, sem nenhuma influência sobre $5Ht_1$ e $5Ht_2$. Porém somente com doses altas se observa diminuição dos receptores de triptamina por bloqueio da *monoaminoxidase do tipo A* (86), ação comprovada tanto *in vivo* como *in vitro* (10).

Teria também uma importante ação sobre os auto-receptores dopaminérgicos (01, 53) e proporcionalmente maior ação sobre as vias dopaminérgicas mesocortical e mesolímbica do que nigro-estriatal. Tem também, experimentalmente, menor tendência a ocasionar convulsões do que outros antipsicóticos (88, 90).

Demonstra baixa a moderada afinidade por receptores colinérgicos e alfadrenérgicos.

Tem meia-vida curta de 1,5 horas, mas efeitos prolongados com uma única dose diária sugerem a formação de metabólitos ativos (20). Por ser fracamente hidrofílico e ter efeito sedativo moderado, foi proposto ainda recentemente como neuroléptico preferencial na gravidez (93).

Ao contrário da clorpromazina, não parece interferir com a ação hipotensora da guanetidina (39, 100).

Já foi empregado com boa tolerabilidade e boa resposta terapêutica na encefalopatia da *Síndrome da Imunodeficiência Adquirida* do vírus *HIV*, quando os pacientes com sintomas psicóticos (*Delirium*) costumam apresentar importante sensibilidade extrapiramidal (29, 51). Também se registra seu emprego com sucesso numa paciente que invariavelmente desenvolvia polidipsia com hiponatremia com outros antipsicóticos típicos (41). Talvez sua característica mais marcante, contrariamente a grande maioria dos antipsicóticos, inclusive atípicos, é que seu emprego costuma estar relacionado a perda ao invés de ganho de peso (03, 36, 37, 92, 106).

Há pelo menos um caso descrito de hepatotoxicidade em paciente adolescente (15), embora análises laboratoriais comparativas com outros antipsicóticos tenham demonstrado citotoxicidade significativamente mais baixa que a dos fenotiazínicos e até mesmo

loxapina (83). No caso de agranulocitose em que foi implicado, o paciente fizera uso, e por mais tempo, de clozapina (38).

Não obstante sua propalada atipicidade, já esteve implicada no desencadeamento de galactorrêia por elevação das concentrações de prolactina (122). Também foi responsabilizada por *Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)* (44, 108); caso grave de rabdomiólise (54) e casos de *Discinesia Tardia* (04, 56), como toda substância antipsicótica conhecida, inclusive atípicos. Estudo comparativo com haloperidol, porém, sugere um risco de *Discinesia* menor por parte da molindona (40) e foi empregada em paciente com história prévia de *SNM* por tioridazina e trifluperazina, com boa tolerabilidade (102).

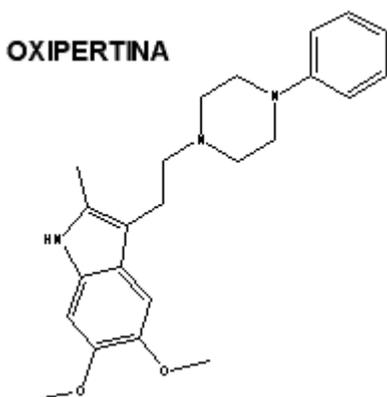
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

LIDONE® (Canadá), MOBAN® (USA)(Du Pont) - clorid, comp 5, 10, 25, 50 e 100mg; sol oral 20mg/ml.

OXIPERTINA

(OXYPERTINE)



1-[2-(5,6-dimetóxi-2-metil-3-indol)-4-fenilpiperidina ou:
1H-Indol, 5,6-dimetóxi-2-metil-3-(2-(4-fenil-1-piperazinil)etil)-ou:
5,6-Dimetóxi-2-metil-3-(2-(4-fenil-1-piperazinil)etil)indol ou:
Indol, 5,6-dimetóxi-2-metil-3-(2-(4-fenil-1-piperazinil)etil)- ou:
dimetóxi-5,6 metil-2((fenil-4 piperazinil-1)-2 etil)-3 indol ou:
(WIN 18,501; WIN 18501-2)
(CAS RN 153-87-7)
FM: C₂₃-H₂₉-N₃-O₂

DD: 60 a 120mg (65); 80 a 300mg (64); 20 a 160mg (16).

NT: 29.9-80.4ng/ml (114)

Antipsicótico com potência intermediária introduzido na década de 60 na Europa e no Japão, tendo sido inicialmente bastante ensaiado nesta indicação (02, 49, 94, 95, 101, 113, 115, 119).

Foi experimentado na mesma época no Brasil, no Rio de Janeiro, por Caruso Madalena (66) e por Sérgio Terra, Romildo Bueno, Ulysses Vianna Filho e outros pesquisadores no Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (82).

Quimicamente é um derivado heterocíclico metilindólico, com estrutura aril-piperazínica muito semelhante a outros compostos indólicos (milipertina, solipertina) e com parentesco com os não indólicos zolertina, empiprazol, dapiprazol, mepiprazol, antrafenina, piribedil e azaperona). *Aril* é denominação genérica para os grupos químicos formados a partir da substituição de um dos hidrogênios de um hidrocarboneto aromático.

Age como depletor de monoaminas como a reserpina e não por bloqueio de receptores pós-sinápticos, mas, depleta seletivamente a dopamina e, em grau menor, a norepinefrina, quase não mostrando ação sobre os depósitos de serotonina (09, 59, 79). Muito provavelmente por conta destas características farmacodinâmicas distintas, não costuma ocasionar depressão como a reserpina e demais alcalóides da *Rauwolfia* (14), embora possua efeito hipotensor.

Foi também inicialmente proposta nas décadas de 60 e 70 como ansiolítico alternativo (71, 81), coadjuvante de tricíclicos na *Depressão Maior* (99) e como medicação pré-anestésica oral e analgesia do pós-operatório (25, 121).

Entretanto, seria um antipsicótico menos eficaz que a clorpromazina (42, 84, 120), ainda que com menor risco de efeitos extrapiramidais e alguma utilidade em pacientes com predomínio de anergia e falta de iniciativa (17, 80, 118).

Chegou a ser estudada e proposta como alternativa terapêutica na *Discinesia Tardia* com base em ensaios de curta duração (31, 57, 105), mas estudos mais prolongados vieram revelar que as melhoras observadas tendiam a se reduzir, ou mesmo desaparecer ao longo do tempo (104), fato observado com outros neurolépticos. Recente metanálise porém, em que pese o limitado número de ensaios controlados arrolados e a maior parte de curta duração, teria identificado níveis significativos de eficácia para oxipertina na

Discinesia Tardia, ao lado da *L-Dopa*, valproato de sódio, vitamina *E* e tiaprida, diferentemente de outros neurolépticos e, sobretudo, de bromocriptina, ceruletida, clonidina, estrogênio, ácido gama-linolênico, hidergine, lecitina, lítio, progabida, seligilina e tetraidroisoxazolo piridinol (103).

Seus efeitos adversos mais frequentes foram: sonolência, ataxia, inquietude psicomotora, reações extrapiramidais, lipotimias, vertigens, náuseas, sialorréia, vômitos, hipertermia, hipotensão, taquicardia. Recentemente dois casos de *Síndrome Neuroléptica Maligna* em pacientes senis com evidências de comprometimento orgânico-cerebral, em associações com a tiaprida, uma benzamida, foram relatados no Japão (112).

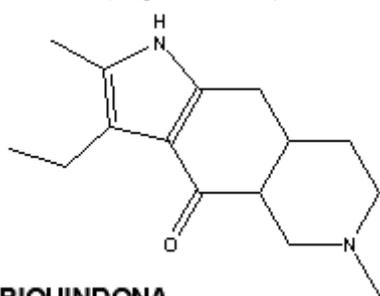
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

OXYPERTINE (Reino Unido) (*Sanofi Winthrop*) - cáps 10, comp 40mg; FORIT® (Reino Unido) (*Sanofi Winthrop*) comp 40mg (descontinuado); INTEGRIN® (Reino Unido) (*Sanofi Winthrop*) - cáps 10 e 40mg (descontinuado); EQUIPERTINE® (França) (descontinuado), OPERTIL® (Finlândia) (*L'efarmos*) - comp 40mg (descontinuado) 5 e 10mg.

PIQUINDONA

(PIQUINDONE)



PIQUINDONA

4*H*-Pirrolo(2,3-*g*)isoquinolin-4-ona, 3-*etil*-1,4*a*, 5,6,7,8,8*a*,9-octaidro-2,6-dimetil-,*trans*-(+/-)- ou: (Ro 22-1319)

(CAS RN 78541-97-6)

FM: C₁₅H₂₂N₂O

DD: 10 a 60mg.

Derivado pirrolo-isoquinolínico, análogo rígido da molindona, apresentado nos anos 80 como um novo e potencial antipsicótico atípico com potência próxima à do haloperidol, mas menor propensão que este às reações extrapiramidais (24). Teve seu emprego sugerido na *Síndrome de Gilles de La Tourette* em

substituição ao haloperidol (116, 117). Sua patente pertence à *Roche* (CH).

O composto, também classificado como uma indolona ou como uma *metóxi*-benzamida, foi especificamente desenhado a partir da fórmula da molindona para uma melhor conformação molecular tridimensional aos receptores dopaminérgicos *D*₂, com propriedades estereoespaciais próximas às das ortopramidas (metoclopramida) e do atípico zetidolina (uma imidazolidinona, do grupo do sertindol que examinamos na última seção deste capítulo) (22, 23, 32, 87, 89).

É considerado um bloqueador dopaminérgico *D*₂ seletivo (77) e não um depletor de monoaminas como os alcalóides indólicos da *Rauwolfia*.

Apesar de potencial cataleptogênico menor, a elevação nas concentrações de prolactina observada com a piquindona foi tão intensa quanto a determinada pelo haloperidol (61).

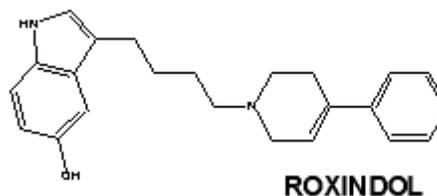
Na clínica foi pouco ensaiada. Há o registro de um estudo duplo-cego controlado por placebo com curta duração (2 semanas) e envolvendo 3 dezenas de pacientes esquizofrênicos, conduzido por *Cohen, Stephen Stahl* e demais colaboradores da *Faculdade de Medicina da Universidade de Stanford*, Califórnia, no final da década de 80 (21). Eles teriam constatado melhoras estatisticamente significativas, embora moderadas, nos sintomas positivos e melhoras não-significativas nos negativos, com baixa propensão a reações extrapiramidais.

Desde então, no entanto, não houve novos investimentos em seu desenvolvimento. Não consta seu licenciamento ou comercialização na atualidade.

Não disponível comercialmente

ROXINDOL

(ROXINDOLE)



ROXINDOL

1*H*-indol-5-ol,3-(4-(3,6-diidro-4-fenil-1(2*H*)-piridinil)butil)-,monometanosulfonato ou:

5-Hidróxi-3-(4-(4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiídil)-1-butil)-1-indol mesilato ou:
indolilbutil-4-feniltetraidropiridina ou:
3-[4-(4-fenil-1, 2, 3, 6-tetraidro-1-piridil)butil]indol-5-ol (mesilato) ou:
(EMD 49,980, mesilato; EMD 38362, cloridrato).
(CAS RN 119742-13-1)
FM: $C_{23}H_{26}N_2O.C-H_4O_3-S$
DD: 15 a 45mg.

Foi introduzido como um antipsicótico sem propriedades catalépticas e potente agonista seletivo nos auto-receptores dopaminérgicos, cujo emprego contribuiria para uma redução na hipersensibilidade dopaminérgica central postuladamente presente em pacientes esquizofrênicos (46, 55, 60).

Mostrou capacidade de reduzir a secreção de prolactina em intensidade comparável à da bromocriptina (52, 107), além de propriedades antidepressivas, mesmo nas faixas inferiores de doses, e rápido início de ação nos pacientes com *Depressão Maior* (45,123).

Estudos farmacodinâmicos mais apurados demonstraram que se comportava como um agonista parcial dopaminérgico D_3 (em menor grau D_2 e D_4), serotoninérgico $5Ht_{1A}$ (em menor grau $5Ht_{1B}$ e $5Ht_{1D}$), passando a ser referido como potencial antidepressivo (68, 85).

Também confirmar-se-ia importante antagonismo serotoninérgico em $5Ht_{2A}$ (67), efeitos inibitórios na recaptção de serotonina (13), além do potente e seletivo agonismo D_2 pré-sináptico mencionado (98).

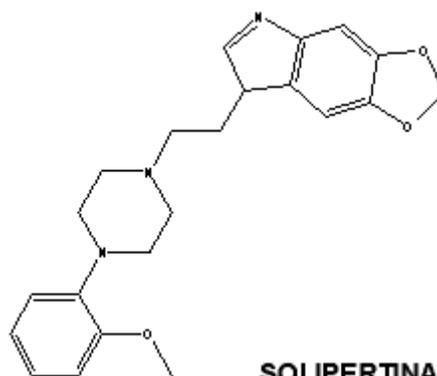
Seu desenvolvimento como antipsicótico viria a ser interrompido a partir do ensaio clínico com esquizofrênicos que a literatura registra em 1995 (46).

Desde então, não se tem registros de novos ensaios em qualquer de suas potenciais indicações.

Não disponível comercialmente.

SOLIPERTINA

(SOLYPERTINE, SOLPYERTINE)



5H-1,3-Dioxolo(4,5-f)indol, 7-(2-(4-(2-metóxiifenil)-1-piperazinil)etil)- ou:
7-(2-(4-(o-Metóxiifenil)-1-piperazinil)etil)(5H)-1,3-dioxol (4,- 5-f) indol ou:
(WIN 18413-2)
(CAS RN 4448-96-8)
FM: $C_{22}H_{25}N_3O_3$

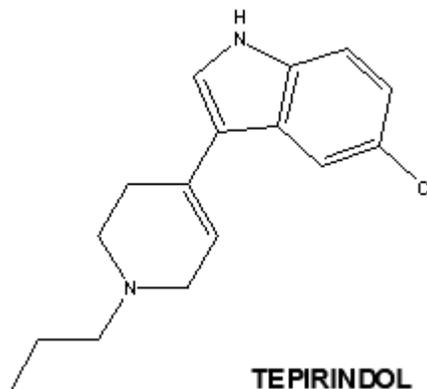
Disponibilizada industrialmente sob a forma de tartarato.

Não há registros de ensaios clínicos ou experimentos laboratoriais na literatura, mas, na única referência disponível em banco de dados especializados, figura como antipsicótico no *ChemidPlus* (18), embora sem referências às faixas de doses terapêuticas.

Não disponível comercialmente.

TEPIRINDOL

(TEPIRINDOLE)



5-Cloro-3-(1,2,3,6-tetraidro-1-propil-4-

piridil) indol ou:
(HR-592)(RU 27592).
(CAS RNs 72808-81-2, base; 72808-80-1,
monocloridrato)
FM: C₁₆H₁₉ClN₂
DD: 200 a 1200mg.

Nos anos 90 foi desenvolvido no Japão o composto indólico HR-592 (tepirindol ou RU 27592) com ações similares aos neurolépticos (doses de 3 a 100mg/kg) na evitação da resposta condicionada e comportamento de auto-estimulação em provas com animais de experimentação (com menor potência que a clorpromazina) (43, 50). Desde então não há notícias na literatura de ensaios clínicos.

Embora não conste seu licenciamento comercial em nenhum país, ainda figura no banco de dados MESH (18) como agente antipsicótico.

Não disponível comercialmente.

Referências Bibliográficas (Outros Indólicos)

01. Alander T, Grabowska-Anden M, Anden NE. Physiological significance of dopamine autoreceptors as studied following their selective blockade by molindone. *J Pharm Pharmacol* 1980; Nov;32(11):780-2.

02. Alapin B, Golebiewska M. Oxyperline in the treatment of schizophrenia. *Act Nerv Super (Praha)* 1967 Nov;9(4):436-9.

03. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999 Nov;156(11):1686-96.

04. Ananth J, Carrillo R. Tardive dyskinesia with molindone. *J Clin Psychiatry* 1983 Jul;44(7):276.

05. Angulo JA, Cadet JL, McEwen BS. Effect of typical and atypical neuroleptic treatment on protachykinin mRNA levels in the striatum of the rat. *Neurosci Lett* 1990 May 31;113(2):217-21.

06. Angulo JA, Cadet JL, Woolley CS, Suber F, McEwen BS. Effect of chronic typical and atypical neuroleptic treatment on proenkephalin mRNA levels in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *J Neurochem* 1990 Jun;54(6):1889-94.

07. Arefolov VA, Panasiuk LV. Effect of carbidine on the content and storage of adrenergic neurotransmitter in the synaptic vesicles. *Biull Eksp Biol Med* 1975 Oct;80(10):69-72.

08. Bagnall A, Fenton M, Lewis R, Leitner ML, Kleijnen J. Molindone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD002083.

09. Bak IJ, Hassler R, Kim JS. Differential monoamine depletion by oxyperline in nerve terminals. Granulated synaptic vesicles in relation to depletion of norepinephrine, dopamine and serotonin. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1969;101(3):448-62.

10. Balsara JJ, Gada VP, Nandal NV, Chandorkar AG. Psychopharmacological investigation of the monoamine oxidase inhibitory activity of molindone, a dihydroindolone neuroleptic. *J Pharm Pharmacol* 1984 Sep;36(9):608-13.

11. Barkov NK. Pharmacological properties of carbidine. *Farmakol Toksikol* 1971 Nov-Dec;34(6):647-50.

12. Barkov NK, Serpilina NM, Surkova LA, Sharkova LM, Rusakov DI, Tiurina IV. The pharmacological properties of karazedin. *Eksp Klin Farmakol* 1994 Mar-Apr;57(2):4-6.

13. Bartoszyk GD, Harting J, Minck KO. Roxindole: psychopharmacological profile of a dopamine D2 autoreceptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1996 Jan;276(1):41-8.

14. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2000*. Quay Books, Mark Allen Publishing Ltd, Snow Hill, 2000, 324 pp.

15. Bhatia SC, Banta LE, Ehrlich DW. Molindone and hepatotoxicity. *Drug Intell. Clin Pharm* 1985 Oct;19(10):744-6.

16. Benkert O & Hippus H. *Farmacoterapia Psiquiatrica*. Trad esp 3ª ed alemã, EUNSA, Pamplona, 1981.

17. Breulet M, Labar P, Delree C, Collard J, Bobon J. [Oxyperline, peperazine derivative of tryptophan with neuroleptic and dynamogenic properties]. [Article in French]. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1968 Feb;68(2):116-27.

18. ChemID Plus (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).

19. Chen CH, Hernandez HR, Riaz AG, et al: The use of AL-1612 on anxious neurotic outpatients: a preliminary study. *Curr Ther Res* 14: 303-306, 1972.

20. Claghorn JL. Review of clinical and laboratory experiences with molindone hydrochloride. *J Clin Psychiatry* 1985 Aug;46(8 Pt 2):30-3.

21. Cohen JD, Van Putten T, Marder S, Berger PA, Stahl SM. The efficacy of piquindone, a new atypical neuroleptic, in the treatment of the positive and negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1987 Oct;7(5):324-9.

22. Collin S, Evrard G, Vercauteren DP, Durant F, Carrupt PA, van de Waterbeemd H, Testa B. Stereoelectronic study of zetidoline, a dopamine D2 receptor antagonist. *J Med Chem* 1989 Jan;32(1):38-42.

23. Collin S, Vercauteren DP, Vanderveken D, Evrard G, Durant F. Structural requirements of Na⁺-dependent antidopaminergic agents: Tropapride, Piquindone, Zetidoline, and Metoclopramide. Comparison with Na⁺-independent ligands. *J Comput Aided Mol Des* 1989 Mar;3(1):39-53.

24. Davidson AB, Boff E, MacNeil DA, Wenger J, Cook L. Pharmacological effects of Ro 22-1319: a new antipsychotic agent. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;79(1):32-9.

25. Davie IT, Slawson KB. Proceedings: A preliminary study of oral premedication with oxyperline. *Br J Anaesth* 1973 Aug;45(8):927.

26. Drabikova K, Pecivova J, Nosal R. Effect of stobadine on stimulated isolated mast cells. *Agents Actions* 1988 Apr;23(3-4):188-90.

27. Elizur A, Gershon S: Evaluation of the antipsychotic activity of an indole analogue, AL-1612. *Curr Ther Res* 13:584-590. 1971.

28. Ellenbroek BA, Peeters BW, Honig WM, Cools AR. The paw test: a behavioural paradigm for differentiating between classical and atypical neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93(3):343-8.

29. Fernandez F, Levy JK. The use of molindone in the treatment of psychotic and delirious patients infected with the human immunodeficiency virus. Case reports. *Gen Hosp Psychiatry* 1993 Jan;15(1):31-5.

30. Fink M, Irwin P. EEG and behavioral profile of flutroline (CP-36,584), a novel antipsychotic drug. *Psychopharmacology (Berl)* 1980;72(1):67-71.

31. Freeman HL, Soni SD, Carpenter L. A controlled trial of oxyperline in tardive dyskinesia. *Int Pharmacopsychiatry* 1980;15(5):281-91.

32. Froimowitz M, Cody V. The incorporation of butyrophenones and related compounds into a

- pharmacophore for dopamine D2 antagonists. *Drug Des Discov* 1997 Aug;15(2):63-81.
33. Gainetdinov RR, Bogdanov MB, Pogorelov VM, Kudrin VS, Rayevsky KS. Stereoisomers of the atypical neuroleptic carbidine modulate striatal dopamine release in awake rats. *Neuropharmacology* 1991 Nov;30(11):1251-4.
34. Gainetdinov RR, Miroshnichenko II, Kudrin VS, Bogdanov MB, Pogorelov VM, Budygin EA, Kovalev GI, Raevskii KS. A comparative study of the neurochemical profiles of carbidine stereoisomers. *Eksp Klin Farmakol* 1993 Jan-Feb;56(1):24-7.
35. Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Grekhova TV, Rayevsky KS. Simultaneous monitoring of dopamine, its metabolites and trans-isomer of atypical neuroleptic drug carbidine concentrations in striatal dialysates of conscious rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996 Feb;20(2):291-305.
36. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:20-4.
37. Gardos G, Cole JO. Weight reduction in schizophrenics by molindone. *Am J Psychiatry* 1977 Mar;134(3):302-4.
38. Geibig CB, Marks LW. Treatment of clozapine- and molindone-induced agranulocytosis with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Pharmacother* 1993 Oct;27(10):1190-4.
39. Gilder DA, Fain W, Simpson LL. A comparison of the abilities of chlorpromazine and molindone to interact adversely with guanethidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1976 Aug;198(2):255-63.
40. Glazer WM, Hafez HM, Benarroche CL. Molindone and haloperidol in tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1985 Aug;46(8 Pt 2):4-7.
41. Glusac E, Patel H, Josef NC, Yeragani VK. Polydipsia and hyponatremia induced by multiple neuroleptics but not molindone. *Can J Psychiatry* 1990 Apr;35(3): 268-9.
42. Goldberg GJ, Brooke G, Townsend HR, Brahma RK, Hill GB. A comparison of oxypertine and chlorpromazine in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1970;46(2):126-35.
43. Gomita Y, Ichimaru Y, Moriyama M, Furuno K, Suemaru K, Osman FE, Araki Y. Behavioral effects of HR-592, a new derivative of indole. *Jpn J Pharmacol* 1990 Apr;52(4):609-19.
44. Gradon JD. Neuroleptic malignant syndrome possibly caused by molindone hydrochloride. *DICP* 1991 Oct;25(10):1071-2.
45. Grunder G, Wetzel H, Hammes E, Benkert O. Roxindole, a dopamine autoreceptor agonist, in the treatment of major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;111(1):123-6.
46. Grunder G, Wetzel H, Hillert A, Jochum E, Hiemke C, Benkert O. The neuroendocrinological profile of roxindole, a dopamine autoreceptor agonist, in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Feb;117(4):472-8.
47. Gyls JA, Doran KM, Buyniski JP. Antagonism of cisplatin induced emesis in the dog. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1979 Jan;23(1):61-8.
48. Harbert CA, Plattner JJ, Welch WM, Weissman A, Koe BK. Neuroleptic activity in 5-aryltetrahydro-gamma-carbolines. *J Med Chem* 1980 Jun;23 (6):635-43.
49. Hunt PV. A comparison of the effects of oxypertine and trifluoperazine in withdrawn schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1967 Dec;113(505):1419-24;
50. Ichimaru Y, Gomita Y, Araki Y, Moriyama M. Effects of HR-592, a new derivative of indole, on conditioned behavior. *Acta Med Okayama* 1990 Feb;44(1):35-9.
51. Janicak PG. *Handbook of Psychopharmacotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 1999.
52. Jaspers C, Benker G, Reinwein D. Treatment of prolactinoma patients with the new non-ergot dopamine agonist roxindol: first results. *Clin Investig* 1994 Jun;72(6):451-6.
53. Javitt DC, Weinstein SL, Opler LA. The possible role of dopamine autoreceptors in neuroleptic atypicality. *Psychiatr Dev* 1988 Spring;6(1):57-71.
54. Johnson SB, Alvarez WA, Freinhar JP. A case of massive rhabdomyolysis following molindone administration. *J Clin Psychiatry* 1986 Dec;47(12):607-8.
55. Kasper S, Fuger J, Zinner HJ, Bauml J, Moller HJ. Early clinical results with the neuroleptic roxindole (EMD 49,980) in the treatment of schizophrenia--an open study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992 Mar;2(1):91-5.
56. Katz SE. Tardive dyskinesia associated with molindone treatment. *Am J Psychiatry* 1990 Jan; 147(1):124-5.
57. Kazamatsuri H. Treatment of tardive dyskinesia with oxypertine--preliminary clinical experience and a brief review of the literature. *Compr Psychiatry* 1980 Sep-Oct;21(5):352-7.
58. Keltner NL & Folks DG. *Psychotropic Drugs*. 2nd ed, Mosby, St. Louis, 1997.
59. Kim JS, Hassler R, Bak JJ. [Comparison of dose-dependent release of single monoamines from the rat brain by reserpine and oxypertine. Answer to the discussion contribution of M. Knaack and H. Quick to our paper on the different release of norepinephrine, dopamine and serotonin dépôts as a mode of oxypertine action this J. 41, 105 347 (1970)]. [Article in German] *Nervenarzt* 1971 Sep;42(9):490-1.
60. Klimke A, Klieser E. Antipsychotic efficacy of the dopaminergic autoreceptor agonist EMD 49980 (Roxindol). Results of an open clinical study. *Pharmacopsychiatry* 1991 Jul;24(4):107-12.
61. Kolis SJ, Williams TH, Mowles TF, Burghardt B, Toome V, Schwartz MA. Metabolites of an antipsychotic chiral pyrroloisoquinoline and their effect on prolactin secretion in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1983 Dec;227(3):652-7.
62. Kurland AA, Nagaraju A, Hanlon TE. Flutroline in the treatment of the schizophrenic patient. *J Clin Pharmacol* 1982 Oct;22(10):441-9.
63. Kurland AA, Nagaraju A, Hanlon TE, Williams TG. The prolactin response to flutroline hydrochloride in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol* 1983 Nov-Dec;23(11-12):505-16.
64. Lundbeck Institute Database (disponível em <http://www.luinst.org/>).
65. Madalena JC. *Psicofarmacologia Clínica Básica*. Fundo Editorial Byk-prociencx. São Paulo, 1975.
66. Madalena JC. Um novo neuroléptico não-fenotiazínico: 1-(2-(5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolil)etil)-4-fenilpiperazina. (Observações preliminares). *O Hospital*, 62:1051, 1962.
67. Maj J, Kolodziejczyk K, Rogoz Z, Skuza G. Roxindole, a dopamine autoreceptor agonist with a potential antidepressant activity. II. Effects on the 5hydroxytryptamine system. *Pharmacopsychiatry* 1997Mar;30(2): 55-61
68. Maj J, Kolodziejczyk K, Rogoz Z, Skuza G. Roxindole, a potential antidepressant. I. Effect on the dopamine system. *J Neural Transm Gen Sect* 1996;103(5):627-41.
69. Marko V. Spectrofluorometric analysis in biological fluids of the dihydrochloride of (-)-cis-2,8-dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1- H-pyrido[4,3b]indole (DH 1011), a prospective antiarrhythmic. *Pharmazie* 1985 Mar;40(3):192.
70. Maxmen JS & Ward NG. *Psicotrópicos*. Consulta Rápida. Trad 2^{ed}, Artes Médicas, Porto Alegre, 1998.
71. McAllister J. Trial of oxypertine for anxiety neurosis. *Br J Psychiatry* 1965 Oct;111 (479):1010-1.
72. McEvoy JP, Berney S, Wilson WH, Ban TA, Guy W. A double-blind comparison of three dosages of flutroline (CP-36,584) in the treatment of schizophrenia. *Int Pharmacopsychiatry* 1980; 15(5):318-24.
73. Meos AA, Kudrin VS, Raevskii KS. Effect of the atypical neuroleptics karbidin and sulpiride on the synaptosomal tyrosine hydroxylase of the corpus striatum of rats. *Biull Eksp Biol Med* 1984 Sep;98(9):305-8.
74. Mielke DH, Gallant DM, Bishop MP. Milipertine: an early

- evaluation in severely ill schizophrenics. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973 Jun;15(6):324-6.
75. Miroshnichenko II, Kudrin VS, Raevskii KS. Effect of carbidine, sulpiride and haloperidol on levels of monoamines and their metabolites in the brain structures of rats. *Farmakol Toksikol* 1988 Mar-Apr;51(2):26-9.
76. Mirossay L, Kohut A. Effect of stobadine on indomethacin- and ethanol-induced stomach lesions and gastric secretion. *Physiol Res* 1991;40(4):437-40.
77. Molloy AG, O'Boyle KM, Pugh MT, Waddington JL. Locomotor behaviors in response to new selective D-1 and D-2 dopamine receptor agonists, and the influence of selective antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1986 Jul;25(1):249-53.
78. Moore NC, Gershon S. Which atypical antipsychotics are identified by screening tests? *Clin Neuropharmacol* 1989 Jun;12(3):167-84.
79. Moroji T, Okuyama T, Hagino Y, Sekiguchi R. Neurochemical and behavioral studies on the mode of action of oxypertine. *Arzneimittelforschung* 1986 May;36(5):804-8.
80. Motohashi N, Takashima M, Mataga N, Nishikawa T, Ogawa A, Watanabe S, Toru M. Effects of sulpiride and oxypertine on the dopaminergic system in the rat striatum. *Neuropsychobiology* 1992;25(1):29-33.
81. Mungavin JM. A multicentre clinical trial of oxypertine in anxiety neurosis. *Postgrad Med J* 1972 Sep;48(4):Suppl 4:47-54.
82. Muniz AF, Terra SO, Bueno JR, Vianna Filho U. An evaluation of the efficacy of oxypertine in acute and chronic schizophrenic patients. *J Bras Psiquiatr* 1968;17(1):83-95.
83. Munyon WH, Salo R, Briones DF. Cytotoxic effects of neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91(2):182-8.
84. Neal CD, Collis MP, Imlah NW. A comparative trial of oxypertine and chlorpromazine in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969 Jun;11(6):367-78.
85. Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V, Millan MJ. Actions of roxindole at recombinant human dopamine D2, D3 and D4 and serotonin 5-Ht1A, 5-Ht1B and 5-Ht1D receptors. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1999 Jun;359(6):447-53.
86. Nguyen TV, Juorio AV. Down-regulation of tryptamine binding sites following chronic molindone administration. A comparison with responses of dopamine and 5-hydroxytryptamine receptors. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1989 Oct;340(4):366-71.
87. Nilsson J, Homan EJ, Smilde AK, Grol CJ, Wikstrom H. A multiway 3D QSAR analysis of a series of (S)-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-6-methoxybenzamidines. *J Comput Aided Mol Des* 1998 an;12(1):81-93.
88. Oliver AP, Luchins DJ, Wyatt RJ. Neuroleptic-induced seizures. An in vitro technique for assessing relative risk. *Arch Gen Psychiatry* 1982 Feb;39(2):206-9.
89. Olson GL, Cheung HC, Morgan KD, Blount JF, Todaro L, Berger L, Davidson AB, Boff E. A dopamine receptor model and its application in the design of a new class of rigid pyrrolo[2,3-g]isoquinoline antipsychotics. *J Med Chem* 1981 Sep;24(9):1026-34.
90. Owen RR Jr, Cole JO. Molindone hydrochloride: a review of laboratory and clinical findings. *J Clin Psychopharmacol* 1989 Aug;9(4):268-76.
91. Pies RW. *Handbook of Essential Psychopharmacology*. American Psychiatric Press, Washington, 1998. 35.
92. Pijl H, Meinders AE. Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. *Mechanisms and management*. *Drug Saf* 1996 May;14(5):329-42.
93. Pinkofsky HB. Psychosis during pregnancy: treatment considerations. *Ann Clin Psychiatry* 1997 Sep;9(3):175-9.
94. Remr J, Nekolova J, Heinzl Z. Proceedings: A comparison of the therapeutic effect of oxypertine and thioridazine in chronic schizophrenia (a controlled trial). *Act Nerv Super (Praha)* 1974;16(4):261-2.
95. Remr J, Nekolova J, Heinzl Z. Proceedings: Comparison of the effect of oxypertine and thioridazine on sensorimotor activity in chronic schizophrenics (a controlled study). *Act Nerv Super (Praha)* 1975;17(4):213-4.
96. Sathananthan G, Mir P, Gershon S. Antipsychotic effects of AL 1965. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976 May; 19(5): 516-9.
97. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998 Mar;3(2):123-34.
98. Seyfried CA, Greiner HE, Haase AF. Biochemical and functional studies on EMD 49,980: a potent, selectively presynaptic D-2 dopamine agonist with actions on serotonin systems. *Eur J Pharmacol* 1989 Jan 24;160(1):31-41.
99. Sim M, Gordon EB, Nicol CG. Oxypertine in combination with imipramine: a controlled trial. *J Int Med Res* 1978;6(1):4-10.
100. Simpson LL. Combined use of molindone and guanethidine in patients with schizophrenia and hypertension. *Am J Psychiatry* 1979 Nov; 136(11):1410-4.
101. Skarbek A, Hill GB. An extended trial of oxypertine in five selected cases of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1967 Oct;113 (503):1107-12
102. Slack T, Stoudemire A. Reinstitution of neuroleptic treatment with molindone in a patient with a history of neuroleptic malignant syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 1989 Sep;11(5):365-7.
103. Soares KV, McGrath JJ. The treatment of tardive dyskinesia—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 1999 Aug 23;39(1):1-16; discussion 17-8.
104. Soni SD, Freeman HL, Bamrah JS, Sampath G. Oxypertine in tardive dyskinesia: a long-term controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1986 Nov;74(5):446-50.
105. Soni SD, Freeman HL, Hussein EM. Oxypertine in tardive dyskinesia: an 8-week controlled study. *Br J Psychiatry* 1984 Jan;144:48-52.
106. Stanton JM. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophr Bull* 1995;21(3):463-72.
107. Steiger A, Frieboes RM, Murck H & al: Roxindole decreases nocturnal prolactin secretion and REM-sleep in man. *Biol Psychiatry* 42/1S: 109S (abst.39-109), 1997.
108. Stoudemire A, Clayton L. Successful use of clozapine in a patient with a history of neuroleptic malignant syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989 Summer;1(3):303-5.
109. Su TP. HR 375: a potential antipsychotic drug that interacts with dopamine D2 receptors and sigma-receptors in the brain. *Neurosci Lett* 1986 Nov 11;71(2):224-8.
110. Sugerman AA: A pilot study of AL-1612 in chronic schizophrenics. *Curr Ther Res* 13: 743-746, 1971.
111. Sugerman AA, Herrmann J. Molindone: an indole derivative with antipsychotic activity. *Clin Pharmacol Ther* 1967 Mar-Apr;8(2):261-5.
112. Suzuki I, Honma H, Watanabe N, Matsubara S, Koyama T. [A study of neuroleptic malignant syndrome in the presenium and senium]. [Article in Japanese] *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1998;100(6):387-97.
113. Svestka J, Nahunek K, Rodova A, Ceskova E. A controlled comparison of oxypertine and perphenazine in schizophrenic psychoses. *Act Nerv Super (Praha)* 1974 Aug; 16(3):165-6.
114. Tokunaga H, Kudo K, Imamura T, Jitsufuchi N, Ohtsuka Y, Ikeda N. Plasma concentrations of antipsychotic drugs in psychiatric inpatients. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1997 Dec;51(6):417-22.
115. Uhlir F, Stevkova K, Kanczucka V. Proceedings: A comparison of Oxypertine Winthrop and chlorothepin (Clothepin Spofa) in schizophrenic psychoses. *Act Nerv Super (Praha)* 1975;17(4):215.

116. Uhr SB, Pruitt B, Berger PA, Stahl SM. Case report of four patients with Tourette syndrome treated with piquindone, a D2 receptor antagonist. *J Clin Psychopharmacol* 1986 Apr;6(2):128-30.

117. Uhr SB, Pruitt B, Berger PA, Stahl SM. Improvement of symptoms in Tourette syndrome by piquindone, a novel dopamine-2 receptor antagonist. *Int Clin Psychopharmacol* 1986 Jul;1(3):216-20.

118. van Praag HM, Korf J. Biochemical research into psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1975 May; 51(4):268-84.

119. Vinar O, Hamouz V, Bastecky J. Oxypertine in schizophrenic psychoses. Controlled clinical trial in two psychiatric hospitals. *Act Nerv Super (Praha)* 1968 Oct 3;10(3):315-7.

120. Wadzisz FJ. A comparative trial of oxypertine and chlorpromazine in the treatment of acute psychoses. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969 Dec;11(12):784-92.

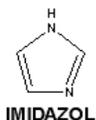
121. Ward-McQuaid JN, Chowdhury MI, Zaman SA. Postoperative pain and anxiety. A comparison of pentazocine alone and pentazocine combined with oxypertine in postoperative pain and anxiety. *Br J Anaesth* 1973 Oct;45(10):1075-81.

122. Wesp CE Jr, Anitto W, Feinsod R. Galactorrhea associated with molindone. *Am J Psychiatry* 1979 Jul;136(7):975.

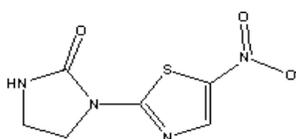
123. Wiedemann K, Kellner M, Krieg JC, Holsboer F: Effects of the dopamine autoreceptor agonist roxindole in patients with depression. *Clin Neuropharm* 15 (suppl. 1): 175B, 1992.

C) O Sertindol e As 2-Imidazolidinonas

O imidazol (1,3-Diaza-2,4-ciclopentadieno, $C_3H_4N_2$) é um bloqueador enzimático usado em agricultura como inseticida.



A estrutura 2-imidazolidinona está presente num variado grupo de compostos desenvolvidos como quimioterápicos, como o niridazol para tratamento da

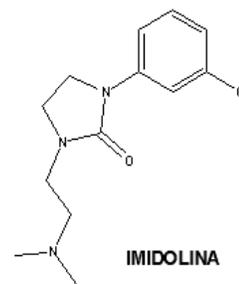


esquistossomíase (13, 56), compostos aparentados para as tripanossomíases (72) e outras protozooses (54, 70), ou ainda para uso em infecções do trato urinário (65).

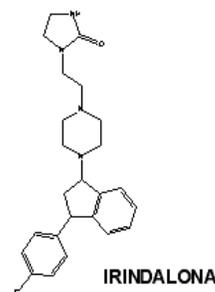
Desde os anos 70 e 80, a partir da imidolina (1-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-3-m-clorofenil-2-imidazolidinona) e posteriormente da irindalona ((+)-(1R,3S)-1-(2-(4-(3-(p-Fluorofenil)-1-indanil)-1-piperazinil)etil)-2-imidazolidinona), seria despertado o interesse para as propriedades antidopaminérgicas (imidolina,

zetidolina) e antisserotoninérgicas (irindalona) que se observavam quando se dotavam os derivados 2-imidazolidinônicos, de cadeias alifáticas maiores (05, 38, 22, 42).

Destas substâncias com potenciais aplicações como antipsicóticos, apenas a irindalona e o sertindol, a última a



ser introduzida em 1990, a partir de pequena modificação da primeira, possui subestrutura



indólica. O sertindol alcançou pleno desenvolvimento como novo atípico (com antagonismo serotonino/dopaminérgico, $5H_{2}/D_{2}$), porém, mais recentemente, foi retirado de comercialização na maior parte dos países

onde já estava licenciado, por razões de segurança cardiovascular (registro de transtornos da repolarização com prolongamento do intervalo QTc, com suspeita de casos de morte súbita por fibrilação ventricular e arritmias do tipo “Torsade de Pointes”).

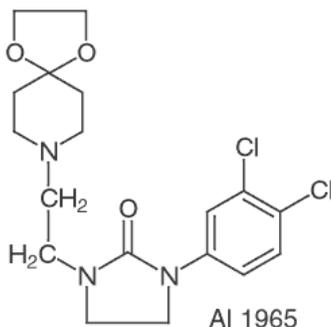
Não obstante permanece acessa a polêmica, na literatura especializada, sobre a exata dimensão do risco e a necessidade desta medida extrema, como se verá.

Das duas 2-imidazolidinonas com propriedades antidopaminérgicas centrais remanescentes, tanto o composto AL-1965 como a zetidolina (ambos não-indólicos) não chegaram a se firmar como antipsicóticos.

A zetidolina é um antagonista seletivo D_{2} -like com baixo perfil de efeitos motores e farmacodinâmica que muito se assemelha à das benzamidas, mas foi descontinuada ainda na década de 80, na qual foi introduzida.

O composto AL-1965 foi ensaiado em pacientes esquizofrênicos nos anos 70, mas desde então, não goza de menção na literatura nem há notícias de possível aproveitamento farmacêutico.

AL-1965



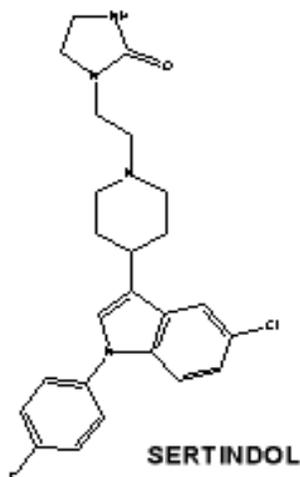
2-Imidazolidinona, 1-(3,5-diclorofenil)-3-(2-(1,4-dioxa-8-azaspiro(4.5)dec-8-il)etil)- ou: 1-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decil)etil]-3-(3,5-diclorofenil)imidazolidin-2-ona.
(CAS RN 39113-89-8)
DD: 15 a 250mg (59)

Como a zetidolina é uma imidazolidinona não-indólica. Sua patente pertence a *Bristol (USA)*. Na literatura, consta apenas um ensaio clínico como antipsicótico em esquizofrênicos, conduzido por investigadores norte-americanos e publicado no ano de 1976, quando teria demonstrado eficácia equivalente à do haloperidol, antecipando longa duração de ação (3-4 dias), porém alta incidência de efeitos adversos extrapiramidais, razão mais provável de seu não aproveitamento. (59).

Não disponível comercialmente.

SERTINDOL

(SERTINDOLE)



2-Imidazolidinona, 1-(2-(4-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il)-1-piperidinil)etil)- ou: 1-(2-(4-(5-Cloro-1-(p-fluorofenil)indol-3-il)piperidino)etil)- 2-imidazolidinona ou:
(Lu 23-174)
(CAS RN 106516-24-9)
(ANVISA 4474.01-5)
FM: C₂₄H₂₆Cl₂F.N₄O
DD: 12 a 24 (68);
4 a 24mg (41, 71).

O sertindol é um agente antipsicótico atípico que, à semelhança da risperidona e da ziprasidona, comporta-se como um bloqueador dopaminérgico/serotoninérgico mais restrito do que os atípicos com ação em múltiplos receptores, como a clozapina, a olanzapina ou a quetiapina. Sua molécula tem uma estrutura muito próxima da irindalona, uma imidazolidinona caracterizada como antagonista serotoninérgico 5H₂. Dela se diferencia apenas pela substituição do anel piperidínico por um piperazínico e a presença de um grupamento indol com átomo de cloro em posição 5.

Foi introduzido na década de 90 por pesquisadores da companhia farmacêutica dinamarquesa *H. Lundbeck S/A* (48, 62) deflagrando uma busca por novos derivados no mesmo grupo (Lu 26042 ou -[6-cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidinil]etil]-3-(2-propil)-2-imidazolidinona) (47), o 1-[2-[4-[2,5-dimetil-3-(4-fluorofenil)-1H-indol-1-il]-1-piperidinil]etil]-2-imidazolidinona (04) e outros (03) ainda sem notícias de experimentação clínica.

O sertindol teria ação límbica em D₂ tão ou mais seletiva do que a clozapina ou olanzapina (11, 17).

No geral demonstra afinidade moderada por toda a subfamília de receptores dopaminérgicos do tipo D₂ (D₂-like = D₂, D₃ e D₄) mas apenas débil pela D₁ (D₁-like = D₁ e D₅) assemelhando-se, neste aspecto à risperidona e ziprasidona e contrapondo-se à clozapina (alta afinidade por D₁ com baixa por D₂) (37, 51). Demonstra grande afinidade por 5H_{2A} sendo antagonista mais potente em termos absolutos, do que clozapina, risperidona ou olanzapina. Consegue alcançar deste modo, razão de bloqueio 5H_{2A}/D₂ claramente positiva (67) além de demonstrar, como outros atípicos, baixa taxas de ocupação e ligação facilmente dissociável em receptores D₂ (60, 44). Também como outros atípicos, atua como potente agonista inverso em 5H_{2C} (34, 35). Tem, porém, baixa afinidade por 5H_{1A} (ao contrário da ziprasidona) e 5H₃ (aqui

igualando-se à ela, em contraposição à clozapina e à olanzapina).

Também demonstrou afinidade de moderada a alta por receptores *alfa*₁-adrenérgicos, baixa para *alfa*-₂, histaminérgicos *H*₁ e, virtualmente inexistente, para com os colinérgicos muscarínicos do tipo *M*₁, o que explica, respectivamente, ausência de efeitos adversos anticolinérgicos e sedação (36).

Como a clozapina, a ação inibitória dopaminérgica é exercida seletivamente sobre os neurônios *A10* (dos feixes mesocortical e mesolímbico) em detrimento dos neurônios dopaminérgicos de tipo *A9* (estriatais) (63).

Farmacocinética

É bem absorvido por via oral sem a interferência de alimentos ou antiácidos (76). Tem meia-vida plasmática de cerca de 60 a 90h (77, 79, 81).

As doses iniciais recomendadas são de 4mg/dia, acrescentando-se 4mg em dias alternados até um total de 24mg/dia, se necessário (64). Aumentos diários ou mais agressivos não costumam ser bem tolerados pelo freqüente aparecimento de taquicardia, e outros efeitos adversos como congestão nasal, cefaléia e boca seca.

Como a risperidona e vários outros antipsicóticos (clorpromazina, tioridazina, perfenazina, haloperidol, zuclopentixol), o sertindol é predominantemente metabolizado pela isoenzima *CYP 2D6* (45, 52) com seus níveis plasmáticos elevando-se na presença de inibidores potentes da atividade desta enzima como a fluoxetina, muito embora alguns outros reconhecidos inibidores, como a eritromicina e demais antibióticos macrolídeos, não sejam capazes de alterá-las substancialmente (80). O próprio sertindol não demonstra efeito inibitório importante sobre o complexo do citocromo *P 450* (21, 78, 82).

Possui dois metabólitos principais: deidrosertindol (*Lu 28-092*) e o norsertindol (*Lu 25-073*) com meias-vidas plasmáticas com duração 2 a 3 vezes maior (57).

Como sua excreção se dá majoritariamente pelas fezes, a farmacocinética não sofre importante modificações nos doentes renais (77).

Eficácia E Tolerabilidade

Estudo aberto de longa duração (1 ano) comparativo com o haloperidol demonstrou superioridade do sertindol na redução de re-hospitalizações e no grau de adesão ao tratamento (18).

Já em estudo multicêntrico duplo-cego com oito semanas de duração, mostrou eficácia equivalente ao haloperidol (em doses de 12 a 24mg/dia) e superior ao placebo sobre os sintomas positivos e eficácia isolada sobre sintomas negativos em relação aos outros dois grupos (84). Em estudo posterior de fase III, confirmou a eficácia sobre os sintomas negativos (30).

Os efeitos adversos mais freqüentes em comparação ao placebo foram congestão nasal, boca seca, hipotensão, volume ejaculatório reduzido (com desejo e função sexuais normais) e vaginite. Mais raramente: ganho de peso (10% dos pacientes), edema perimaleolar, dispnéia e parestesias. O ganho de peso registrado em estudo aberto retrospectivo com 122 pacientes em tratamento com clozapina, olanzapina, haloperidol, risperidona e sertindol mostrou-se inferior ao observado com as três primeiras substâncias (69, 75). Em amplo levantamento metanalítico publicado mais recentemente, entre os novos antipsicóticos, só foi superado neste aspecto da tolerabilidade pela risperidona e consideravelmente pela ziprasidona (02).

Experimentos com animais sugerem também baixo potencial epileptogênico (14). As reações motoras extrapiramidais são raras, mostrando-se nos ensaios em freqüência equivalente ao placebo (31). Entretanto já esteve relacionada a caso de *Síndrome de Pisa*, uma forma de distonia aguda do tronco (46).

Não determina elevação das taxas de prolactina (49). Modelos animais preditores de potencial para indução de *Discinesia Tardia* em humanos confirmaram um baixo risco, significativamente diferente do haloperidol, por exemplo (24).

Contudo, os efeitos adversos mais importantes foram os cardiovasculares, dos quais as anormalidades de ritmo cardíaco com potencial prolongamento do intervalo *QTc* no eletrocardiograma *in vivo* e anormalidades equivalentes observadas *in vitro*, trazendo risco das graves arritmias ventriculares do tipo “*Torsade de Pointes*”, considerada forma de pré-fibrilação ventricular e explicação para muitas mortes súbitas durante tratamento com antipsicóticos (01, 25, 28, 29, 39).

A bula original nos países europeus por conta deste risco passou a recomendar a redução das doses na fase de manutenção e nos pacientes mais idosos. Esta arritmogenicidade é uma temível possibilidade já constatada para vários outros antipsicóticos (tioridazina, pimozida, droperidol, haloperidol, ziprasidona), até de forma superior ao sertindol em algumas estatísticas, no curto e longo prazo e alguns experimentos *in vitro* (19, 20, 26, 27, 50, 55, 73, 74) além de diversos outros medicamentos não-psiquiátricos, como cisaprida, astemizol, terfenadina, dofetilida, eritromicina ou esparfloxacina. Risco semelhante, confirmado para ziprasidona e tioridazina, motivou maior demora da FDA em conceder o licenciamento para o primeiro e levou a agência a incluir uma advertência explícita na bula atual do fenotiazínico. Metanálise registrada e periodicamente atualizada na *Cochrane Collaboration* confirma a importância deste risco para o sertindol e não recomenda sua reabilitação sem ampla comprovação experimental de mínimas condições de segurança para seu uso clínico (40).

O FDA *Psychopharmacological Advisory Commitee* inicialmente havia considerado o sertindol uma droga segura e eficaz e recomendou (julho de 1996) sua aprovação como antipsicótico mas a *Abbott*, em janeiro de 1998, resolveu retirar a *New Drug Application* que protocolara junto à agência depois que esta já não mais garantiu a aprovação de dois ensaios clínicos que a empresa então já conduzia, alegando necessidade de maiores esclarecimentos sobre o aumento do intervalo QTc registrado em 1 a 4% dos pacientes nos ensaios europeus de Fases II e III, e isto apesar da não-usual segunda recomendação favorável do Comitê em outubro de 1997.

Desenvolvido pela firma farmacêutica dinamarquesa *H. Lundbeck A/S* que originalmente detém sua patente, o sertindol na ocasião, já se encontrava disponível em 18 países da União Européia, além de Canadá, e a decisão não deixou de causar estranheza, em função da incomum rapidez do processo de aprovação da olanzapina, outro antipsicótico atípico (setembro de 1996) cujo pedido inicial de aprovação junto à agência norte-americana fora protocolado pela *Lilly* em setembro de 1995, apenas com uma semana de intervalo de pedido equivalente para o sertindol.

Finalmente, em dezembro de 1998, no Reino Unido e em muitos dos países europeus, a droga foi retirada voluntariamente pelo fabricante. Na ocasião, em sua página na *Internet* (www.nmhc.com.uk), voltada para informar os

profissionais e o público em geral, o psicofarmacólogo inglês, *Stephen Bazire* (10), expressou sua opinião pessoal de que “dados sobre o sertindol não indicam que esta droga seja mais perigosa que as similares, mas apenas seus fabricantes dispõem de mais informação sobre seu produto que os demais” e ele na ocasião acreditava que, pelo menos no Reino Unido, o caso seria reconsiderado ainda naquele ano, o que de fato, não ocorreria.

Há fortes rumores de que a decisão da *Abbott*, na verdade, teria sido determinada pelo registro de 27 óbitos em 2194 pacientes tratados por períodos mais prolongados (média de 6 meses) das quais pelo menos 6 teriam sido causadas por mal cardíaco súbito (possível parada por fibrilação ventricular).

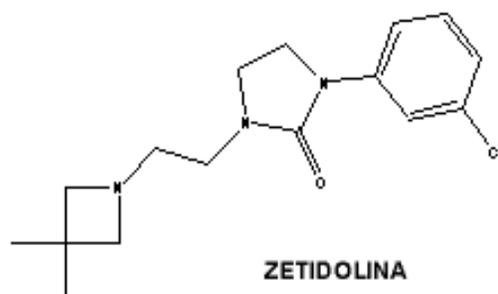
Não disponível no Brasil.

No exterior até sua retirada:

SERLECT® (Canadá); SERDOLECT® - comps. 4mg, 12mg, 16mg, 20mg. (Espanha) (Portugal) (Itália) (República Checa) (Reino Unido) (Bélgica) (Alemanha) (Dinamarca) (Hungria) Suécia).

ZETIDOLINA

(ZETIDOLINE)



1-(m-Clorofenil)-3-(2-(3,3-dimetil-1-azetidini)etil)-2-imida- zolidinona ou:
2-Imidazolidinona, 1-(3-clorofenil)-3-(2-(3,3-dimetil-1-azetidini)etil)- ou:
1-(3-Clorofenil)-3-(2-(3,3-dimetil-1-azetidini)etil)-2-imida- zolidinona ou:
1-(2-(3,3-Dimetilazetidil-1-il)etil)-3-(3-clorofenil)-2-imida- zolidinona ou:
 (DL 308)(DL 308-IT)
 (CAS RN 51940-78-4)
 FM: C₁₆-H₂₂-Cl-N₃-O
 DD: 20 a 40mg (58).

Derivado da *fenil-imidazolidinona* sem grupo indólico em sua estrutura mas classificado entre as *2-imidazolidinonas*. Introduzido como neuroléptico no ano de 80 na Europa, de baixo perfil de efeitos motores, marcadamente sedativo, com propriedades alfadrenolíticas e anticolinérgicas e rápidos início e término de ação quando comparado à tioridazina (33, 66) apesar de ser considerado um antagonista *D₂-like* seletivo sem atividade antisserotonérgica (09, 12, 53) e com similaridades estruturais e farmacodinâmicas com *ortopramidas* (metoclopramida) e *indolonas* (piquindona) (15, 16, 32).

Ensaído em esquizofrênicos hospitalizados logo a seguir, na antiga Checoslováquia (43, 83).

Determina elevação das concentrações de prolactina nos seres humanos (08) e nos animais com cinco vezes mais potência que a clorpromazina, mas apenas 1/9 da potência do haloperidol (23).

No primeiro ensaio duplo-cego, controlado com haloperidol, proveniente do Reino Unido e publicado em 1984, mostrou eficácia semelhante com tolerabilidade extrapiramidal melhor (61).

No rato e no cão demonstrou formar vários metabólitos ativos e ter eliminação predominantemente renal (06). No homem uma dose única de 20mg, após passar por intenso metabolismo de primeira passagem, determina picos plasmáticos de 250 a 300ng/ml após 1 hora, com meia-vida de 1:45h a 2h. (07).

Não disponível comercialmente.

Referências Bibliográficas (O Sertindol e As 2-Imidazolidinonas)

01. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, Klieser E. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Feb;21(1):8-13.

02. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999 Nov;156(11):1686-96.

03. Andersen K, Liljefors T, Hyttel J, Perregaard J. Serotonin 5-Ht₂ receptor, dopamine D₂ receptor, and alpha 1 adrenoceptor antagonists. Conformationally flexible analogues of the atypical antipsychotic sertindole. *J Med Chem* 1996 Sep 13;39(19):3723-38.

04. Andersen K, Perregaard J, Arnt J, Nielsen JB, Begtrup M. Selective, centrally acting serotonin 5-Ht₂ antagonists. 2.

Substituted 3-(4-fluorophenyl)-1H-indoles. J Med Chem 1992 Dec 25;35(26):4823-31.

05. Assandri A, Galliani G, Zerilli L, Tuan G, Tarzia G, Barone D. Zetidoline metabolism by rat liver microsomes. Formation of metabolites with potential neuroleptic activity. *Biochem Pharmacol* 1986 May 1;35(9):1459-67.

06. Assandri A, Perazzi A, Fontanella L, Ferrari P, Ripamonti A, Tarzia G, Tuan G, Martinelli E. Metabolism of the neuroleptic agent zetidoline in the rat and the dog. *Drug Metab Dispos* 1984 Sep-Oct;12(5):635-40.

07. Assandri A, Perazzi A, Ferrari P, Martinelli E, Ripamonti A, Tarzia G, Tuan G. Metabolic fate of zetidoline, a new neuroleptic agent, in man. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1985 Jan;328(3):341-7.

08. Barbieri C, Parodi M, Bruno S, Bertassi F, Benaglia D, Moser P, Meroni R, Dubini A. Effects of acute administration of zetidoline, a new antidopaminergic drug, on plasma prolactin and aldosterone levels in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26(1):29-32.

09. Barone D, Assandri A, Galliani G, Glasser A, Tarzia G. Characterization of [³H]zetidoline binding to rat striatal membranes. *J Pharm Pharmacol* 1985 Mar;37(3):180-7.

10. Bazire S. disponível em www.nmhc.com.uk

11. Bigliani V, Mulligan RS, Acton PD, Ohlson RI, Pike VW, Ell PJ, Gacinovic S, Kerwin RW, Pilowsky LS. Striatal and temporal cortical D₂/D₃ receptor occupancy by olanzapine and sertindole in vivo: a [¹²³I]epidepride single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Jun;150(2):132-40.

12. Bruhwylter J, Chleide E, Liegeois JF, Delarge J, Mercier M. Effects of specific dopaminergic agonists and antagonists in the open-field test. *Pharmacol Biochem Behav* 1991 Jun;39(2):367-71.

13. Bulay O, Urman H, Clayton DB, Shubik P. Carcinogenic effects of niridazole on rodents infected with *Schistosoma mansoni*. *J Natl Cancer Inst* 1977 Dec;59(6):1625-30.

14. Coenen AM, Ates N, Skarsfeldt T, van Luijcklaer EL. Effects of sertindole on sleep-wake states, electroencephalogram, behavioral patterns, and epileptic activity of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995 Jun-Jul;51(2-3):353-7.

15. Collin S, Evrard G, Vercauteren DP, Durant F, Carrupt PA, van de Waterbeemd H, Testa B. Stereoelectronic study of zetidoline, a dopamine D₂ receptor antagonist. *J Med Chem* 1989 Jan;32(1):38-42.

16. Collin S, Vercauteren DP, Vanderveken D, Evrard G, Durant F. Structural requirements of Na⁺-dependent antidopaminergic agents: Tropapride, Piquindone, Zetidoline, and Metoclopramide. Comparison with Na⁺-independent ligands. *J Comput Aided Mol Des* 1989 Mar;3(1):39-53.

17. Cools AR, Prinssen EP, Ellenbroek BA. The olfactory tubercle as a site of action of neuroleptics with an atypical profile in the paw test: effect of risperidone, prothipendyl, ORG 5222, sertindole and olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Jun;119(4):428-39.

18. Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, McCarthy BG. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. The Sertindole Study Group. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(1):61-9.

19. Drici MD, Wang WX, Liu XK, Woosley RL, Flockhart DA. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *Clin Psychopharmacol* 1998 Dec;18(6):477-81.

20. Eckardt L, Breithardt G, Haverkamp W. Electrophysiologic characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of torsade de pointes: low torsadogenic potential despite QT prolongation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Jan;300(1):64-71.

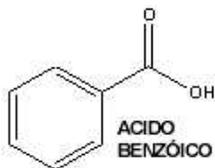
21. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57 Suppl 11:12-25.
22. Fontanella L, Corsico N, Diena A, Galliani G, Glasser A. Synthesis of new psychotropic 2-imidazolidinones. *Farmaco [Sci]* 1981 Jan;36(1):3-12.
23. Galliani G, Restelli A, Rosina R, Glasser A. Prolactin-releasing effect of zetidoline, a new neuroleptic agent, in the rat. *Pharmacol Res Commun* 1984 Feb;16(2):117-27.
24. Gao XM, Sakai K, Tamminga CA. Chronic olanzapine or sertindole treatment results in reduced oral chewing movements in rats compared to haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 1998 Nov;19(5):428-33.
25. Gintant GA, Limberis JT, McDermott JS, Wegner CD, Cox BF. The canine Purkinje fiber: an in vitro model system for acquired long QT syndrome and drug-induced arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001 May;37(5):607-18.
26. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001 Nov;158(11):1774-82.
27. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002 May;3(5):479-98.
28. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. *Encephale* 2000 Nov-Dec;26(6):62-72.
29. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62(11):1649-71.
30. Hale A, Azorin JM, Kasper S & al: Sertindole improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia: Results of a phase III trial. *Int J Psychiatry Clin Pract* 4/1: 55-62, 2000.
31. Hale A, Azorin JM, Kasper S & al: Sertindole is associated with a low level of extrapyramidal symptoms in schizophrenic patients: Results of a phase III trial. *Int J Psychiatry Clin Pract* 4/1: 47-54, 2000.
32. Heidempergher F, Pillan A, Pinciroli V, Vaghi F, Arrigoni C, Bolis G, Caccia C, Dho L, McArthur R, Varasi M. Phenylimidazolidin-2-one derivatives as selective 5-Ht3 receptor antagonists and refinement of the pharmacophore model for 5-Ht3 receptor binding. *J Med Chem* 1997 Oct 10;40(21):3369-80.
33. Herbert M, Standen PJ, Short AH, Birmingham AT. A comparison of some psychological and physiological effects exerted by zetidoline (DL308) and by oxazepam. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;81(4):335-9.
34. Herrick-Davis K, Grinde E, Teitler M. Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxytryptamine2C receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Oct;295(1):226-32.
35. Hietala J, Kuonnamaki M, Palvimaki EP, Laakso A, Majasuo H, Syvalahti E. Sertindole is a serotonin 5-Ht2c inverse agonist and decreases agonist but not antagonist binding to 5-Ht2c receptors after chronic treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Sep;157(2):180-7.
36. Hyttel J, Nielsen JB, Nowak G. The acute effect of sertindole on brain 5-Ht2, D2 and alpha 1 receptors (ex vivo radioreceptor binding studies). *J Neural Transm Gen Sect* 1992;89(1-2):61-9.
37. Kasper S, Tauscher J, Kufferle B, Barnas C, Hesselmann B, Asenbaum S, Podreka I, Brucke T Sertindole and dopamine D2 receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol - a 123I-IBZM SPECT study. *Psychopharmacology (Berl)* 1998 Apr;136(4):367-73.
38. Koe BK, Koch SW, Dominy BW. Dopamine receptor blockade by imidoline and its proposed active conformation. *Eur J Pharmacol* 1980 Nov 21;68(2):139-46.
39. Kongsamut S, Kang J, Chen XL, Roehr J, Rampe D. A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 2002 Aug 16;450(1):37-41.
40. Lewis R, Bagnall A, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001715.
41. Lundbeck Institute Database (disponível em <http://www.luinst.org/>).
42. Mikkelsen EO, Nyborg NC, Jensen KT, Boeck V. Comparison of the effect of irindalone, a novel serotonin 5-Ht2 antagonist and ketanserin on mechanical responses of rat thoracic aorta. *Eur J Pharmacol* 1988 Apr 27;149(1-2):145-8.
43. Molcan J, Korinkova V, Konikova M, Rakus A, Pribyl R. Zetidoline in the treatment of schizophrenia--initial experiences. *Cesk Psychiatr* 1984 Jun;80(3):143-5.
44. Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L. Low striatal and extra-striatal D(2) receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):37-41.
45. Otani K, Aoshima T. Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2000 Feb;22(1):118-21.
46. Padberg F, Stubner S, Buch K, Hegerl U, Hampel H. Pisa syndrome during treatment with sertindole. *Br J Psychiatry* 1998 Oct;173:351-2.
47. Perregaard J, Andersen K, Hyttel J, Sanchez C. Selective, centrally acting serotonin 5-Ht2 antagonists. 1. 2- and 6-substituted 1-phenyl-3-(4-piperidinyl)-1H-indoles. *J Med Chem* 1992 Dec 25;35(26):4813-22.
48. Perregaard J, Arnt J, Bogeso KP, Hyttel J, Sanchez C. Noncataleptogenic, centrally acting dopamine D-2 and serotonin 5-Ht2 antagonists within a series of 3-substituted 1-(4-fluorophenyl)-1H-indoles. *J Med Chem* 1992 Mar 20;35(6):1092-101.
49. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res* 1999 Mar 1;35 Suppl:S67-73.
50. Pezawas L, Quiner S, Moertl D, Tauscher J, Barnas C, Kufferle B, Wolf R, Kasper S. Efficacy, cardiac safety and tolerability of sertindole: a drug surveillance. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 Jul;15(4):207-14.
51. Pilowsky LS, O'Connell P, Davies N, Busatto GF, Costa DC, Murray RM, Ell PJ, Kerwin RW. In vivo effects on striatal dopamine D2 receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole--a 123I IBZM single photon emission tomography (SPECT) study. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Mar;130(2):152-8.
52. Prior TI, Chue PS, Tibbo P, Baker GB. Drug metabolism and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999 Jun;9(4):301-9; Otani K, Aoshima T. Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2000 Feb;22(1):118-21.
53. Pugnetti P, Barone D, Peruzzi M, Restelli A. Zetidoline, a specific dopamine antagonist devoid of antiserotonergic activity in rodent brain. *Pharmacol Res Commun* 1985 Dec;17(12):1141-51.
54. Rao RR, Bhat N. Evaluation of the teratogenic potential in Ciba-Geigy Go 10213, a new nitroimidazole derivative: 1-methane-sulphonyl-3-(1-methyl-5-nitro-1H-imidazole-2-yl)-2-imidazolidinone, an amoebicide, trichomonicide and giardicide, in giardicide, in rats. *Toxicology* 1983 Dec;29(1-2):157-61.
55. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Dec;58(12):1161-7.
56. Sadun EH, Bruce JI, Moose JW, McMullen DB. The prophylactic and curative activity of a nitrothiazole derivative, 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone, in rhesus monkeys

- experimentally infected with *Schistosoma mansoni* and in mice infected with *S. japonicum*. *Acta Trop Suppl* 1966;9:69-77
57. Sakamoto K, Nakamura Y, Aikoh S, Baba T, Perregaard J, Pedersen H, Moltzen EK, Mulford DJ, Yamaguchi T. Metabolism of sertindole: identification of the metabolites in the rat and dog, and species comparison of liver microsomal metabolism. *Xenobiotica* 1995 Dec;25(12):1327-43.
58. Saletu B, Grunberger J, Linzmayer L, Dubini A. Determination of pharmacodynamics of the new neuroleptic zetidoline by neuroendocrinologic, pharmaco-EEG, and psychometric studies--Part I. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983 Oct;21(10):489-95.
59. Sathananthan G, Mir P, Gershon S. Antipsychotic effects of AL 1965. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976 May; 19(5): 516-9.
60. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002 Feb;47(1):27-38; Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L. Low striatal and extra-striatal D(2) receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):37-41.
61. Silverstone T, Levine S, Freeman HL, Dubini A. Zetidoline, a new antipsychotic. First controlled trial in acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1984 Sep;145:294-9.
62. Skarsfeldt T. Electrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurones in rats: acute and repeated treatment. *Synapse* 1992 Jan;10(1):25-33.
63. Skarsfeldt T, Perregaard J. Sertindole, a new neuroleptic with extreme selectivity on A10 versus A9 dopamine neurones in the rat. *Eur J Pharmacol* 1990 Jul 17;182(3):613-4.
64. Sramek JJ, Mack RJ, Awani W, Hourani J, Jhee SS, Barto S, Cutler NR. Two rapid-dose titrations of sertindole in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Oct;17(5):419-22.
65. Synder HR Jr, Bird LL, Siedler AJ, Anderson J. 1((5-Nitrofuranyl)methylene)amino)-4 and/or-5-substituted 2-imidazolidinones. *J Med Chem* 1975 Sep;18(9):942-5.
66. Szabadi E, Bradshaw CM, Gaszner P. The comparison of the effects of DL-308, a potential new neuroleptic agent, and thioridazine on some psychological and physiological functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1980;68(2):125-34.
67. Takahashi Y, Kusumi I, Ishikane T, Matsubara S, Koyama T. In vivo occupation of dopamine D1, D2 and serotonin (5-Ht)2A receptors by sertindole in the rat brain. *J Psychiatry Neurosci* 1998 May;23(3):157-62.
68. Tamminga CA, Mack RJ, Granneman GR, Silber CJ, Kashkin KB. Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety. *Int Clin Psychopharmacol* 1997 Feb;12 Suppl 1:S29-35.
69. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain--a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Jun;101(6):416-32.
70. Vaidya AB, Ray DK, Mankodi NA, Paul T, Sheth UK. Phase I tolerability and antiamebic activity studies with 1-methylsulphonyl-3-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-imidazolidinone (Go.10213): a new antiprotozoal agent. *Br J Clin Pharmacol* 1983 Nov;16(5):517-22.
71. van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, Kardatzke D, Seebree TB. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 Mar;124(1-2):168-75.
72. Velasquez-Antich A. Suppressive effect of Ambilhar (1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone) on experimental infection of mice by *Schizotrypanum cruzi*. I. Initial findings. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1970 Sep-Oct;12(5):347-53.
73. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000 Mar;25(2):154-60.
74. Wilton LV, Heeley EL, Pickering RM, Shakir SA. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine. *J Psychopharmacol* 2001 Jun;15(2):120-6.
75. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999 Jun;60(6):358-63.
76. Wong SL, Linnen P, Mack R, Granneman GR. Effects of food, antacid, and dosage form on the pharmacokinetics and relative bioavailability of sertindole in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1997 Aug;18(6):533-41.
77. Wong SL, Menacherry S, Mulford D, Schmitz PJ, Locke C, Granneman GR. Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52(3):223-7.
78. Wong SL, Cao G, Mack R, Granneman GR. Lack of CYP3A inhibition effects of sertindole on terfenadine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998 Mar;36(3):146-51.
79. Wong SL, Cao G, Mack RJ, Granneman GR. Pharmacokinetics of sertindole in healthy young and elderly male and female subjects. *Clin Pharmacol Ther* 62: 157-164, 1997.
80. Wong SL, Cao G, Mack RJ, Granneman GR. The effect of erythromycin on the CYP3A component of sertindole clearance in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997 Nov;37(11):1056-61.
81. Wong SL, Granneman GR. Modeling of sertindole pharmacokinetic disposition in healthy volunteers in short term dose-escalation studies. *J Pharm Sci* 1998 Dec;87(12):1629-31.
82. Wong SL, Locke C, Staser J, Granneman GR. Lack of multiple dosing effect of sertindole on the pharmacokinetics of alprazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1998 Feb;135(3):236-41.
83. Zapletal M, Libiger J, Tuma I. Initial experience with the neuroleptic Zetidoline in hospitalized schizophrenic patients. *Cesk Psychiatr* 1983 Apr;79(2):83-8.
84. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mack RJ, Wozniak PJ, Seebree TB, Wallin BA & Kashkin KB – Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. *Am J Psychiatry* 154: 782-791, 1997.

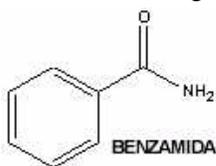
VI. Benzamidas

Introdução e Histórico

O ácido benzóico, derivado monocarboxílico do benzeno, é uma substância cristalina, incolor, metabolizada no fígado e excretada sob a forma de ácido hipúrico.



Curiosamente, do mesmo modo que substâncias básicas de outros grupos de neurolépticos, como a

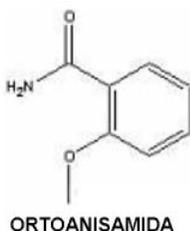


fenotiazina (e o azul de metileno) e o tioxanteno (e a acridina), o precursor das benzamidas também possui propriedades antissépticas, sendo utilizado na indústria

química para conservação de bebidas, além de servir de base para a síntese de corantes.

Várias amidas modificadas do ácido benzóico ou benzamidas modificadas (ou ainda, anisamidas, benzoilamidas, fenilcarboxamidas, *metóxi*-salicilamidas, *orto*-anisamidas ou ortopramidas), alcançaram consagração em todo o mundo desde o final dos anos 60, como

medicamentos antieméticos e/ou gastrocinéticos (esvaziadores do conteúdo gástrico por relaxamento do esfíncter pilórico), a partir da metoclopramida (PLASIL®), obtida na Europa, em 1964.



Um menor número dos derivados, contudo, viria alcançar emprego como novos medicamentos antipsicóticos, a partir da sulpirida e da descoberta de suas propriedades antidopaminérgicas centrais, nos anos seguintes.

Como sabemos, uma das provas laboratoriais classicamente utilizadas como preditoras de propriedades neurolépticas para fármacos sob investigação, consiste na capacidade em antagonizar efeitos da apomorfina, um poderoso agonista dopaminérgico cuja administração em animais de experimentação, determina estereotipias motoras e hiperkinesia, além de vômitos intensos. Como vimos em capítulos anteriores, diversos neurolépticos fenotiazínicos mostram propriedades antieméticas que autorizam seu aproveitamento clínico na indicação. Tais efeitos, assim como a elevação das concentrações de prolactina por eles

determinada, são atribuídos à sua capacidade de bloquear os neurônios da via dopaminérgica túbero-infundibular hipotalâmica (uma das quatro grandes vias cerebrais, ao lado da mesocortical, mesolímbica e nigro-estriatal). Como se sabe, as estruturas hipotalâmicas, assim como as do tronco cerebral e do cerebelo, não estariam sob a inteira proteção da barreira hematoencefálica (*BHE*), sendo alcançáveis por fármacos de baixa lipossolubilidade que, no geral, não penetram no *SNC*, como é o caso das hidrossolúveis benzamidas modificadas (04).

Todos estes fatores reunidos, poderiam ajudar-nos a compreender boa parte do perfil farmacológico deste grupo de antipsicóticos, válido no geral, com uma ou outra exceção:

- potentes ações antiemética e antivertiginosa;
- ação antipsicótica (alucinações, delírios, etc) observada somente com doses superiores, dez ou mais vezes maiores às doses antieméticas eficazes em alguns compostos;
- ações “ativadoras” ou antidepressivas em doses baixas, com utilidade na sintomatologia negativa e afetiva secundária de esquizofrênicos crônicos, além de outras formas de depressão;
- intensa e sustentada elevação das taxas de prolactina com efeitos adversos neuroendócrinos frequentes;
- moderado risco de extrapiramidalismo, com ausência de efeitos anticolinérgicos, centrais e periféricos, e fraca ou ausente sedação.

A síntese da primeira *ortopramida*, o popular antiemético metoclopramida, fora alcançada a partir da ortoanisamida, por *Louis Justin-Besançon* e seus colaboradores nos laboratórios da

companhia médico-farmacêutica *Delagrange*, no início da dos anos 60 (07), na França. Esta substância, apesar de bloqueador dopaminérgico e agonista serotoninérgico, não mostra ações centrais nas doses habitualmente

empregadas em clínica médica pela baixa biodisponibilidade, com escassa penetração da *BHE*. Contudo, é capaz de elevar as taxas de prolactina, e até de ocasionar, embora mais raramente, reações distônicas agudas, já tendo sido implicada em *Síndrome Neuroléptica*



Louis Justin-Besançon
1901-1989

Maligna. Propriedades antipsicóticas foram demonstradas com doses muito altas, no mínimo dezenas de vezes superiores às doses utilizadas como antieméticas, como veremos a seguir.

Além de antagonistas dopaminérgicos *D₂-like* e serotoninérgicos *5H₃* centrais, sabe-se que muitas destas substâncias são, periféricamente, agonistas serotoninérgicos em receptores serotoninérgicos *5H₄* e, a esta propriedade deve-se sua ação procinética ou estimuladora da peristalse gastroentérica (01, 10).

BENZAMIDAS NÃO DESENVOLVIDAS COMO MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS, EVENTUALMENTE APROVEITADAS EM OUTRAS INDICAÇÕES

2-PIRROLIDÍNICAS:

ALIZAPRIDA (antiemético); CIPROPRIDA (antiemético); DO 710 (marcador biológico D2); EPIDEPRIDA (marcador biológico D2); ETACEPRIDA; ETICLOPRIDA (marcador biológico D2); FLA 966 e 988; FLB 457, 463, 524 (antagonistas D2); FLUBEPRIDA; IODOSSULPRIDA (marcador biológico D2); IROLAPRIDA; LJR 2366 (antagonista D2); LORAPRIDA; NCQ 115 (antagonista D2) e NCQ 298 (marcador biológico D2); SULVERAPRIDA; TINISULPRIDA; VERALUPRIDA (sintomas da menopausa).

AMINO-ETIL; 4-PIPERIDÍNICAS E OUTRAS:

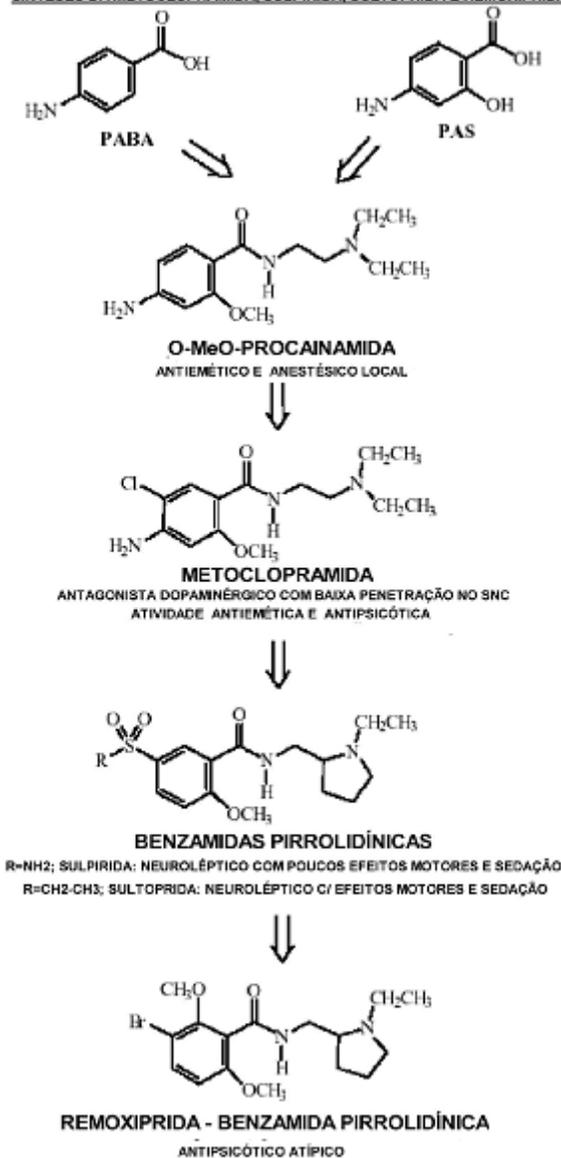
ALEPRIDA; ALPIROPRIDA (antagonista D2); AZAPRIDA (marcador D2); BATANOPRIDA (antiemético); BRL 20596, 20627, 24682 (gastrocinéticos); BROCLEPRIDA; BROMOPRIDA (antiemético); CINITAPRIDA (anti-úlceras); CISAPRIDA (gastrocinético); CLEBOPRIDA (antiemético); CLOXACEPRIDA; DAZOPRIDA (antiemético); DENIPRIDA; DOBUPRIDA (gastrocinético); ESPECTRAMIDA (marcador D2); GLIMEPRIDA (hipoglicemiante); IOLOPRIDA; ITOPRIDA (antiemético); LINTOPRIDA (antiemético); LIREXAPRIDA; LY 104109 (agonista beta-adrenérgico); METOCLOPRAMIDA (antiemético); MEZACOPRIDA; MOSAPRIDA (gastrocinético); NAFADOTRIDA (marcador seletivo D3); PANCOPRIDA (antiemético); PERALOPRIDA; PRIDEPERONA (ansiolítico); PERALOPRIDA; PRUCALOPRIDA (enterocinético); (R)- ZACOPRIDA (antiemético); RENZAPRIDA (antiemético); SL 74205; TIAPRIDA (discinesias, alcoolismo); TICALOPRIDA; TRAZOLOPRIDA; TRIMETOBENZAMIDA (antiemético); ZACOPRIDA (antiemético).

Outras benzamidas de configuração molecular *amino-etil* e *4-piperidinil* vêm sendo desde então desenvolvidas, mas a maioria não tendo alcançado grande consagração clínico-farmacêutica: o antialérgico cloxaceprida; o hipoglicemiante glimeprida; os antieméticos batanoprida e pancoprida; os reguladores da motilidade gastrointestinal ou gastrocinéticos cleboprida, dobuprida, mosaprida, prucaloprida e o gastroprotetor cinitaprida.

Também são benzamidas comercializadas no país, dotadas de propriedades neurolépticas brandas e que serão examinadas a seguir, a alizaprida (SUPERAN®), a bromoprida (DIGECAP®, etc), e cisaprida (CINETIC®, etc). Apesar de bloqueadores dopaminérgicos centrais em maiores doses, são empregadas como

medicamentos estimuladores da peristalse, gastroprotetores e/ou antieméticos. A cisaprida, merece exame pela recente notoriedade ao ser retirada do mercado norte-americano e, em seguida, no Brasil e vários países da Europa, pelo registro de alargamento do intervalo QTc no eletrocardiograma e possível desencadeamento de arritmias ventriculares graves do tipo “Torsade de Pointes”. Como se sabe, esta iatrogenia medicamentosa tem sido freqüentemente constatada com o uso de alguns antipsicóticos (tioridazina, droperidol, pimozida, sertindol, ziprasidona, etc) além de outros medicamentos.

SÍNTESES DA METOCLOPRAMIDA, SULPIRIDA, SULTOPRIDA E REMOXIPRIDA



Mas, logo após a introdução da metoclopramida, com a síntese da sulpirida com definidas ações comportamentais, por agonismo e antagonismo dopaminérgico central em 1967, pelo

mesmo grupo de investigadores (02), era inaugurado nos anos 60, o primeiro novo grupo de neurolépticos, após as fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas da década anterior.

O interessante perfil clínico-farmacológico da sulpirida, ou seja: antagonismo seletivo D_2 -like (D_2 , D_3 , D_4) com propriedades antipsicóticas por ação mesolímbica preferencial e alto limiar cataleptogênico, com ausência de extrapiramidalismo, logo determinou sua inclusão, ao lado de clozapina, clotiapina, tioridazina, loxapina e alguns outros mais, entre os primeiros neurolépticos denominados de “atípicos” por parte dos psicofarmacólogos na década de 70.

Por estas características diferenciais, a sulpirida despertou o interesse de muitos grupos de pesquisa e, em diversos centros ao redor do mundo, novas benzamidas modificadas com propriedades antipsicóticas foram obtidas. Na França, ainda na década de 70, foi introduzida a sultoprida com seu derivado aminado, amissulprida, vindo a seguir e nos anos 80, na Escandinávia, Hall, Ogren, Florvall e seus colaboradores na companhia químico-farmacêutica Astra Läkemedel (mais tarde Astra Arcus, em Södertälje, Suécia, atualmente incorporada pela Astra-Zêneca) na busca por novos derivados 2-pirrolidinil, alcançariam finalmente a remoxiprida. (03).

Apesar de constituir certamente um dos grupos químicos mais explorados, a busca por novas benzamidas não se esgotou. Na série BRL o composto 25594 mostrou intensa atividade antagonista D_2 -like, embora não se tenha detalhes acerca do desenvolvimento como antipsicótico (15).

Há também novas benzamidas que, com pequenas variações estruturais, apresentaram interessantes propriedades antidopaminérgicas centrais como os compostos YM-08050 (5-cloro-2-metóxi-4-(metilamino)-N-(1-(fenilmetil)-3-pirrolid- inil)- benzamida), e YM-08051 (13). Estes derivados 3-pirrolidínicos, desenvolvidos pela firma farmacêutica japonesa Yamanouchi no final da década de 70, têm ação preferencial inédita nos receptores dopaminérgicos D_1 -like (D_1 , D_5), dependentes da adenilato-ciclase, contrariando o padrão típico das benzamidas, em geral seletivas para os receptores D_2 -like, isto é, D_2 , D_3 e D_4 , mas não chegaram a alcançar desenvolvimento clínico-farmacêutico, embora tenham servido de base para o desenvolvimento da nemonaprida ou emonaprida (composto YM-09151; YM-09151-2 ou ainda N-(2RS,3RS)-(1-Benzil-2-metil-3-pirrolidinil)-5-cloro-2-metóxi-4-metilaminobenzamida) (14), na década seguinte,

como um novo antipsicótico com baixa propensão a extrapiramidalismo e que examinaremos a seguir como representante único dos derivados 3-pirrolidinil.

Outra substância recém sintetizada é o composto S 14506 que atua como potente agonista em $5H_{1A}$ e antagonista D_2 -like, de modo semelhante à buspirona e com potencial aproveitamento como marcador biológico dos receptores serotoninérgicos $5H_{1A}$ e potencial antipsicótico atípico, além de ansiolítico e antidepressivo (11). Outros ainda, como o FLB 457, FLB 463 (salicilamidas substituídas), NCQ 298, NCQ 115 e NCQ 616 e epideprida (o derivado iodado da isoremoxiprida) (05, 06, 08, 09, 58) introduzidos nos anos 90, por sua potência de bloqueio dopaminérgico e/ou por não representarem nenhuma vantagem terapêutica em relação às drogas já disponíveis, têm sido aproveitados apenas como antagonistas ou marcadores biológicos de receptores dopaminérgicos D_2 -like centrais- pelos quais demonstram alta e seletiva afinidade- sob a forma de isômeros radioativos nos estudos com neuroimagem.

Classificação Estrutural das Benzamidas

Do ponto de vista estrutural, podemos subdividir as benzamidas em:

Derivados Amino-etil - subgrupo original e ao qual pertencem a metoclopramida e tiaprida e onde também figuram batanoprida, bromoprida, cloxaceprida e espectramida;

Derivados 4-piperidinil - subgrupo da cisaprida e ao qual pertencem também a aleprida, azaprida, azidocleboprida, compostos BRL 25594, brocleprida, cinitaprida, cleboprida, deniprida, dobuprida, prideperona e trazoloprida;

Derivados 2-pirrolidinil - o subgrupo com maior interesse para o psiquiatra, liderado pela sulpirida mas onde também figuram amissulprida, LUR 2366, prossulprida, racloprida, remoxiprida, sulmeprida, sultoprida e veraliprida, sendo completado pela alizaprida, alpioprida, composto DO 710, ciproprida, epideprida, etaceprida, eticloprida, compostos FLB 457, FLB 463, FLB 524, flubeprida, iodossulprida, irolaprida, isossulprida, itoprida, levossulprida, loraprida, nafadotrida (v. XVIII. Outros Antipsicóticos), compostos NCQ 115, NCQ 298, sulveraprida e

tinissulprida;

Derivados 3-pirrolidinil - subgrupo de potenciais antipsicóticos: compostos YM-08050 e YM-08051 e nemonaprida, e

Outras benzamidas - benzamidas com estrutura diversa, algumas potenciais antipsicóticos como derivados recentes do 5-Ome-BPAT. Também examinamos nesta seção os compostos BRL 34778 e BW 1192U90. O primeiro, embora podendo ser classificado entre as benzamidas 4-piperidinil, mostra uma estrutura mista inédita, com um grupo *benzisotiazólico* na extremidade oposta de sua molécula e o segundo é uma benzamida azabíciclica. Finalmente examinamos a dazoprida e a halopemida (benzamida mista de origem butirofenônica, desenvolvida originalmente na série B dos compostos de Janssen), além da benzofurano-carboxamida Y 20024 descoberta mais recentemente na Ásia.

Esta seção também poderia abarcar várias outras não classificáveis nos subgrupos anteriores, mas que aqui não figuram por não despertarem interesse em Psiquiatria como a glimeprida, iodolisurida, ioloprida, lintoprida, lirexaprida, LY 104109, mexacoprida, mosaprida, pancoprida, renzaprida, SL 74205, ticaloprida, tropraprida, trimetobenzamida, (R)-zacoprida, zacoprida e outras.

Ressalte-se uma vez mais que algumas benzamidas examinadas a seguir não são utilizadas como medicamentos antipsicóticos mas foram incluídas nesta revisão por razões históricas e/ou interesse toxicológico ou farmacológico para o psiquiatra, na condição de bloqueadores *D₂-like*.

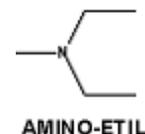
Referências Bibliográficas (Introdução e Histórico)

01. Buchheit KH, Buhl T. Prokinetic benzamides stimulate peristaltic activity in the isolated guinea pig ileum by activation of 5-HT₄ receptors. *Eur J Pharmacol* 1991; 205(2):203-8.
02. Delay J, Deniker P, Ginetet, D. Sur les nouveaux médicaments neuroleptiques. *Min Medica* 1968;6:711.
03. Hall H, Ogren SO, Florvall L. Effect of lipophilicity of substituted benzamides on the dopaminergic effects in vivo and in vitro. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1984 Sep;55(3):211-5.
04. Herberg LJ, Wishart TB. Selective permeation of the blood-brain barrier as a cause of the anomalous properties of 'atypical' neuroleptics. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 12(6):871-3.
05. Hogberg T, Bengtsson S, de Paulis T, Johansson L, Strom P, Hall H, Ogren SO. Potential antipsychotic agents 5. *Synthesis and antidopaminergic properties of substituted 5,6-*

- dimethoxysalicylamides and related compounds. J Med Chem* 1990 Apr;33(4):1155-63.
06. Hogberg T. The development of dopamine D₂-receptor selective antagonists. *Drug Des Discov* 1993; 9(3-4):333-50.
07. Justin-Besançon L, Thominet L, Laville C, Margarit M. *Constitution chimie et propriétés biologiques du sulpiride. C R Acad Sci (Paris)* 1964; 258:4384-86.
08. Kessler RM, Ansari MS, Schmidt DE, de Paulis T, Clanton JA, Innis R, al-Tikriti M, Manning RG, Gillespie D. High affinity dopamine D₂ receptor radioligands. 2. [¹²⁵I]epidepride, a potent and specific radioligand for the characterization of striatal and extrastriatal dopamine D₂ receptors. *Life Sci* 1991;49(8):617-28.
09. Langer O, Halldin C, Dolle F, Swahn CG, Olsson H, Karlsson P, Hall H, Sandell J, Lundkvist C, Vaufrey F, Loc'h C, Crouzel C, Maziere B, Farde L. Carbon-11 epidepride: a suitable radioligand for PET investigation of striatal and extrastriatal dopamine D₂ receptors. *Nucl Med Biol* 1999 Jul;26(5):509-18.
10. Linnik MD, Butler BT, Gaddis RR, Ahmed NK. Analysis of serotonergic mechanisms underlying benzamide-induced gastroprokinesis. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259(2):501-7.
11. Protais P, Chagraoui A, Arbaoui J, Mocaer E. Dopamine receptor antagonist properties of S 14506, 8-OH-DPAT, raclopride and clozapine in rodents. *Eur J Pharmacol* 1994 Dec 12;271(1):167-77.
12. Tazawa S, Masuda N, Koizumi T, Kitazawa M, Nakane T, Miyata H. KDR-5169, a new gastrointestinal prokinetic agent, enhances gastric contractile and emptying activities in dogs and rats. *Eur J Pharmacol* 2002 Jan, 434(3):169-76
13. Usuda S, Sano K, Maeno H. Pharmacological and biochemical studies on a new potential neuroleptic, N-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-5-chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzamide (YM-08050). *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979 Sep;241(1):68-78.
14. Usuda S, Nishikori K, Noshiro O, Maeno H. Neuroleptic properties of cis-N-(1-benzyl-2-methylpyrrolidin-3-yl)-5-chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzamide (YM-09151-2) with selective antidopaminergic activity. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;73(2):103-9.
15. Yang D, Kefi S, Audinot V, Millan MJ, Langlois M. Benzamides Derived from 1,2-Diaminocyclopropane as Novel Ligands for Human D₂ and D₃ Dopamine Receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2000; 8:321-327.

A) Derivados Amino-Etil

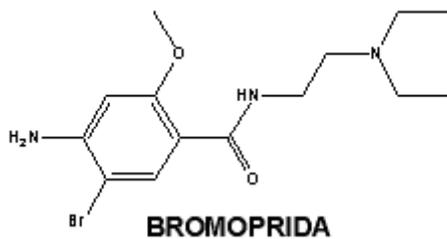
Este é o subgrupo original de compostos benzamídicos, do qual foram derivados os demais subgrupos como o 4-piperidínico, 2 e 3- *pirrolidínicos* e demais benzamidas. A metoclopramida pelo seu interesse histórico além das propriedades neurolépticas comprovadas, a bromoprida como derivado bromado da metoclopramida e, também neuroléptico, embora empregado no país apenas como antiemético, e finalmente a tiaprida, licenciada pela *Synthelabo-Espasil* para "tratamento dos sintomas psico-afetivos e físicos



da senescência” pela experiência internacional acumulada em gerontopsiquiatria e no tratamento de álcool-dependentes, serão a seguir examinadas, embora não estejam formalmente licenciadas como neurolépticos.

BROMOPRIDA

(BROMOPIRIDA, BROMOPIRIDE,
BROMOPRIDE)



4-Amino-5-bromo-N-(2-(diethylamino)etil)-o-anisamida ou:

4-amino-5-bromo-N-[2-(diethylamino)etil]-2-metóxi-benzamida ou:

o-Anisamida, 4-amino-5-bromo-N-(2-(diethylamino)etil)- ou:

Benzamida, 4-amino-5-bromo-N-(2-(diethylamino)etil)-2-metóxi- ou:

N-(Diethylaminoetil)-2-metóxi-4-amino-5-bromobenzamida ou:

(VAL 13081).

(CAS RNs 4093-35-0, base; 4093-36-1, dicloridrato)

FM: $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$

DD: 10 a 30mg VO (como antiemético); 350 a 600mg (como antipsicótico).

Foi introduzido no final da década de 70 como nova benzamida (86). É o análogo bromado da metoclopramida, com o átomo de cloro sendo substituído por um de bromo, como única diferença estrutural entre os compostos.

Apesar de nunca ter sido ensaiado ou utilizado como antipsicótico, mostra as mesmas propriedades antidopaminérgicas da metoclopramida. Como aquela, apesar de ter aplicação clínica apenas como antiemético e regulador da motilidade gastrointestinal, comporta-se laboratorialmente como um neuroléptico ao bloquear a resposta condicionada em cães bem como o comportamento estereotipado no rato, induzidos pela apomorfina, do mesmo modo que fazem outros neurolépticos, como a benzoquinamida (benzoquinolizina), cleboprida, metoclopramida (benzamidas), haloperidol,

droperidol (butirofenonas), clorpromazina (fenotiazina alifática), proclorperazina, tietilperazina (fenotiazinas piperazínicas) e pimozida (difetilbutilpiperidina) (87, 89).

O uso prolongado determina a hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos centrais, inclusive mesoestriais do mesmo modo que os antipsicóticos típicos, como bem demonstraram pesquisadores brasileiros da Universidade de São Paulo (34), estando o uso repetido ligado, ao menos teoricamente, ao desenvolvimento de *Discinesia Tardia*. Eleva substancialmente as taxas de prolactina, em intensidade superior à metoclopramida e à sulpirida (33, 76). É comercializado no Brasil como antiemético e regulador digestivo sob diferentes nomes-fantasia.

Tem meia-vida plasmática de 2.6 h, em média. Do mesmo modo que o observado com alizaprida e metoclopramida, interage com a farmacocinética da digoxina, impondo controle e cuidados especiais em pacientes submetidos à associação (77).

No Brasil:

DIGECAP® (Novaquim-Sigma) - comp 10mg, cx c/ 20; sol oral 4mg/ml, frs c/ 10ml. DIGEREX RETARD® (De Mayo) - cáps 20mg, cx com 10 e 20. DIGEREX® (De Mayo) - cáps 10mg, cx com 20; sol inj amp 2ml c/10mg; sol oral 1mg/ml, frs c/ 120ml; gts ped frs c/ 20ml (4mg). DIGESAN® (Synthelabo) - cáps 10mg, cx c/ 20; cáps retard 20mg, cx c/ 20; amp 2ml c/ 10mg, cx c/ 6 e 50; sol oral 1mg/ml, frs c/ 120ml; sol ped frs c/ 20ml (4mg). DIGESTIL® (Teuto-Brasileiro) - comp 10mg, cx c/ 20; sol oral 4mg/ml, frs c/ 20ml. DIGESTINA-BROMOPRIDA® (União Química) - comp 10mg, cx c/ 20; sol inj amp 2ml c/ 10mg, cx c/ 6 amp; sol oral 4mg/ml, frs c/ 10ml. DIGESTON® (QIF) - comp 10mg, cx c/ 20; sol oral 4mg/ml, frs c/ 20ml. NORMOPRIDE ENZIMÁTICO® (Sanofi) - comp de 5mg em associação com enzimas digestivas e dimeticona. PLAMET® (Libbs) - comp 10mg, cx c/ 20; sol oral 1mg/ml, frs c/ 120ml; sol oral (gotas) 8mg/ml, frs c/ 10ml; sol inj amp 2ml c/ 10mg, cx c/ 6 e 50. PRIDECIL® (Farmalab) - cáps 10mg, cx c/ 20; sol oral 4mg/ml, frs c/ 10ml. PRIMERAL® (Synthelabo) - comp de 5mg em associação com enzimas digestivas e dimeticona.

No exterior:

ARTOMEY®; CASCAPRIDE® - (Alemanha) (Merck) caps. 10mg; OPRIDAN® (Itália) (Locatelli) - comps. 60mg - sol. 60mg/ml; PLESIUM® - (Itália) (Chiesi) caps. 10mg - amps.

10mg/2ml; VALOPRIDE® - (Espanha) (Delagrangre) (retirado) (Itália) (Celafar); VIABEN® - (Alemanha) (Schürholz) amps. 10mg/2ml - caps. 10mg.

METOCLOPRAMIDA

(METHOCHLOPRAMIDE, METOCHLOPRAMIDE, METOCLOPRAMIDE)



METOCLOPRAMIDA

n-Anisamida, 4-amino-5-cloro-*N*-(2-dietilamino)etil)- ou:
o-Anisamida, 4-amino-5-cloro-*N*-(2-dietilamino)etil)- ou:
2-Metóxi-4-amino-5-cloro-*N,N*-dimetilaminoetil)benzamida ou:
Benzamida, 4-amino-5-cloro-*N*-(2-dietilamino)etil)-2-metóxi- ou:
4-amino-5-cloro-*N*-[2-(dietilamino)etil]-2-metóxi-benzamida monoclóridrato monóidrato ou:
4-Amino-5-cloro-*N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metóxi-benzamida ou:
4-Amino-5-cloro-2-metóxi-*N*-(beta-dietilaminoetil)benzamida ou:
4-Amino-5-cloro-*N*-(2-(dietilamino)etil)-*o*-anisamida ou:
N-(Dietilaminoetil)-2-metóxi-4-amino-5-clorobenzamida ou:
2-Metóxi-5-cloroprocainamida ou:
5-Cloro-2-metóxi-procainamida ou:
(AHR 3070) (DEL 1267).
(CAS RNs 364-62-5, base; 2576-84-3, dicloridrato; 54143-57-6, monoclóridrato monóidrato; 7232-21-5, monoclóridrato)
FM: C₁₄-H₂₂-Cl-N₃-O₂
DD: 10 a 30mg VO (como antiemético); 350 a 600mg (como antipsicótico).

Já foi ensaiado como antipsicótico na China em estudo duplo-cego comparativo com o haloperidol, em pacientes esquizofrênicos, com resultados equivalentes, em doses diárias médias de 450mg +/- 133mg versus 32mg +/- 9.2mg, respectivamente (44). Ensaio aberto prévio do mesmo autor já havia revelado uma eficácia de 80% nos pacientes esquizofrênicos de sua

amostra, em doses médias de 572 +/- 174mg/dia. As doses eficazes ficavam, porém, muito próximas das doses tóxicas (43). Na literatura há menção a outros ensaios abertos com alguns resultados positivos na indicação (25, 60, 98). Com baixa penetração na barreira hematoencefálica, suas ações são predominantemente periféricas nas doses habitualmente empregadas na clínica como antiemético. Tem meia-vida plasmática de 5 a 8 horas.

Estudos em roedores mostram que a ação de bloqueio dopaminérgico D₂ se faz com menor intensidade no *striatum* e, preferencialmente, sobre o sistema mesolímbico (no tubérculo olfatório e sem ação no núcleo *accumbens* no caso da metoclopramide) à semelhança do antipsicótico atípico clozapina e dos semi-atípicos, sulpirida e tioridazina (18, 19, 20).

É ainda muito empregado no Brasil como antiemético nos distúrbios da motilidade gastrointestinal e como preparação para exames radiológicos do trato digestivo.

Pode ocasionar reações extrapiramidais como *Distonia Aguda* (07, 22, 28, 30, 59, 68, 107, 130, 136), inclusive seguida de morte súbita (101, 106); *Parkinsonismo* (72, 73, 116), *Acatisia* (08, 37, 102, 127), inclusive com tentativa de suicídio (16), *Acatisia Tardia* com *Depressão* (124); *Discinesia Tardia* (45, 53, 70, 80, 105, 117, 118, 119, 128), *Pseudotétano* (74); hipertermia (132, 135), *Síndrome Neuroléptica Maligna* (06, 11, 14, 24, 39, 40, 48, 62, 90, 95, 113, 122, 126) e hiperprolactinemia (10, 81, 83, 134) com amenorréia (03) e galactorréia na mulher, e impotência (09) e ginecomastia no homem, esta última especialmente em crianças e adolescentes (69). Por sua capacidade em elevar a prolactina é empregada também como estimulante da lactação em mulheres no puerpério (12, 108).

Também ocasiona, como outros neurolépticos, a elevação da pressão arterial em pacientes com feocromocitoma, o que é aproveitado como teste diagnóstico para a doença (35, 50, 57). Há casos descritos na literatura de parada cardíaca total com a administração endovenosa (79, 82), além do registro de arritmias (51, 120, 137) e insuficiência cardíaca congestiva (01). Parece haver uma facilitação das reações extrapiramidais na presença da *Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)* (38) com o emprego de outros bloqueadores dopaminérgicos, assim como de antidepressivos *inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs)* (17, 21, 93) com registro de *Síndrome Serotoninérgica*, inclusive (36). Há o registro de

um caso de reação distônica do tronco (*Síndrome de Pisa*) após a administração de metoclopramida em paciente que vinha em tratamento com a clozapina (61).

Já esteve implicada em *Depressão* (32, 54, 110), *Púrpura não-Trombocitopênica* reversível (42); desencadeamento de crise de *Porfíria Aguda Intermitente* (125); *Agranulocitose* (47, 71) e meta-hemoglobinemia (56, 58). Em casos de superdosagem, a hemodiálise costuma ser ineficaz (138).

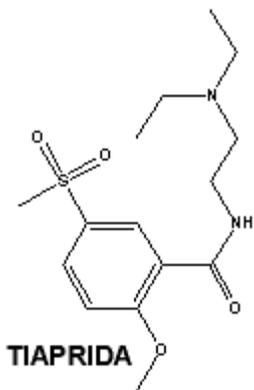
No Brasil:

EMETIC® (*Elofar*) - comp 10mg, cx c/ 20; sol oral 3mg/ml, frs c/ 10ml. EUCIL® (*Farmasa*) - comp 10mg, cx c/ 20 e 200; sol oral 10mg/ml, frs c/ 10ml; sol oral pediátrica 4mg/ml, frs c/ 10ml; amp 10mg, cx c/ 3 e 100; xarope 1mg/ml, frs c/ 120ml; sup adulto 10mg, cx c/ 5; sup pediátrico 5mg, cx C/5. METOCLOPRAMIDA® (*Ariston*) (*Bunker*) (*Davidson*) (*Delta*) (*Ducto*) (*EMS*) (*Hipolabor*) (*IMA*) (*Luper*) (*Neo-Química*) (*Vital Brazil*) METOVIT® (*Brasmédica*) NO-VOMIT® (*IMA*) - comp 10mg, cx c/ 10, 20 e 200; sol oral 1mg/ml, frs c/ 10, 60 e 120ml; sol oral pediátrica 4mg/ml, frs c/ 10ml; amp 2 l (10 mg), cx c/ 3 e 25. PLAGEX® (*Teuto-Brasileiro*) - comp 10mg, cx c/ 20; sol oral 1mg/ml, frs c/ 100ml; sol oral pediátrica 4mg/ml, frs c/ 10ml; amp 2ml (10 mg), cx c/ 100. PLASIL® (*Hoescht*) - cloridr de, comp 10mg, cx c/ 20; sol oral 1mg/ml, frs c/ 100ml; sol pediat 4mg/ml(21 gts), frs c/ 10ml; amp 2ml c/ 10mg, cx c/ 100. VOMINIL® (*Sedabel*) - comp 10mg, cx c/ 20; sol oral 4mg/ml, frs c/ 10.

No Exterior: METOCLOL® MAXOLON® MORIPERAN® PLASIL® PRIMPERAN® RELIVERAN® e centenas de outros mais.

TIAPRIDA

(THIAPRIDE, TIAPRIDE)



Benzamida, N-(2-(dietilamino)etil)-2-metóxi-5-(metilsulfonil)- ou:

N-(2-(Dietilamino)etil)-5-(metilsulfonil)-o-anisamida ou:

(FLO 1347)(BRN 2390588)

(CAS RN 51012-32-9)

FM: C₁₅-H₂₄-N₂-O₄-S

DD: 100 a 400mg (*Synthelabo-Espasil*); 300 a 1200mg (26).

É uma benzamida de síntese e introdução na década de 70 (85), mas que só recentemente despertou o interesse da indústria para um desenvolvimento mais amplo. É comercializada em vários países da Europa e no Brasil. Não está ainda disponível nos Estados Unidos mas, encontra-se em fase pré-clínica de desenvolvimento pela *Pfizer* como um novo agente antidiscinético.

Demonstra propriedades neurolépticas brandas e já se mostrou útil na prevenção de recaídas do alcoolismo e em diferentes formas de discinesias e quadros de agitação nos idosos, mas é apresentada pela *Synthelabo Espasil* no Brasil, como medicamento para os “sintomas psico-afetivos e físicos da senescência”.

Está classificada entre os antagonistas dopaminérgicos com utilidade como antipsicótico e agente antidiscinético no banco de dados *Chemid Plus* (15).

Tem uma meia vida plasmática curta, de 3 a 4 horas, que recomenda o fracionamento das doses.

É um antagonista *D₂-like* com menor afinidade que a sulpirida ou haloperidol (04) mas demonstra ação alucinolítica na clínica (05, 67).

Acarreta efeitos extrapiramidais brandos e raros, leve sedação, mas marcante elevação da prolactina (66) como observado com a quase totalidade das benzamidas. Na Europa foi promovida como “neuromodulador autônomo”, porém tem sido empregada preferencialmente na prevenção de recaídas do alcoolismo (23, 99, 121, 123), embora sem mostrar superioridade sobre o clordiazepóxido no manejo da abstinência (65). Também tem sido proposta nas dores crônicas, náuseas, distúrbios do humor, tartamudez (112), *Síndrome de Gilles de La Tourette* (29, 55), além de discinesias em geral (26, 92), e *Discinesia Tardia*, em especial (13). Empregada também em discinesias induzidas pela *L-Dopa* (64, 75) e na *Coréia de Huntington* (41, 98, 111, 115), embora com resultados inconsistentes ou insatisfatórios. Por conta destas propaladas propriedades antidiscinéticas, chegou a ser considerada até no parkinsonismo (63), mas reações distônicas

agudas experimentalmente provocadas em primatas foram registradas (88) bem como surgimento de sintomas parkinsonianos em pacientes com *Discinesia Tardia*, após a melhora inicial como descrito com outros neurolépticos (100).

Apesar do propalado baixo perfil de extrapiramidalismo, foi implicada algumas vezes em *Síndrome Neuroléptica Maligna* (27, 31, 49, 96, 131, 133). Também há registro na literatura de *Eritema Multifforme* (78) e arritmias cardíacas do tipo “*Torsade de Pointes*” (52).

Na disfunção cognitiva do idoso (94) pode mostrar-se útil nos estados de agitação e agressividade (02, 46, 109, 129).

Efeitos analgésicos já foram relatados em casos de cefaléia, *Pós-punção Liquórica*, neuralgia herpética, neuralgias faciais, *Síndrome do Membro-fantasma* e algias dos cancerosos.

No Brasil:

TIAPRIDAL® (*Synthelabo-Espasil*) - comp sulc 100mg, cx c/ 20; amp c/ 100mg, cx c/ 6.

No Exterior:

DELPRAL® (*Synthelabo Byk*) - comp 100mg, amp 100mg; EQUILIU® (*Fumouze*) - comp 100mg; ITALPRID® (Itália) (*Teofarma*) - comp 100mg, amp 100mg/2ml; LUXOBEN® (Itália) (*Asta Medica*) - comp 100mg, amp 100mg/2ml; NORMAGIT® (Portugal) (*Fidelis*) sol oral; SEREPRILE® (Itália) (*Synthelabo*) - comp 100mg, amps. 100mg/2ml; TIAPRIDAL® (Diversos Países) (*Synthelabo*); TIAPRIDEX® (Alemanha) (*Synthelabo*) - comps. 100mg, amps. 100mg/2ml; TIAPRIZAL® (*Synthelabo*) - comps. 100mg, (Espanha) amps. 100mg/2ml.

Referências Bibliográficas (Derivados Amino-Etil)

01. Ahmad, 1991. 01. Ahmad S. Metoclopramide-induced acute congestive heart failure. *South Med J* 1991; 84(2):283-4.
02. Allain H, Dautzenberg 02. Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gerard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Mar; 148(4):361-6.
03. Andersen OP, Hansen P, Madsen H. Hyperprolactinemic amenorrhea induced by metoclopramide (Primperan®). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60(3):341-2.
04. Arima T, Samura N, Nomura Y, Segawa T. Comparison of effects of tiapride and sulpiride on D-1, D-2, D-3 and D-4 subtypes of dopamine receptors in rat striatal and bovine caudate nucleus membranes. *Jpn J Pharmacol* 1986 Jul;41(3):419-23.

05. Badino R, Trucco M, Caja A, Del Conte I, Guida C, Ivaldi M. Release hallucinations and tiapride. *Ital J Neurol Sci* 1994 May;15(4):183-7.
06. Bakri YN, Khan R, Subhi J, Kawi Z. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide antiemetic therapy. *Gynecol Oncol* 1992; 44(2):189-90.
07. Bateman DN, Darling WM, Boys R, Rawlins MD. Extrapyrimal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. *Q J Med* 1989; 71(264):307-11.
08. Beightol RW, Coupal JJ, Shih WJ. Prevention of metoclopramide-induced akathisia during gastric emptying imaging. *J Nucl Med* 1991; 32(8):1644-5.
09. Berlin RG. Metoclopramide-induced reversible impotence. *West J Med* 1986; 144(3):359-61.
10. Bozzolo M, Haefeli WE, Noll G, Luscher TF. [Drug-induced hyperprolactinemia and galactorrhea. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992; 81(50):1511-3.
11. Brower RD, Dreyer CF, Kent TA. Neuroleptic malignant syndrome in a child treated with metoclopramide for chemotherapy-related nausea. *J Child Neurol* 1989; 4(3):230-2.
12. Brown TE, Fernandes PA, Grant LJ, Hutsul JA, McCoshen JA. Effect of parity on pituitary prolactin response to metoclopramide and domperidone: implications for the enhancement of lactation. *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7(1):65-9.
13. Buruma OJ, Roos RA, Bruyn GW, Kemp B, van der Velde EA. Tiapride in the treatment of tardive dyskinesia. *Acta Neurol Scand* 1982 Jan;65(1):38-44.
14. Cassidy T, Bansal SK. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296(6616):214.
15. Chemid Plus (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
16. Chow LY, Chung D, Leung V, Leung TF, Leung CM. Suicide attempt due to metoclopramide-induced akathisia. *Int J Clin Pract* 1997; 51(5):330-1.
17. Christensen RC, Byerly MJ. Mandibular dystonia associated with the combination of sertraline and metoclopramide. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(12):596.
18. Costall B, Naylor R.J. A comparison of the abilities of typical neuroleptic agents and of thioridazine, clozapine, sulpiride and metoclopramide to antagonise the hyperactivity induced by dopamine applied intracerebrally to areas of the extrapyramidal and mesolimbic systems. *Eur J Pharmacol* 1976; 40(1):9-19.
19. Costall B, Naylor R.J. Mesolimbic involvement with behavioural effects indicating antipsychotic activity. *Eur J Pharmacol* 1974; 27(1):46-58.
20. Costall B, Naylor R.J. Is there a relationship between the involvement of extrapyramidal and mesolimbic brain areas with the cataleptic action of neuroleptic agents and their clinical antipsychotic effect? *Psychopharmacologia* 1973; 32(2):161-70.
21. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* 1995; 152(1):122-5.
22. Cunningham PA, Kendrick RW. Trismus as a result of metoclopramide therapy. *J Ir Dent Assoc* 1988; 34(4):128-9.
23. Delmeire F. Tiapride. *Acta Psychiatr Belg* 1980 Mar-Apr;80(2):191-201.
24. Donnet A, Harle JR, Dumont JC, Alif Cherif A. Neuroleptic malignant syndrome induced by metoclopramide. *Biomed Pharmacother* 1991; 45(10):461-2.
25. Doongaji DR, Desai AB, Satoskar RS. Metoclopramide in schizophrenia (an open study). *J Postgrad Med* 1986; 32(3):139-45.
26. Dose M, Lange HW. The benzamide tiapride: treatment of extrapyramidal motor and other clinical syndromes. *Pharmacopsychiatry* 2000 Jan;33(1):19-27.

27. Duarte J, Campos JM, Cabezas & al: Neuroleptic malignant syndrome while on tiapride treatment. *Clin Neuropharmacol* 19/6: 539-540, 1996.
28. Edwards M, Koo MW, Tse RK. Oculogyric crisis after metoclopramide therapy. *Optom Vis Sci* 1989; 66(3):179-80.
29. Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U. Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988;237(4):223-9.
30. Factor SA, Matthews MK. Persistent extrapyramidal syndrome with dystonia and rigidity caused by combined metoclopramide and prochlorperazine therapy. *South Med J* 1991; 84(5):626-8.
31. Faigt R, Coulaud JM, Rezgui N, Sultan S, Lissac J. Neuroleptic malignant syndrome and tiapride. *J Toxicol Clin Exp* 1989 Sep-Oct;9(5):333-5.
32. Feillet N, Nguyen LT, Caillaud D. Metaclopramide and depression: apropos of a case of a pregnant women. *Therapie* 1996; 51(5):600-1.
33. Felicio LF, Nasello AG. Effect of acute bromopride treatment on rat prolactin levels and sexual behavior. *Braz J Med Biol Res* 1989;22(8):1011-4.
34. Felicio LF, Nasello AG, Palermo-Neto J. Dopaminergic supersensitivity after long-term bromopride treatment. *Physiol Behav* 1987;41(5):433-7.
35. Filibeck DJ, Grimm D, Forman WB, Leidner BA. Metoclopramide-induced hypertensive crisis. *Clin Pharm* 1984; 3(5):548-9.
36. Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction. *Ann Pharmacother* 2002 Jan;36(1):67-71.
37. Fleishman SB, Lavin MR, Sattler M, Szarka H. Antiemetic-induced akathisia in cancer patients receiving chemotherapy. *Am J Psychiatry* 1994; 151(5):763-5.
38. Frank G. H. van der Kleij, MD; P. A. Marcel de Vries, MD; Patricia M. Stassen, MD; Herman G. Sprenger, MD; Rijk O. B. Gans, MD, PhD Acute Dystonia Due to Metoclopramide: Increased Risk in AIDS. *Archives of Internal Medicine*. February 11, 2002 Vol 162, No 3, pp 233-372.
39. Friedman LS, Weinrauch LA, D'Elia JA. Metoclopramide-induced neuroleptic malignant syndrome. *Arch Intern Med* 1987; 147(8):1495-7.
40. Fujita Y, Yasukawa T, Mihira M, Sasaki T, Yokoya S. Metoclopramide in a patient with renal failure may be an increased risk of neuroleptic malignant syndrome. *Intensive Care Med* 1996; 22(7):717.
41. Girotti F, Carella F, Scigliano G, Grassi MP, Soliveri P, Giovannini P, Parati E, Caraceni T. Effect of neuroleptic treatment on involuntary movements and motor performances in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984 Aug;47(8):848-52.
42. Goad JA. Reversible nonthrombocytopenic palpable purpura associated with metoclopramide. *Ann Pharmacother* 1999; 33(1):35-7.
43. Gu SF. Curative effect observation and plasma level determination in treating schizophrenia with the higher dose metoclopramide. *Chung Hua Shen Ching Ching Shen Ko Tsia Chih* 1990; 23(5):272-4, 318.
44. Gu SF. A double-blind study of metoclopramide in the treatment of schizophrenia and determination of prolactin. *Chung Hua Shen Ching Ching Shen Ko Tsia Chih* 1992; 25(6):328-30, 382.
45. Guala A, Mittino D, Fabbrocini P, Ghini T. Familial metoclopramide-induced dystonic reactions. *Mov Disord* 1992; 7(4):385-6.
46. Gutzmann H, Kuhl KP, Kanowski S, Khan-Boluki J. Measuring the efficacy of psychopharmacological treatment of psychomotoric restlessness in dementia: clinical evaluation of tiapride. *Pharmacopsychiatry* 1997 Jan;30(1):6-11.
47. Harvey RL, Luzar MJ. Metoclopramide-induced agranulocytosis. *Ann Intern Med* 1988; 108(2):214-5.
48. Henderson A, Longdon P. Fulminant metoclopramide induced neuroleptic malignant syndrome rapidly responsive to intravenous dantrolene. *Aust N Z J Med* 1991; 21(5):742-3.
49. Hermesh H, Huberman M, Radvan H, Kott E. Recurrent neuroleptic malignant syndrome due to tiapride and haloperidol: the possible role of D-2 dopamine receptors. *J Nerv Ment Dis* 1984 Nov;172(11):692-5.
50. Hsu TS, Lee CP, Kuo CT. Diagnostic use of metoclopramide in hypertension caused by pheochromocytoma. *Int J Cardiol* 1993; 42(1):79-86.
51. Hughes RL. Hypotension and dysrhythmia following intravenous metoclopramide. *Anaesthesia* 1984; 39(7):720.
52. Iglesias E, Esteban E, Zabala S, Gascon A. Tiapride-induced torsade de pointes. *Am J Med* 2000 Oct 15;109(6):509.
53. Jeste DV, Caligiuri MP. Tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 1993; 19(2):303-15.
54. Jibiki I, Maeda T, Yamaguchi N. Metoclopramide-induced parkinsonism and depression. *Acta Neurol (Napoli)* 1992; 14(2):130-3.
55. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ. Pharmacological Options for the Treatment of Tourette's Disorder. *Drugs* 2001;61(15):2207-20.
56. Karadsheh NS, Shaker Q, Ratroat B. Metoclopramide-induced methemoglobinemia in a patient with co-existing deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase and NADH-cytochrome b5 reductase: failure of methylene blue treatment. *Haematologica* 2001 Jun;86(6):659-60.
57. Kawabe H, Itaya Y, Suzuki H, Kondo K, Saruta T. Metoclopramide in the diagnosis of pheochromocytoma. *Jpn Heart J* 1985; 26(4):557-66.
58. Kearns GL, Fiser DH. Metoclopramide-induced methemoglobinemia. *Pediatrics* 1988; 82(3):364-6.
59. Kerr GW. Dystonic reactions: two case reports. *J Accid Emerg Med* 1996; 13(3):221-2.
60. Kiehl U, Nitzsche M, Fischer GJ. Use of metoclopramide hydrochloride in patients with residual schizophrenia with tardive dyskinesias. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipzig)* 1985; 37(12):722-6.
61. Kropp S, Hauser U, Emrich HM, Grohmann R. Metoclopramide-related pisa syndrome in clozapine treatment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 Summer;13(3):427-8
62. Le Couteur DG, Kay T. Delayed neuroleptic malignant syndrome following cessation of prolonged therapy with metoclopramide. *Aust N Z J Med* 1995; 25(3):261.
63. Lees AJ, Lander CM, Stern GM. Tiapride and sulpiride in Parkinson's disease. *Lancet* 1978 Dec 2;2(8101):1205.
64. Lees AJ, Lander CM, Stern GM. Tiapride in levodopa-induced involuntary movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979 Apr;42(4):380-3.
65. Lepola U, Kokko S, Nuutila J, Gordin A. Tiapride and chlordiazepoxide in acute alcohol withdrawal. A controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1984;4(5):321-6.
66. L'Hermite M, Michaux-Duchene A, Robyn C. Tiapride-induced chronic hyperprolactinaemia: interference with the human menstrual cycle. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979 Oct;92(2):214-27.
67. Lopez Zanon A, Suarez Gisbert E, Lopez San Roman I. Improvement of verbal hallucinations after treatment of orolingual dyskinesia with tiapride. *Nervenarzt* 1993 Jan;64(1):73-4.
68. Lu CS, Chu NS. Acute dystonic reaction with asterix and myoclonus following metoclopramide therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(7):1002-3.
69. Madani S, Tolia V. Gynecomastia with metoclopramide use in pediatric patients. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24(2):79-8.

70. Mahler JC Jr, Brown RP. More on metoclopramide and tardive dyskinesia. *N Engl J Med* 1987; 316(7):412-3.
71. Manoharan A. Metoclopramide-induced agranulocytosis. *Med J Aust* 1988 Nov 7;149(9):508.
72. Maricle RA, Leung P. Metoclopramide-associated parkinsonism mimicking functional psychiatric illness. *Am J Gastroenterol* 1989; 84(12):1589-90.
73. Mateos V, Caminal L, Colosia VP, Campos DM. Parkinsonism induced by metoclopramide. *Rev Clin Esp* 1993; 192(4):200-1.
74. Mazza A, Ruffatti S, Pessina AC, Casiglia E. Tetanus-like syndrome secondary to metoclopramide administration. *Ann Ital Med Int* 2000 Oct-Dec;15(4):301-2.
75. Mejer Nielsen B. Tiapride in levodopa-induced involuntary movements. *Acta Neurol Scand* 1983 Jun;67(6):372-5.
76. Meltzer HY, Simonovic M, So R. Effects of a series of substituted benzamides on rat prolactin secretion and 3H-spiroperone binding to bovine anterior pituitary membranes. *Life Sci* 1983;32(25):2877-86.
77. Metivier B, Servin A, Renault H, Jacquot C. Pharmacokinetic study of digoxin-benzamide interaction in the rat. *Int J Nucl Med Biol* 1984;11(1):103-5.
78. Micheli F, Parera IC, Cabo H, Scheitschnaider A, Giannaulla R. Tiapride-induced erythema multiforme. *Clin Neuropharmacol* 1988 Dec; 11(6):556-8.
79. Midttun M, Oberg B. Total heart block after intravenous metoclopramide. *Lancet* 1994; 343(8890):182-3.
80. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 1989; 149(11):2486-92.
81. Minuto F, Marugo M, Giusti M, Baiardi M, Giordano G. Effect of metoclopramide on prolactin secretion in man. *Horm Metab Res* 1977 Nov;9(6):492-4.
82. Misis Del Campo M, Garro Martinez P, Mesalles Sanjuan E, Gener Reixac J. Sinus arrest after the administration of intravenous metoclopramide. *Med Clin (Barc)* 2001 Jul 14;117(6):238-9.
83. Molitch ME. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21(4):877-901.07.
84. Montagna P, Gabellini AS, Monari L, Lugaresi E. Parkinsonian syndrome after long-term treatment with clebopride. *Mov Disord* 1992; 7(1):89-90.
85. Morgan KT, Benedetti MS. Localization of a new neuroleptic in the pituitary gland of the rat. *Experientia* 1977 Nov 15;33(11):1485-6.
86. Mouille P, Cheymol G, Gadbin C. Cardiovascular and hemodynamic effects of two derivatives of metoclopramide (bromopride and MUS 1880). *Ann Pharm Fr* 1977 Jan-Feb;35(1-2):53-63.
87. Nasello AG, Felicio LF. Acute bromopride treatments: effects on general activity and inhibitory avoidance in rats. *Braz J Med Biol Res* 1988;21(4):841-3.
88. Neale R, Fallon S, Gerhardt S, Liebman JM. Acute dyskinesias in monkeys elicited by halopemide, mezilamine and the "antidyskinetic" drugs, oxiperomide and tiapride. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;75(3):254-7.
89. Niemegeers CJ. Antiemetic specificity of dopamine antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 78(3):210-3.
90. Nonino F, Campomori A. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide. *Ann Pharmacother* 1999 May; 33(5):644-5.
91. Norman MH, Navas F 3rd, Thompson JB, Rigdon GC. Synthesis and evaluation of heterocyclic carboxamides as potential antipsychotic agents. *J Med Chem* 1996 Nov 22;39(24):4692-703.
92. Owen RT. Intrastratial kainic acid- a possible model for antidyskinetic/antichoreic agents? *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1980 Apr;2(3):133-7.
93. Palop V, Jimenez MJ, Catalan C, Martinez-Mir I. Acute dystonia associated with fluvoxamine-metoclopramide. *Ann Pharmacother* 1999; 33(3):382.
94. Patat A, Alberini H, Bonhomme D & al: Effects of tiapride on electroencephalograms and cognitive functions in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol* 14/4: 199-208, 1999.
95. Patterson JF. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide. *South Med J* 1988; 81(5):674-5.
96. Perez Y, De Lacharriere O, Valcke JC, Benit C, Moreau L. Neuroleptic malignant syndrome caused by tiapride and neurologic complications. *Presse Med* 1989 Mar 18;18(11):585.
97. Perez-Lopez FR, Legido A, Sisskin M, Abos MD. Stimulatory effect of clebopride on human prolactin secretion. *Fertil Steril* 1980; 34(5):452-5.
98. Peselow ED, Stanley M. Clinical trials of benzamides in psychiatry. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1982;35:163-94.
99. Peters DH, Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs* 1994 Jun;47(6):1010-32.
100. Pollak P, Gaio JM, Hommel M, Pellat J, Perret J. Effects of tiapride in tardive dyskinesia. *Psycho pharmacology (Berl)* 1985;85(2):236-9.
101. Pollera CF, Cognetli F, Nardi M, Mozza D. Sudden death after acute dystonic reaction to high-dose metoclopramide. *Lancet* 1984 Aug 25;2(8400):460-1.
102. Poortinga E, Rosenthal D, Bagri S. Metoclopramide-induced akathisia during the second trimester of a 37-year-old woman's first pregnancy. *Psychosomatics* 2001 Mar-Apr;42(2):153-6.
103. Porsolt RD, Jalfre M. Neuroleptic-induced acute dyskinesias in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;75(1):16-21.
104. Price P, Parkes JD, Marsden CD. Tiapride in Parkinson's disease. *Lancet* 1978 Nov 18;2(8099):1106.
105. Putnam PE, Orenstein SR, Wessel HB, Stowe RM. Tardive dyskinesia associated with use of metoclopramide in a child. *J Pediatr* 1992; 121(6):983-5.
106. Reasbeck PG, Hossenbocus A. Death following dystonic reaction to oral metoclopramide. *Br J Clin Pract* 1979; 33(1):31, 33.
107. Renwick J. Metoclopramide--acute dystonic reactions. *Aust Nurses J* 1990; 20(1):28-9.
108. Rimar JM. Metoclopramide for enhancing lactation. *MCN Am J Matern Child Nurs* 1986;11(2):93.
109. Robert PH, Allain H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride. *Eur Psychiatry* 2001 Jan;16 Suppl 1:42s-47s.
110. Rodgers C. Extrapyramidal side effects of antiemetics presenting as psychiatric illness. *Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14(3):192-5.
111. Roos RA, Buruma OJ, Bruyn GW, Kemp B, van der Velde EA. Tiapride in the treatment of Huntington's chorea. *Acta Neurol Scand* 1982 Jan;65(1):45-50.
112. Rothenberger A, Johannsen HS, Schulze H, Amorosa H, Rommel D. Use of tiapride on stuttering in children and adolescents. *Percept Mot Skills* 1994 Dec;79(3 Pt 1):1163-70.
113. Samie MR. Neuroleptic malignant-like syndrome induced by metoclopramide. *Mov Disord* 1987; 2(1):57-60.
114. Samie MR, Dannenhoffer MA, Rozek S. Life-threatening tardive dyskinesia caused by metoclopramide. *Mov Disord* 1987; 2(2):125-9.
115. Schott K, Ried S, Stevens I, Dichgans J. Neuroleptically induced dystonia in Huntington's disease: a case report. *Eur Neurol* 1989;29(1):39-40.
116. Sethi KD, Patel B, Meador KJ. Metoclopramide-induced parkinsonism. *South Med J* 1989; 82(12):1581-2.
117. Sewell DD, Jeste DV. Metoclopramide-associated tardive dyskinesia. An analysis of 67 cases. *Arch Fam Med* 1992; 1(2):271-8.

118. Sewell DD, Kodsi AB, Caligiuri MP, Jeste DV. Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1994; 36(9):630-2.
119. Sewell DD, Yoshinobu BH, Caligiuri MP, Jeste DV. Metoclopramide-associated tardive dyskinesia in hemodialysis patients with diabetes mellitus. Two case reports. *Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14(6):416-9.
120. Shaklai M, Pinkhas J, Vries A de. Metoclopramide and cardiac arrhythmia. *Br Med J* 1974; 2(915):385.
121. Shaw GK, Majumdar SK, Waller S, MacGarvie J, Dunn G. Tiapride in the long-term management of alcoholics of anxious or depressive temperament. *Br J Psychiatry* 1987 Feb; 150:164-8.
122. Shaw A, Matthews EE - Postoperative neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesia* 50(3):246-7, 1995.
123. Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, Alberts JL, Latham CJ, Dunn G. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. *Br J Psychiatry* 1994 Oct; 165 (4):515-23.
124. Shearer RM, Bownes IT, Curran P. Tardive akathisia and agitated depression during metoclopramide therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70(5):428-31.
125. Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, Segal S. Acute intermittent porphyria precipitated by hyperemesis and metoclopramide treatment in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76(5):484-5.
126. Shintani S, Shiigai T, Tsuchiya K, Kikuchi M. Hyperventilation alternating with apnea in neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide and cisapride. *J Neurol Sci* 1995; 128(2):232-3.
127. Shuster J. Metoclopramide and akathisia. *Nursing* 1998; 28(12):74.
128. Srinivasan K, Mouli KS, Viegas B, Khan MF, Vas M. Metoclopramide induced tardive dyskinesia. *J Indian Med Assoc* 1991 Sep; 89(9):260-1.
129. 155 Steele JW, Faulds D, Sorkin EM. Tiapride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in geriatric agitation. *Drugs Aging* 1993 Sep-Oct; 3(5):460-78.
130. Stille CJ. Index of Suspicion. Case 1. Dystonic reaction to metoclopramide. *Pediatr Rev* 1997; 18(2):63, 64.
131. Tamion F, Petit J, Massari P, Leroy J, Biga N, Oksenhendler G. Malignant Neuroleptic Syndrome during tiapride treatment. *J Toxicol Clin Exp* 1990 Nov-Dec; 10(7-8):461-7.
132. Thies PW, Zafar M. Metoclopramide-induced fever. *Clin Pharm* 1986; 5(4):342-4.
133. Xerri B, Lefevre MM, Paolaggi JB. Neuroleptic malignant syndrome induced by a single injection of tiapride. *Rev Rhum Ed Fr* 1994 May; 61(5):362.
134. Walsh JP, Bhagat CI, Pullan PT, Rampono JG. Drug-induced hyperprolactinaemia. *Med J Aust* 1994; 161(5):343-4.
135. Wandless I, Evans JG, Jackson M. Fever associated with metoclopramide-induced dystonia. *Lancet* 1980; 1(8180):1255-6.
136. Warren J, Thompson P. Drug-induced supraglottic dystonia and spasmodic dysphonia. *Mov Disord* 1998; 13(6):978-9.
137. Withington DE. Dysrhythmias following intravenous metoclopramide. *Intensive Care Med* 1986; 12(5):378-9.
138. Wright MR, Axelson JE, Rurak DW, McErlane B, McMorland GH, Ongley RC, Tam YK, Price JD. Effect of haemodialysis on metoclopramide kinetics in patients with severe renal failure. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26(4):474-7.

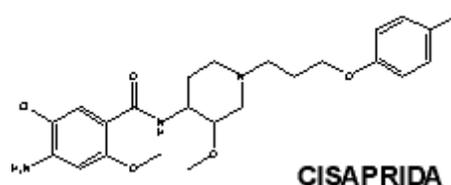
B) Derivados 4-Piperidinil

Subgrupo de benzamidas em que predominam os efeitos antipodaminérgicos e antiserotoninérgicos periféricos, não figurando compostos dotados de relevante ação antipsicótica, embora eventualmente possam alguns deles comportar-se como neurolépticos em experimentos laboratoriais.



CISAPRIDA

((+/-)-CISAPRIDE, ACENALIN, CISAPRIDE)



Benzamida, 4-amino-5-cloro-N-(1-(3-(4-fluorofenóxi)propil)-3-metóxi-4-pip-eridinil)-2-metóxi-, cis-ou:

Benzamida, 4-amino-5-cloro-N-(1-(3-(4-fluorofenóxi)propil)-3-metóxi-4-pip-eridinil)-2-metóxi-, monohidrato, cis- ou:

cis-4-Amino-5-cloro-N-(1-(3-(p-fluorofenóxi)propil)-3-metóxi-4-piperidil)-o-anisamida ou:

(R 51619) (T 1341).

(CAS RNs 81098-60-4; 86718-68-5)

FM: C₂₃-H₂₉-Cl-F-N₃-O₄ e C₂₃-H₂₉-Cl-F-N₃-O₄.H₂O (monohidrato)

DD: 10 a 30mg.

É uma benzamida piperidinil substituída. Como a bromoprida, foi consagrada, inclusive no Brasil, como gastrocinético (regulador da motilidade, estimulador da peristaltese e medicamento gastroprotetor ou antiúlcera) por suas propriedades de agonismo parcial serotoninérgico 5H_{t4} seletivo (13, 21, 26).

Embora não seja usado como antipsicótico, já esteve relacionado à ocorrência de reações extrapiramidais e ginecomastia (elevação das taxas de prolactina) (06), mesmo como um fraco bloqueador dopaminérgico central D₂ que é. De modo mais intenso que a pimozida e algumas butirofenonas, além de outros antipsicóticos, foi implicada em prolongamento do intervalo QT e possibilidade de arritmia ventricular do tipo “Torsade de Pointes” por

bloqueio dos canais de K^+ com lentificação da repolarização do miocárdio (02, 18, 26, 27, 28). Ganhou notoriedade quando em 14 de julho de 2000 foi retirada voluntariamente por seu fabricante do mercado nos Estados Unidos, ao sofrer novas restrições por parte da *FDA* em função de sua implicação em graves transtornos do ritmo cardíaco (desde o licenciamento em 1988 foram registrados no mundo inteiro, 386 casos de arritmia ventricular dos quais 125 fatais e 50 casos adicionais, de morte súbita suspeita). Logo a seguir, em 28 de julho de 2000, seria cassado seu licenciamento no Reino Unido por força de determinação da agência governamental britânica *MCA* (“*Medicines Control Agency*”), como também na mesma época na Alemanha e no Canadá (7 de agosto de 2000), pelas mesmas razões (19). No Brasil, a *ANVISA* (Resolução 530 de 17 de abril de 2001) tomaria posição semelhante, proibindo sua comercialização. Outro efeito adverso descrito consistiu no desencadeamento ou agravamento de crises em asmáticos (12).

Do mesmo modo que outros antipsicóticos como a pimozida, é metabolizada por *N*-dealquilação pela isoenzima *CYP 3A4* (01), estando banida sua utilização em pacientes em uso de inibidores desta enzima, pela elevação das concentrações plasmáticas, com maiores riscos de efeitos adversos. Entre estes inibidores estão os fungicidas cetoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol e os antibióticos eritromicina, claritromicina e troleandomicina.

Acelera a absorção de álcool, benzodiazepínicos e barbitúricos. Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas (em proporção maior que 95%) o que, adicionalmente, aumenta o potencial para interações medicamentosas por deslocamento. Tem meia-vida plasmática de cerca de 10 horas (12).

No Brasil (Retirados em abril de 2001):

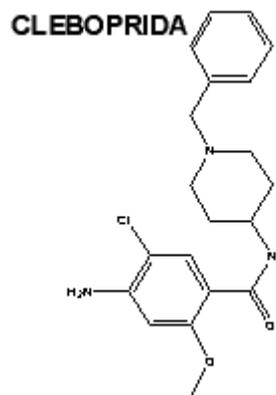
CINETIC[®] (*Biolab Sanus*) - comp 5 e 10mg, cx c/ 30; sol oral 1mg/ml, frs c/ 100ml. *CISPRIDE*[®] (*Sintofarma*) - comp 5 e 10mg, cx c/ 30; sol oral mg/ml, frs c/ 100ml. *ENTEROPRID*[®] (*Janssen-Cilag*) - comp 5 e 10 mg, cx c/ 30; sol oral 1mg/ml, frs c/ 100ml. *PANGEST*[®] (*Farmasa*) - comp 5 e 10mg, cx c/ 15 e 30; sol oral 1mg/ml, frs c/ 50. *PREPULSID*[®] (*Janssen-Cilag*) - comp 5, 10 e 20mg, cx c/ 30; suspensão 1mg/ml, frs c/ 100ml.

No Exterior: *ALIMIX*[®] (Alemanha) (*Janssen Cilag*) - comp 5, 10mg; *ALIMIX*[®] (*Janssen*) (Reino Unido) – 10mg (retirado); *ALIMIX*[®] (*Cilag Farmaceutici*) (Itália) comp eferv 10mg;

ARCASIN[®] (*Esteve*) (Espanha) - comp 5mg, 10mg, 20mg, susp 1mg/ml; *CIPRIL*[®] (*Italchimici*) (Itália) – comp e comp eferv 10mg; *COORDINAX*[®] (*Janssen*) - comp 5mg, 10mg; *CYPRID*[®] (*Janssen Cilag*) (Bélgica) - comp 5mg; *DESAPRID*[®] (*Deva*) (Turquia) - comp 10mg - susp.1mg/ml; *DIGENOL*[®] (Eslovênia) (*Krka*) - comp 5mg, 10mg; *DISPEPRID*[®] (Turquia) (*Nobel*) – comp 5mg, 10mg - susp.1mg/ml; *FISIOGASTROL*[®] (Espanha) (*Salvat*) - comp 5mg, 10mg – susp 1mg/ml; *KELOSAL*[®] (Espanha) (*Kendall*) - comp 5mg, 10mg - susp. 1mg/ml; *KINET*[®] (Espanha) (*Solvay Pharma*) – comp 5mg, 10mg - susp 1mg/ml; *KINUSSEN*[®] (*Kleven*) - comp 10mg; *LIREBIN*[®] (*Axia Pharmaceutica*) - comp 5mg, 10mg-sus; *MINSK*[®] (*Anfarm*) - comp 10mg; *PERISTAL*[®] (Turquia) (*Mustapha Nevzat*) – comp 10mg; *PREPULSID*[®] (*Janssen*) (USA) - comp 10mg, 20mg - susp. 1mg/1ml; *PREPULSID*[®] (*Janssen Cilag*) (Bélgica) (França) (Alemanha) (Suíça); *PRESTAL*[®] (*Omega Farma*) - comp 5mg, 10mg, 20mg; *PROPULSIN*[®] (*Janssen Cilag*) - comp 5mg, 10mg, 20mg – susp 1mg/ml; *PULSITIL*[®] (*Janssen Cilag*) – comp 5mg, 10mg - susp.1mg/ml; *RUJETINE*[®] (*Rafarm*) – comp 10mg - xarope 5mg/ml; *SAPRIT*[®] (*Lyffaverslun Islands*) - comp 10mg, 20mg; *SISARID*[®] (Turquia) (*Ilsan*) – comp 10mg – susp 1mg/ml; *SISMOTIL*[®] (Turquia) (*Biofarma*) – comp 10mg; *TRAUTIL*[®] (Espanha) (*CEPA*) – 5mg, 10mg - susp.1mg/ml.

CLEBOPRIDA

(CLEBOPRIDE)



Benzamida, 4-amino-5-cloro-2-metóxi-N-(1-fenilmetil)-4-piperidinil)-ou:

N-(1'-Benzil-4'-piperidil)-2-metóxi-4-amino-5-clorobenzamida ou:
N-(1-benzil-4-piperidil)-4-amino-5-cloro-2-metóxi benzamida ou:
 4-Amino-*N*-(1-benzil-4-piperidil)-5-cloro-*o*-anisamida ou:
 4-Amino-5-cloro-2-metóxi-*N*-(1-benzil-4-piperidil)benzamida.
 (LAS 9273)
 (CAS RN 55905-53-8)
 FM: C₂₀H₂₄ClN₃O₂
 DD: 0,5 a 2,0mg (como antiemético).

É uma 4-piperidil-benzamida, introduzida ainda na década de 70 (20) como potente e seletivo bloqueador dopaminérgico central -mais potente que a metoclopramida- (10, 22) mas, até hoje, apenas empregada como antiemético. É composto bastante lipofílico, característica incomum para uma benzamida (07). Tem longa meia-vida plasmática, com 24 horas em média (12). Promove a elevação das concentrações de prolactina (17) e produz hipersensibilidade dos mecanismos gabaérgicos na substância negra ao contrário da metoclopramida e da amitriptilina e de modo similar a alguns neurolépticos e antipsicóticos atípicos como haloperidol, sulpirida, tioridazina e clozapina (05). Bloqueia a resposta condicionada em cães e as estereotipias induzidas pela apomorfina como outros antieméticos com propriedades neurolépticas como haloperidol, droperidol e clorpromazina, entre outros (16).

Já foi responsabilizada clinicamente por síndrome extrapiramidal (09, 11, 25), discinesia transitória (14), parkinsonismo e *Discinesia Tardia* (08, 15, 23, 24).

Um isômero anilida (BRL 20596), cuja patente é detida pela *Smith Kline Beecham* comprovou propriedades neurolépticas sem efeitos periféricos (pró-cinéticos) e, embora tenha comprovado ações antipsicóticas na clínica, não chegou a alcançar desenvolvimento (v. *Cap XVIII. Outros Antipsicóticos*).

Não disponível comercialmente no Brasil.

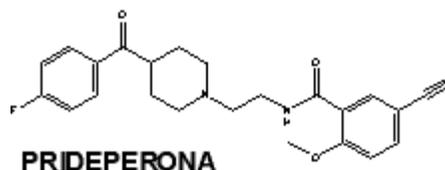
No exterior :

CLANZOFLAT® (Espanha) (*Wyeth Orfi*) - comp 0.5mg (assoc). CLANZOL® (Espanha) (*Wyeth Orfi*) - comp ½ mg, sol oral ½ mg/5ml.

CLEBORIL® (Espanha) (*Almirall Prodesfarma*) - comp 1/2mg - sol oral ½ mg/5 ml; FLATORIL® (Itália) (*Tecnobio*); MADURASE® (Espanha) (*Tecnobio*) - sol oral ½ mg/5ml MOTILEX® (Itália) (*Guidotti*) - comp ½ mg - xarope 0.01 %.

PRIDEPERONA

(PRIDEPERONE)



PRIDEPERONA

N-[2-(4-(*p*-fluorobenzoyl)piperidino)etil]-2-metóxi benzamida-5-carbonitrilo ou:
 5-ciano-*N*-[2-[4-(*p*-fluorobenzoyl)piperidino]hexil]-*o*-anisamida ou:
 (CGP-19736A).
 (CAS RN 95374-52-0)
 FM: C₂₃H₂₄FN₃O₃

Substância introduzida nos anos 80 com marcadas propriedades neurolépticas nos testes com animais, mas cujo desenvolvimento não passou das fases preliminares. Sua patente pertence à *Novartis (Ciba-Geigy)*. O interesse que cercou a descoberta desta substância justifica-se por sua inédita estrutura molecular híbrida com características de benzamidas e butirofenonas, com a presença de grupo *orto-anisamida* e radical *p-fluor butirofenona* em extremidades opostas.

Não há registros de ensaios clínicos ou qualquer outra referência na literatura médica. Figura apenas em alguns bancos de dados especializados como o *ChemFinder* e o registro do *Lundbeck Institute*. Há grande escassez de informações sobre este composto, não estando esclarecidas as razões técnico-científicas ou comerciais que justifiquem não ter alcançado desenvolvimento clínico como antipsicótico ou qualquer outra indicação.

Não disponível comercialmente.

Referências Bibliográficas (4-Piperidinil)

01. Bohets H, Lavrijsen K, Hendrickx J, van Houdt J, van Genechten V, Verboven P, Meuldermans W, Heykants J. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of cisapride: in vitro studies of potential co-medication interactions. *Br J Pharmacol* 2000; 129(8):1655 - 67.
02. Cataldo F: Cisapride e rischio di complicanze cardiache. *Minerva Pediatr* 1999; 51(9-10): 309-311.
03. CHEMFINDER DATABASE (disponível em <http://chemfinder.cambridgesoft.com/result.asp>).

04. CHEMIDPLUS DATABASE (disponível em <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>)

05. 25. Coward DM. Classical and non-classical neuroleptics induce supersensitivity of nigral GABA-ergic mechanisms in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 78(2):180-4.

06. Cuervo Martin Jr, Garcia Ortega P, Sanchez Sanchez A, Carvajal Garcia-Pando A. Gynecomastia associated with the simultaneous use of cisapride and lansoprazole. *Med Clin (Barcel)* 2001 Mar; 116(11):437-8.

07. Fleminger S, Van der Waterbeemd H, Rupniak NM, Reavill C, Testa B, Jenner P, Marsden CD. Potent lipophilic substituted benzamide drugs are not selective D-1 dopamine receptor antagonists in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1983 Jun; 35(6):363-8.

08. Jimenez-Jimenez FJ, Cabrera-Valdivia F, Ayuso-Peralta L, Tejero J, Vaquero A, Garcia-Albea E. Persistent parkinsonism and tardive dyskinesia induced by clebopride. *Mov Disord* 1993; 8(2):246-7.

09. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ, Molina JA. Drug-induced movement disorders. *Drug Saf* 1997; 16(3): 180-204.

10. King FD, Hadley MS, McClelland CM. Substituted benzamides with conformationally restricted side chains. 2. Indolizidine derivatives as central dopamine receptor antagonists. *J Med Chem* 1988; 31(9):1708-12.

11. Lopez Rois F, Couce Pico M, Calvo Fernandez J, Novo I, Castro-Gago M. Drug-induced extrapyramidal syndrome. Apropos of 22 cases. *An Esp Pediatr* 1987; 26(2):91-3.

12. LUNDBECK INSTITUTE DATABASE (disponível em - (<http://www.lundbeckpsychiatry.org>)).

13. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, Savarino V. Comparative effects of levosulpride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(5):561-569.

14. Martinez-Martin P. Transient dyskinesia induced by clebopride. *Mov Disord* 1993; 8(1):125-6.

15. Montagna P, Gabellini AS, Monari L, Lugaresi E. Parkinsonian syndrome after long-term treatment with clebopride. *Mov Disord* 1992; 7(1):89-90.

16. Niemegeers CJ. Antiemetic specificity of dopamine antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 78(3):210-3.

17. Perez-Lopez FR, Legido A, Sisskin M, Abos MD. Stimulatory effect of clebopride on human prolactin secretion. *Fertil Steril* 1980; 34(5):452-5.

18. Premji SS, Paes B. Cisapride: the problem of the heart. *Neonatal Netw* 1999; 18(7):21-5.

19. PRESSWIRE (disponível em <http://www.presswire.net>).

20. Prieto J, Moragues J, Spickett RG, Vega A, Colombo M, Salazar W, Roberts DJ. Synthesis and pharmacological properties of a series of antidopaminergic piperidyl benzamides. *J Pharm Pharmacol* 1977; 29(3):147-52.

21. Prins NH, Van Haselen JF, Lefebvre RA, Briejer MR, Akkermans LM, Schuurkes JA. Pharmacological characterization of 5-HT₄ receptors mediating relaxation of canine isolated rectum circular smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1999; 127(6):1431-7.

22. Roberts DJ, Salazar W, Beckett PR, Nahorski SR. Clebopride, a new orthopramide with potent and selective central antidopaminergic properties. *Arch Pharmacol Toxicol* 1978 Apr; 4(1):102-4.

23. Sempere AP, Duarte J, Palomares JM, Coria F, Claveria LE. Parkinsonism and tardive dyskinesia after chronic use of clebopride. *Mov Disord* 1994; 9(1):114-5.

24. Sempere AP, Mola S, Flores J. Tardive dystonia following the administration of clebopride. *Rev Neurol* 1997; 25(148):2060.

25. Serrano Serrano ME, Alvarez Frejo M, Taberero Garcia J, Martin Martin S. An extrapyramidal syndrome due to clebopride. *Aten Primaria* 1999; 23(1):50-1.

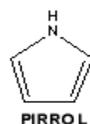
26. Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(12):1585-91.

27. Walker AM, Szeke P, Weatherby LB & al: The risk of serious cardiac arrhythmias among cisapride users in the United Kingdom and Canada. *Am J Med* 1999;107(4):356-28.

28. Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodriguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Amer J Gastroenterol* 2001, June; 96(6):1698-703.

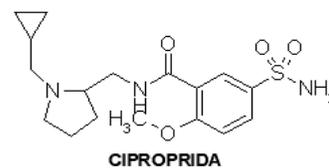
C) Derivados 2-pirrolidinil

Este é o subgrupo de benzamidas que reúne os compostos de maior interesse para o Psiquiatra mas também outras benzamidas, sem potencial aplicação psicofarmacológica. Contudo, além da sulpirida e sultoprida, e dos atípicos amissulprida e remoxiprida, outros bloqueadores dopaminérgicos centrais *D₂-like* despertam algum



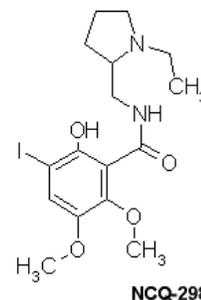
interesse e serão melhor

examinados: alpiroprida, prossulprida, racloprida, sulmeprida e veraliprida.



Figuram ainda no numeroso subgrupo 2-pirrolidinico: alizaprida (antiemético e antiarrítmico), ciproprida (antiemético), epideprida (marcador biológico dos receptores dopaminérgico centrais *D₂-like*), etaceprida, eticloprida (marcador dopaminérgico), flubeprida, iodossulprida, irolaprida, isossulprida, levossulprida, nafadotrida (marcador *D₃*; v. XVIII. *Outros Antipsicóticos*), sulveraprida e tinissulprida.

Também pertencem ao subgrupo, outras substâncias introduzidas pela *Synthelabo Delagrangé* como potenciais antipsicóticos: DO 710 (N-((1-Etil-2-pirrolidinil) metil)-2-metóxi-5-((metilamino) sulfonil) benzamida) (263), FLB 457 (isoremoxioprida ou 5-bromo-N-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-2,3-dimetóxi-benzamida), FLB 463 (3-Bromo-N-((1-etil-2-



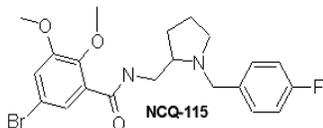
irrolidinil)metil)-5,6-dimetóxi-salicilamida), FLB 524 (3-cloro-5-etil-6-hidróxi-2-metóxi-N-((1-metil-2-pirrolidinil)metil)-benzamida, (S)-) (101).

Todos estes compostos, introduzidos nos anos 80 e 90, na verdade só alcançaram aplicação como antagonistas D_2 -like em experiências laboratoriais ou como marcadores biológicos destes receptores em estudos de neuroimagem.

Benzamidas como estas, bem como de outros subgrupos, como o isótopo [125 I]-IABN, recentemente introduzido, vem pleiteando substituir isótopos da espiperona e metilespiperona na função de marcadores D_2 -like, como ligantes mais seletivos, sem a afinidade serotoninérgica ($5Ht_2$) demonstrada paralelamente pelas butirofenonas (151).

Outros exemplos de 2-pirrolidínicos desenvolvidos como “potenciais neurolépticos”, mas que não foram plenamente desenvolvidos como novos antipsicóticos, seriam o composto LUR-2366 (N-[(1-ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il] metil-4-amino-5-etilsulfonyl-o-anisamida), derivado aminado da ciproprida, desenvolvido pela *Synthelabo Delagrang*e como antagonista D_4 seletivo (89, 115, 162), além dos compostos

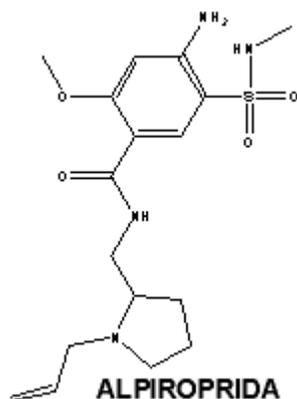
NCQ-115 (5-bromo-2,3-dimetóxi-N-[1-([2,5-3H]-4-fluorobenzil)-2-pirrolidinil)metil]benzamida) (94) e



NCQ-298 ((S)-3-iodo-N-[(1-etil-2-pirrolidinil) metil]-5,6-dimetóxi-salicilamida) (102), todos também, até agora, desenvolvidos apenas como marcadores biológicos D_2 -like.

ALPIROPRIDA

(ALPIROPRIDE)



4-Amino-2-metóxi-5-((metilamino)sulfonyl)-N-((1-(2-propenil)-2 pirrolidinil) metil) benzamida ou:

N-(1-Alil-2-pirrolidinilmetil)-2-metóxi-4-amino-5-metilsulfamoilbenzamida ou:

(+/-)-N-[(1-alil-2-pirrolidinil)metil]-4-amino-5-(metilsulfamoil)-o-anisamida ou:

(RIV-2093).

(CAS RN 81982-32-3)

FM: $C_{17}H_{26}N_4O_4S$

Primeiras menções na literatura especializada nos anos de 1984 e 1986 em estudos farmacocinéticos, respectivamente sobre o *transfer* placentário de 6 benzamidas, inclusive alpiropida (195) e sobre sua distribuição nos fluidos biológicos (30). Em testes laboratoriais mostrou afinidade D_4 similar àquela observada com sulpirida e amissulprida (283) confirmando marcada e seletiva afinidade D_2 -like (D_2 , D_3 , D_4) (148), sem afinidade por receptores dopaminérgicos D_1 -like (D_1 , D_5) (89).

Segundo o banco de dados do *Instituto Lundbeck* (153), é uma benzamida estruturalmente próxima do composto *GRI 1665* (prossulprida) e da tropraprida que apenas registra ensaios farmacológicos. De fato, embora no banco de dados *Chemid Plus* (43) conste como agente antipsicótico e o registro do nome-fantasia REVISTEL[®], não há qualquer menção a ensaios clínicos ou licenciamento como medicamento antipsicótico ou de qualquer outra natureza, constando apenas seu emprego em experimentos laboratoriais como antagonista D_2 -like seletivo.

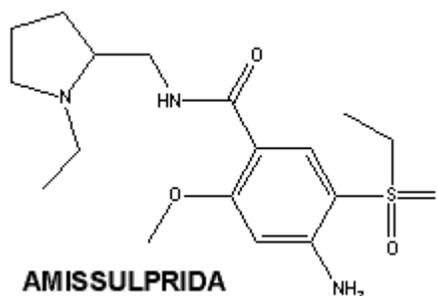
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

REVISTEL[®] (França) (*Synthelabo-Delagrang*e)

AMISSULPRIDA

(AMISULPRIDE, AMISULPIRIDE, AMINOSULTOPRIDE)



4-Amino-N-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-5-(etilsulfonyl)-2-me-tóxi-benzamida ou:

4-Amino-N-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-5-(etilsulfonil)-o-an-isamida ou: Benzamida, 4-amino-N-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-5-(etilsulfonil)-2-me- tóxi- ou: (DAN 2163)
(CAS RN 71675-85-9)
FM: C₁₇-H₂₇-N₃-O₄-S
DD: 300 a 1200mg (153); 400 a 800mg (34); 50 a 300mg (para sintomas negativos e afetivos), 400 a 800mg (máximo de 1200mg) (para sintomas positivos) (58);
400 a 1200mg (39).
NT: 28 a 92ng/ml (para sintomas negativos); em torno ou acima de 153ng/ml (para sintomas positivos) (287).

Foi introduzida somente na década de 80 como antipsicótico (158) pertencendo a uma segunda geração de benzamidas, a partir das quatro originais, introduzidas na França no final da década de 60 e inicialmente denominadas “anisamidas neurotrópicas”: metoclopramida, sulpirida, sultoprida e tiaprida (233).

Do ponto de vista molecular, a amissulprida é o derivado aminado da sultoprida mas, ao contrário desta, não possui perfil sedativo acentuado. Também não foi relacionada a discrasias sanguíneas como a remoxiprida já figurando como um antipsicótico atípico de nível III, ao lado da risperidona (82).

Farmacodinâmica

Considerada benzamida modificada de última geração dotada de ação antipsicótica atípica. Como outras benzamidas, em faixas de doses inferiores (50 a 150mg/dia) não costuma ocasionar efeitos extrapiramidais, tendo ação central de bloqueio dos auto-receptores pré-sinápticos, equivalente a agonismo dopaminérgico, fato este que seria também o responsável pelas propriedades antidepressivas e/ou “ativadoras” destes compostos, observadas na clínica.

Assim como as demais benzamidas 2-pirrolidínicas, todas possuidoras de estrutura molecular quiral, apenas os (-) S-enantiômeros, mas não os (+) R-enantiômeros, nas misturas racêmicas dos preparados farmacêuticos originais, demonstram afinidade pelos receptores D₂ e D₃ constituindo como antipsicóticos, a fração farmacologicamente ativa (41). Não possui afinidade por receptores serotoninérgicos 5HT₂ ou muscarínicos centrais como outros atípicos, mas pode figurar entre eles (51, 224, 241, 243, 265)

por não possuir a mesma atividade cataleptogênica dos neurolépticos, demonstrando atuar nos estudos com tecidos humanos *in vitro* e estudos animais *in vivo*, em faixas de doses com propriedades antipsicóticas na clínica, como um bloqueador seletivo mesolímbico de receptores D₂ e D₃ (ação duas vezes maior do que nos similares do *striatum*), virtualmente sem efeito em outros receptores centrais além de, em doses menores, bloquear os auto-receptores pré- sinápticos responsáveis pela recaptção de dopamina e com isso relativizando o bloqueio dopaminérgico. A amissulprida, na verdade, seria muito mais potente como antagonista D₂ pré-sináptico do que pós-sináptico elevando as concentrações de dopamina nas vias dopaminérgicas mesolímbicas nas faixas menores de dose.

A faixa de dose necessária para ocasionar catalepsia em animais de experimentação (100mg/kg *i.p.*) foi cerca de cinquenta vezes maior do que a necessária para antagonizar os efeitos da apomorfina (hipotermia, ED₅₀ = 2mg/kg *i.p.*) e da anfetamina (hiperatividade, 3mg/kg *i.p.*) (213, 241) o que explicaria porque na clínica os efeitos extrapiramidais das doses terapêuticas são comparáveis aos do placebo. Apenas como referência, no caso do haloperidol, esse aumento fica entre 2 a 3 vezes, apenas. Nos estudos animais, em baixas doses até 10mg/kg de peso, aumenta em cerca de 60% as concentrações extracelulares de dopamina e em 21% as de acetilcolina, no *striatum*.

Aumenta também a atividade dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta (*pars compacta*) da substância negra (20%) e da área ventral tegmental (40%) (67), assim como o fluxo sanguíneo cerebral regional (expressão indireta da ação dopaminérgica por bloqueio dos auto- receptores pré-sinápticos) em diversas áreas corticais e límbicas, efeito não observado com os antipsicóticos convencionais em baixas doses, e que poderia estar relacionado à sua eficácia sobre os sintomas negativos, como mostram estudos com o PET-Scan (57).

Em doses maiores (75mg/kg) -quando possui nítido efeito bloqueador D₂ pós-sináptico- as concentrações de acetilcolina variaram muito pouco (apenas + 22%). Este aumento na liberação de acetilcolina é provavelmente secundário à ativação dos receptores D₁, subsequente ao aumento na liberação de dopamina causado pela amissulprida.

Farmacocinética

Tem rápido início de ação com dois picos de concentração (1 h e 3-4 h após a ingestão) alcançando biodisponibilidade absoluta de 48% (79) com meia-vida de eliminação entre 12 e 19 horas (153). Sofre fraco metabolismo hepático com formação de dois metabólitos inativos, sendo que 50% ou mais, de uma dose parenteral são eliminados inalterados na urina (36, 79).

Atravessa a barreira placentária mas, liga-se fracamente às proteínas do plasma (25%) (121) o que pode tornar eficaz a hemodiálise nos casos de superdosagem. A presença de insuficiência renal determina o prolongamento da meia-vida de eliminação, impondo a redução nas doses: para pelo menos a metade quando o clearance da creatinina estiver entre 30 e 60 ml e para 1/3 ou menos com clearance entre 10 e 30 ml (79).

Eficácia e Tolerabilidade

Clinicamente foi verificado ter ação equivalente sobre sintomas positivos, na faixa de 400 a 800 e até 1200mg/dia, à de antipsicóticos convencionais de alta potência (42, 63, 81, 183, 223).

Foi consistentemente superior ao placebo nos sintomas negativos esquizofrênicos em estudos duplo-cegos (25, 60, 149, 207, 230) bem como significamente superior ao haloperidol, tanto em eficácia como em tolerabilidade, com doses de 400 a 1200mg/dia (39).

Estudo duplo-cego, randomizado, comparativo com a risperidona na exacerbação da *Esquizofrenia* (800mg versus 8mg), demonstrou pequena, mas consistente superioridade da amisulprida não somente sobre sintomas positivos como também sobre os negativos com menor tendência a ganho de peso. No estudo foi apenas superada em tolerabilidade por sua maior tendência a ocasionar efeitos adversos extrapiramidais nestas faixas de doses (215). Estudo mais recente com a mesma comparação, multicêntrico, duplo-cego, com 6 meses de duração (400-1000mg vs 4-10mg), conduzido pelo mesmo grupo confirmou, em linhas gerais, estes resultados (247).

A dose mais eficaz na reagudização da *Esquizofrenia*, com superioridade sobre haloperidol, risperidona e flupentixol, situou-se entre 400 e 800mg na casuística de *Burns & Bale*, com 1358 pacientes no Reino Unido (34). Um estudo multicêntrico anterior, randomizado,

duplo-cego comparativo com o flupentixol (1000mg vs 25mg), com 6 semanas e 132 pacientes agudizados com predomínio de sintomatologia positiva havia registrado equivalência com ligeira superioridade para a amisulprida tanto em eficácia quanto em tolerabilidade (294).

Na literatura como um todo, entretanto, 50 a 150mg costuma ser considerada a faixa de dose ótima tanto para sintomas negativos (60, 149) como para sintomas afetivos crônicos, inclusive fora da *Esquizofrenia*, como na distímia e nas depressões maiores em remissão parcial, quando também tem-se mostrado promissora eficaz confirmando dados da experimentação animal (208). Nesta indicação tem sido muito estudada na Europa onde é muito prescrita na Itália e em Portugal (153). Um recente ensaio duplo-cego, randomizado, comparativo com a paroxetina (50mg versus 20mg), envolvendo mais de 200 pacientes com *Depressão Maior*, durante 8 semanas, não conseguiu demonstrar superioridade estatisticamente significativa de uma das duas substâncias (40). A literatura registra recente comparação com a amitriptilina (50mg/dia contra 25-75mg/dia da última), em ensaio duplo-cego, de média duração (6 meses), com cerca de 250 pacientes com distímia (229). A revisão metanalítica sistemática da *Cochrane* sob a responsabilidade de investigadores brasileiros da *Universidade Federal de Pelotas* confirmou, de fato, sua utilidade no tratamento desta habitualmente refratária forma de *Depressão Leve Crônica* (140, 141). Ensaio multicêntrico comparativos controlados com a amineptina (26), fluoxetina (260) e imipramina (134) revelaram eficácia no mínimo equivalente a estas drogas (em torno de 60% a 70%), com melhor tolerabilidade quanto a efeitos adversos do sistema nervoso, embora não quanto aos efeitos neuroendócrinos. Um estudo alemão desenhado especialmente para investigar a tolerabilidade quanto a estes efeitos (92), revelou uma tendência definida da amisulprida a elevar marcante e duradouramente os níveis de prolactina (equivalente à do flupentixol). Os achados de *Wetzel* e colaboradores, em 1994 (295), sugerem que o efeito sobre a prolactina (elevação de oito a dez vezes os níveis basais) seria dose independente, ocorrendo também com a mesma intensidade nas faixas de doses inferiores. Curiosamente, neste estudo, níveis basais baixos de prolactina (pré-tratamento) prenunciavam boa resposta dos sintomas negativos, ao tratamento com a amisulprida.

Com respeito a efeitos extrapiramidais, recente metanálise de ensaios clínicos controlados por autores franceses, revelou ocorrência equivalente à observada com a risperidona e nitidamente inferior à do haloperidol. (56). Estudos com tomografia por emissão de pósitrons (*PET-Scan*) em pacientes esquizofrênicos, puderam constatar *in vivo* que doses entre 600 a 900mg causavam uma ocupação dos receptores D_2 no *striatum* entre 70 a 80%, na faixa considerada terapeuticamente ideal, enquanto que doses em torno de 1100mg já determinavam uma ocupação superior a 85%, costumeiramente relacionada a efeitos extrapiramidais (159, 224). Mas, pode agravar sintomas parkinsonianos preexistentes e determinar a ocorrência ocasional de distonias agudas, *Discinesia Tardia*, *Síndrome Neuroléptica Maligna* e *Hipertermia Maligna* (242), assim como ganho ponderal a médio e longo prazo, embora menos intensamente do que com alguns outros antipsicóticos típicos e atípicos (79).

Em idosos, foi relatada esporadicamente a ocorrência de sedação e hipotensão mas, insônia, ansiedade e excitação são mais comumente observadas (5 a 10%) (79). Em seres humanos saudáveis, comparada com haloperidol, revelou ausência de efeitos deletérios no rendimento de testes cognitivos, em nítido contraste com o derivado butirofenônico (212, 227).

Há um caso recentemente registrado de bradicardia assintomática com prolongamento do intervalo *QT* que remitiu com a redução das doses de 800 para 600mg/dia, em paciente jovem, com 25 anos de idade (210).

Em casos de superdosagem, do mesmo modo que a sultoprida, costuma ocasionar convulsões, prolongamento do intervalo *QT* e arritmias ventriculares do tipo “*Torsade de Pointes*”, havendo relatos de recuperação com ingestão de 3 gramas (9,63 $\mu\text{gr/ml}$) mas de óbito com grandes concentrações (41.7 $\mu\text{gr/ml}$) (98, 280).

No Brasil:

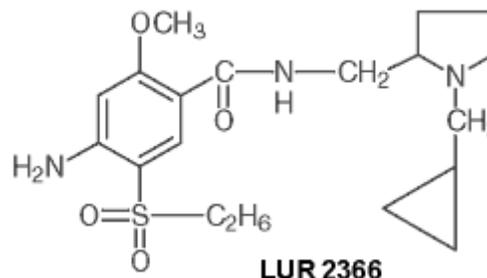
SOCIAN[®] - (*Synthelabo*) comp 50mg ou 200mg; cx. c/20. *Synthelabo Espasil Quim. Farm. Ltda.* Estrada do Guerenguê 1851 (22713001) Rio de Janeiro RIO DE JANEIRO (021) 445-9299 (021) 445-2465/2202.

No Exterior:

DENIBAN[®] (Itália) (*Synthelabo*) (Alemanha) (*Bender*) - comp 50mg; SOCIAN[®] (*Delagrang*) (Portugal) comp 50mg; amp 50mg; SOLIAN[®]

(*Sanofi Synthelabo*) (França) (Eslováquia) (Bulgária); (*Lorex-Synthelabo*) (Reino Unido) – comp 50 e 200mg; SULAMID[®] (*Baldacci*) (Itália) comp 50mg.

LUR 2366



LUR 2366

N-[(1-ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il] metil-4-amino-5-etilsulfonil-o-anisamida ou: (*LUR-2366*)
 FM: $C_{19}H_{30}N_3O_4S$

Mais uma orto-anisamida (benzamida) introduzida na década de 80 e desenvolvida como potencial antipsicótico atípico pela *Synthelabo Delagrang*, na França (115). Constitui o derivado aminado da ciproprida.

Não figura em banco de dados reputados e conhecidos como o *ChemidPlus* ou o *ChemFinder*, mas foi relacionado como potencial neuroléptico no registro do *Instituto Lundbeck* (153).

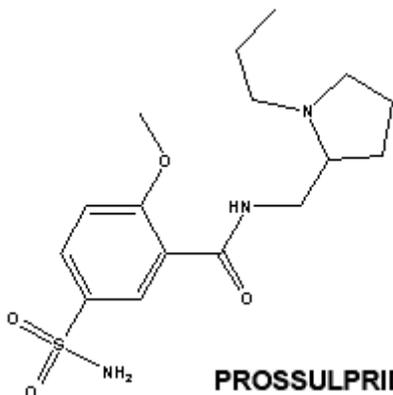
Como outras benzamidas é antagonista dopaminérgico *D2-like* seletivo com maior afinidade para o subtipo D_4 (potente) do que D_2 (moderado) o que pode ter determinado desinteresse pelo seu desenvolvimento com o fracasso de outros antagonistas D_4 seletivos como a fananserina (162).

Não há notícias de ensaios recentes, nem mesmo desenvolvimento como marcador biológico (153).

Não disponível comercialmente.

PROSSULPRIDA

(PROSULPRIDE)



PROSSULPRIDA

Benzamida, 5-(aminosulfonyl)-2-metóxi-N-((1-propil-2-pirrolidinil)metil)- ou:
N-((1-Propil-2-pirrolidinil)metil)-5-sulfamoil-o-anisamida ou:
(GRI 16-65).
(CAS RN 68556-59-2)
FM: C₁₆-H₂₅-N₃-O₄-S

É o derivado propílico da sulpirida e foi introduzido ainda em 1975, na França (174, 246) como antagonista *D*₂ seletivo como sulpirida e sulmeprida, em contraposição à metoclopramida, sultoprida e tiaprida (224) menos seletivos. Está classificado pelo banco de dados *ChemidPlus* (43) como agente antipsicótico, embora não ostente ensaios clínicos publicados nem haja informações sobre a faixa de doses terapêuticas. Mais recentemente, recebeu a confirmação de mostrar potencial como um marcador *D*₂-like seletivo (45).

Não disponível comercialmente.

RACLOPRIDA

(RACLOPRIDE)



RACLOPRIDA

Benzamida, 3,5,-dicloro-N-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-2-hidróxi-6-meto-xi-,(-)- ou:

S-(-)-3,5-dicloro-N-[(1-etil-2-pirrolidinil) metil]-6-metóxisalicilamida ou:
(-)-(*S*)-3,5-Dicloro-N-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-6-hidróxi- -o-anisamida ou:
(FLA 870) (A40664).
(CAS RN 84225-95-6)
FM: C₁₅-H₂₀-Cl₂-N₂-O₃
DD: 4 a 12mg.

Cadastrado no banco de dados *ChemID* (43) como antagonista dopaminérgico e agente antipsicótico, mas teve seu desenvolvimento clínico descontinuado por volta de 1992. É uma benzamida do subtipo *metóxi*-salicilamida. Comporta-se como antagonista seletivo *D*₂/*D*₃ do mesmo modo que a remoxiprida, savoxepina, eticloprida e amissulprida com baixo perfil de efeitos extrapiramidais e fraca propensão a induzir catalepsia nos animais de experimentação. É considerado por alguns um antipsicótico atípico, porém, por outros, um típico (187, 196).

O uso prolongado (21 dias) nos animais de experimentação não determina redução acentuada dos neurônios dopaminérgicos ativos da área ventral tegmentar do mesencéfalo, propriedade compartilhada pela nemonaprida, remoxiprida e os isômeros *D* e *L*-sulpirida -mas não pela zacoprida- e que serve como preditor de propriedades antipsicóticas (259). Não tem ação em *D*₄, ao contrário da nemonaprida. Também antecipa baixa tendência a ocasionar *Discinesia Tardia*, a partir de observações na experimentação animal (248).

Introduzido em abril de 1985 como potente antagonista dopaminérgico central *D*₂, com utilidade como marcador biológico sob a forma de isômeros radioativos [*11C*]-racloprida, [*3H*]-racloprida, [*18F*]-racloprida) em estudos com tomografia por emissão de pósitrons (*PET*) (72, 73, 123).

Parece ter uma potência de bloqueio *D*₂ inferior ao haloperidol com curta duração de ação (288).

Empregado na clínica em ensaio aberto com pacientes esquizofrênicos em doses de 8mg/dia, divididos em duas tomadas, com boa tolerabilidade e redução média dos escores da *BPRS* em 55% após quatro semanas com registro de sintomatologia extrapiramidal em 40% dos pacientes (76). Em outro ensaio com as mesmas características realizado a seguir, foi empregado em esquizofrênicos agudos, em esquema de doses flexíveis crescentes de 2 a 16mg/dia, com melhoras da ordem de 70% dos casos ao final de 4 semanas de tratamento. Os efeitos adversos extrapiramidais limitaram-se à ocorrência de leve

acatisia ocasional em 4/15 pacientes, com 6 pacientes acusando sonolência e elevação transitória das taxas de prolactina (52). Emprego em voluntários sadios mostrou que as doses a partir de 16mg/dia eram mal toleradas pela ocorrência de acatisia. Neste mesmo estudo se constatou que seus níveis plasmáticos não se mostravam diferentes em dois indivíduos sabidamente metabolizadores pobres de debrisoquina (75). O primeiro ensaio duplo-cego, comparativo com haloperidol (4 a 16mg/dia versus 10 a 40mg/dia) confirmou sua eficácia antipsicótica equivalente com menores efeitos extrapiramidais (275).

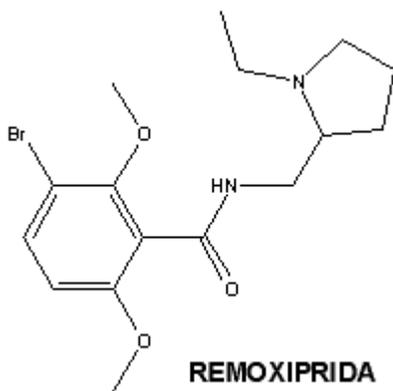
Ensaio no centro de pesquisas da Astra (Sodertalje, Suécia), detentora da patente, com uma formulação de liberação lenta, mostraram uma atenuação temporal da elevação das taxas de prolactina e dos efeitos adversos mais comuns: fadiga e inquietude, em relação ao preparado comum em administração parenteral ou oral e também confirmou uma biodisponibilidade de 65 a 67%, com ampla metabolização e excreção renal muito pequena (192).

Resultados confirmados por ensaio aberto preliminar no Canadá três anos mais tarde (86).

Não disponível comercialmente.

REMOXIPRIDA

(REMOXIPRIDE)



Benzamida, 3-bromo-2,6-dimetóxi-*n*-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-, (S)-

Benzamida, 3-bromo-*N*-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-2,6-dimetóxi-, (S)-

(S)-3-Bromo-2,6-dimetóxi-*N*-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)benza-mida

(-)-(S)-3-Bromo-*N*-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-2,6-dimetóxi-benzamida

(A 33.547)(FLA-731)

(CAS RN 80125-14-0)

FM: C₁₆-H₂₃-Br-N₂-O₃

DD: 120 a 600mg (131); 150 a 600mg (04).

NT: > 7 a 8mg/L. (250)

Foi introduzida como um novo atípico muito promissor em termos de excelente tolerabilidade extrapiramidal, com grande entusiasmo na Europa e Canadá, quase ao mesmo tempo da risperidona (35, 46, 48, 64, 109, 146, 168, 172, 201, 289) mas, em função do registro de vários casos de *Anemia Aplástica*, terminou por ser retirada pouco depois, na maioria dos países (266). Permanece contudo, licenciada na Suécia (ROXIAM[®]), Itália (REMIDON[®], ROXIAM[®]), Reino Unido (ROXIAM[®]) e outros países europeus e também ainda despertando interesse teórico entre especialistas (266).

Tentativas de desenvolvimento de novos antipsicóticos a partir do derivado desmetilado FLA-797 também não se revelaram promissoras (200).

Farmacodinâmica

Antagonista dopaminérgico pós-sináptico seletivo D₂ e D₃, como a amisulprida, a savoxepina e a racloprida, mas com ainda maior seletividade para D₂ (afinidade 10 vezes maior, segundo Malmberg e colaboradores, 1993 (157).

Como outras benzamidas modificadas, age como agonista nos auto-receptores dopaminérgicos em doses baixas a moderadas (03, 267) e não demonstra afinidade por D₁ (124). Parece ter, adicionalmente, ação nos receptores sigma, relevante para sua eficácia antipsicótica final (258).

Bastante ensaiado na clínica, acumula ampla literatura, embora introduzido recentemente. Como a racloprida, é benzamida desenvolvida na intenção de acentuação da atipicidade da sulpirida. De fato, é eficaz como antipsicótico sem causar efeitos extrapiramidais, agindo preferencialmente na via dopaminérgica mesolímbica (tubérculo olfatório e *septum*) em detrimento da nigro-estriatal (202, 266).

A explicação para este perfil é a de que a remoxiprida estaria entre os antipsicóticos que se ligam de modo débil aos receptores dopaminérgicos como a clozapina, olanzapina, sertindol, molindone, perlapina, sulpirida e quetiapina, todos com poucos efeitos extrapiramidais, ao contrário da racloprida, risperidona, trifluoperazina, clorpromazina, flufenazina e haloperidol (249, 293). Também

foi verificado que determinaria um aumento do “turn-over” cerebral de dopamina (*striatum*, tubérculo olfatório e núcleo *accumbens*) duradouro com tolerância, somente se desenvolvendo após um prolongado período com doses altas, ao contrário do que se observa com antipsicóticos típicos como o haloperidol, (156). Também como a sulpirida e contrariamente ao haloperidol, eleva discretamente a síntese de dopamina na substância negra (155).

Farmacocinética

É bem absorvida por via oral alcançando biodisponibilidade superior a 90%, bem tolerada parenteralmente, mas em média, teria uma meia-vida de 5 horas (91, 107, 143, 191); podendo chegar ao dobro nos pacientes idosos (190). Um preparado de liberação controlada para uso oral (400mg), permitindo doses únicas diárias, foi desenvolvido com sucesso (264, 274). Como a substância possui um sabor extremamente amargo, foram desenvolvidos preparados micro-encapsulados para a apresentação em forma de suspensão oral, nos laboratórios de pesquisa da *Astra*, na Suécia, testada com boa biodisponibilidade (257).

Seus metabólitos fenólicos (*FLA 797(-)* e *FLA 908(-)*), encontrados principalmente no rato (202), possuem ainda maior afinidade D_2 e D_3 que a própria remoxipirida, especialmente o primeiro, mas os derivados pirrolidínicos, principais metabólitos em seres humanos, teriam uma afinidade muito baixa, sendo considerados farmacologicamente inativos (182, 298). Ao contrário do observado em roedores (10%), a excreção renal é significativa nos seres humanos, quando chega a superar 30% (91, 298), aumentando com a redução do Ph urinário.

Eficácia e Tolerabilidade

No primeiro ensaio clínico, um estudo duplo-cego escocês comparativo com a tioridazina envolvendo esquizofrênicos agudos, adultos, demonstrou eficácia ligeiramente menor com tolerabilidade equivalente (168). Em seguida, com psicóticos idosos, estudo duplo-cego com a mesma comparação e doses diária de 50 a 200mg, de ambas as substâncias, mostrou-se ligeiramente mais eficaz e melhor tolerada (216) que a fenotiazina piperidínica.

Foi superior ao placebo (37% versus 75%) na prevenção de recaídas em

esquizofrênicos crônicos em ensaio duplo-cego (114). Em estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, com pacientes esquizofrênicos e remoxipirida em preparado oral de liberação prolongada (400mg para dose única diária), mostrou-se bem tolerada, mas menos eficaz que o haloperidol, mesmo em sintomas negativos (132). Estes achados se mostraram semelhantes aos de *Awad e cols.*, 1997 (09), com relação à “qualidade de vida” (segundo versão modificada da escala “*Sickness Impact Profile*”) em estudo de longo prazo com 28 semanas e aos de *Ahlfors e cols.*, 1990 (04), em ensaio duplo-cego.

A metanálise de *Lewander e cols.*, 1990 (138), cobrindo os resultados dos nove primeiros ensaios duplo-cegos, comparativos com haloperidol, já encontrara eficácia antipsicótica equivalente (sintomas positivos e negativos) nos esquizofrênicos agudos, confirmando melhor tolerabilidade para a remoxipirida (menos efeitos extrapiramidais, neuroendócrinos e sedação). Já os resultados de *Lapierre e cols.*, 1992 (131), em estudo duplo-cego comparativo com haloperidol, para determinação das doses ótimas da remoxipirida em esquizofrênicos agudos, não só confirmaram eficácia equivalente com tolerabilidade extrapiramidal melhor, como sugeriram utilidade em sintomas negativos. Foi tão eficaz quanto a tioridazina com melhor tolerabilidade em ensaio duplo-cego multicêntrico australiano (112).

Em ensaio duplo-cego de curta duração com esquizofrênicos agudos, mostrou-se tão eficaz quanto a clozapina e o haloperidol (118). Em ensaio aberto, de longa duração (1 ano), não mostrou eficácia em pacientes esquizofrênicos crônicos refratários (282). Em pelo menos um ensaio duplo-cego comparativo com haloperidol, seus efeitos deletérios menores sobre a performance cognitiva de esquizofrênicos agudos não foram confirmados, sendo superada, em tolerabilidade, neste item, pela butirofenona (50).

Inicialmente, foi considerada também para a *Mania Aguda* (47).

Por seu perfil baixo de efeitos extrapiramidais, foi ensaiada com sucesso na psicose induzida por levodopa (130, 173, 239), uma condição em que os antipsicóticos típicos estariam contra-indicados. Também revelou utilidade na *Discinesia Tardia* em doses de 150 a 600mg, com redução de mais de 40% nos movimentos discinéticos, sem ocasionar parkinsonismo ou deterioração quando da suspensão (07).

Em ensaio aberto, através de doses únicas em voluntários saudáveis, mostrou-se melhor

tolerada que a tioridazina nos indivíduos mais idosos (272) do mesmo modo que já havia superado o haloperidol em tolerabilidade extrapiramidal, em ensaio duplo-cego controlado com placebo também com doses únicas equivalentes (228) e em ensaio duplo-cego com haloperidol, remoxipirida e remoxipirida de liberação controlada (99). Não demonstra ação sedativa (205, 206, 232) nem deletéria sobre a performance cognitiva (137, 146, 271), o que poderia torná-lo especialmente indicado nos pacientes mais idosos.

A elevação das taxas de prolactina mostra-se transitória, declinando ao final de quatro semanas, ao contrário do que se observa com antipsicóticos típicos como o haloperidol (127).

A remoxipirida, no entanto, foi relacionada à anemia aplástica numa frequência que obriga a controle hematológico equivalente ao da clozapina (128, 206, 217), risco que não teria sido adequadamente estimado nos primeiros ensaios clínicos, mesmo os de maior duração (103, 189, 282, 290). Também há o registro da ocorrência de distonias e até *Síndrome Neuroléptica Maligna* (126) e doses superiores a 140mg estiveram relacionadas a ocorrência de acatisia em voluntários sadios (74).

Há uma fatalidade descrita na literatura por superdosagem com finalidade suicida, em associação com álcool, que chegou a determinar concentrações de 230mg/L (250). Nos casos de Superdosagens, é preciso especial atenção com alterações do ritmo cardíaco como bradicardia sinusal. Como a excreção renal é importante e ainda pode ser aumentada pela acidificação da urina, procedimentos nesta direção (uso de cloreto de amônio) devem ser adotados (297).

Interações Medicamentosas

Não demonstrou nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética significativa com o biperideno, em estudo duplo-cego com voluntários sadios, com sessões de doses únicas de, respectivamente, 100mg e 4mg (301) nem tampouco com etanol, diazepam e warfarin nas faixas de doses terapêuticas (302).

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

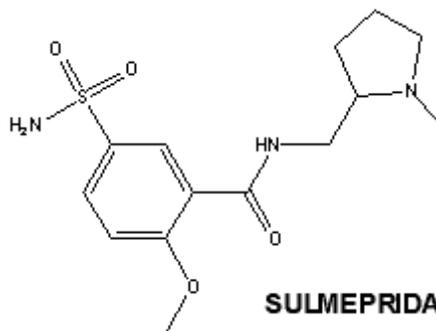
ROXIAM® (Suécia)(Astra) – cáps 50, 75, 150 e 300mg, sol oral 25mg/ml, amp 200mg/ml.

ROXIAM® (Dinamarca) (Finlândia)

(Itália)(Zambeletti) (REINO UNIDO)(Astra) – cáps 75, 150mg, REMIDON® (Itália) (Bracco), REMOXIPRIDE ASTRA® (França) – cloridr, cáps lib lenta 75mg.

SULMEPRIDA

(N-METHYLSULPIRIDE, SULMEPRIDE)



Benzamida, 5-(aminosulfonyl)-2-metóxi-N-((1-metil-2-pirrolidinil)metil)- ou:
5 -aminosulfonyl)-2-metóxi-N-[(1-metil-2-pirrolidinil)metil]benzamida ou:
N-((1-Metil-2-pirrolidinil)metil)-5-sulfamoil-o-anisamida ou:
(TER 1546).
(CAS RN 57479-88-6)
FM: C₁₄-H₂₁-N₃-O₄-S

Introduzida ainda na década de 70 como composto TER 1546 (224) não teria demonstrado as propriedades desinibidoras ou ativadoras nas pequenas doses observadas com outras benzamidas como sulpirida e prossulpirida (GRI 1665) (174). Seria, entretanto, uma das benzamidas mais seletivas para D₂, figurando ao lado da sulpirida, tiaprida, SL 74205 e alizaprida, acima da ordem de seletividade demonstrada pela amisulpirida, racloprida e cleboprida (44). Segundo o banco de dados do Lundbeck Institute, é um antipsicótico comercializado na Europa com o nome fantasia de SOCIAM®, com a patente sendo detida pela Delagrangre francesa (153) (Obs: não confundir com o nome comercial da amisulpirida no Brasil: SOCIAN®, Synthelabo Espasil).

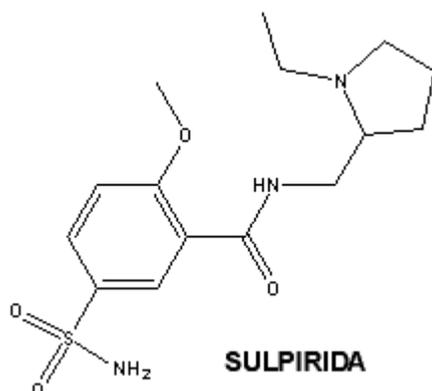
Não disponível no Brasil.

No Exterior:

SOCIAM® (França) (Delagrangre).

SULPIRIDA

(SULPIRIDE, SULPRIDE)



o-Anisamida, *N*-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-5-sulfamoil- ou:

Benzamida, 5-(aminosulfonil)-*N*-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-2-metóxi- ou:

5-(Aminosulfonil)-*N*-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-2-metóxi-ben- zamida ou:

N-((1-Etil-2-pirrolidinil)metil)-2-metóxi-5-sulfamoilbenzamida ou:

N-((1-Etil-2-pirrolidinil)metil)-5-sulfamoil-*o*-anisamida.

(R.D. 1403) (CCRIS 4248) (BRN 0494008) (CAS RN 15676-16-1)

FM: C₁₅-H₂₃-N₃-O₄-S

DD: 400 a 1000mg (53); 300 a 1000mg (18); 400 a 800mg (105); 800 a 3200mg (88).

NST: 70 a 1120ng/ml (277); 650 a 850ng/ml (135).

Antipsicótico de baixa potência, é uma benzamida de primeira geração, aparentada a procainamida e introduzida ainda no final da década de 60 na França e outros países de Europa. Foi pioneiramente ensaiada no Brasil como antidepressivo e em *Transtornos de Ansiedade* por Madalena, 1971 (154); Bastos & Ramos, 1973 (16); Bruscky e cols., 1973 (33) e Kersz, 1973 (113). Os primeiros experimentos clínicos como antipsicótico especificamente devem-se a Pinto, 1972, com ensaio duplo-cego (219); Henriques & Coutinho, 1974 (100) e a Martins e cols., 1974 (161).

Farmacodinâmica

Classificado no banco de dados ChemIDPlus do Instituto Nacional de Saúde norte-americano (43) como um antagonista dopaminérgico D₂, empregado como

antipsicótico, antidepressivo de segunda geração e como medicação gastrointestinal (procinética e antiúlcera) (193). Tem ação antipsicótica menos potente e menos efeitos extrapiramidais que haloperidol e clorpromazina. Também, ao contrário destas substâncias, não tem afinidade pelos receptores *sigma*. Foi incluída, ao lado da tioridazina e da clozapina, entre os primeiros atípicos por ter ação clínico-terapêutica sem determinar catalepsia ou antagonizar as estereotipias induzidas pela anfetamina, apomorfina e nomifensina nos animais de experimentação (estimulação dopaminérgica estriatal) como invariavelmente se constata com os neurolépticos ou antipsicóticos típicos (54, 186) e, assim, demonstrando uma ação antidopaminérgica seletiva em estruturas límbicas (tubérculo olfatório, septum e núcleo accumbens), em detrimento das estriatais (núcleos *caudatum* e *putamen*) (14, 38, 55, 68, 122, 198, 292). Apesar de não induzir catalepsia, ao contrário da pimozida ou haloperidol (83), mostra a capacidade equivalente à deste último em aumentar a latência de inibição (capacidade de filtrar estímulos irrelevantes) tida como paradigma experimental animal de propriedades antipsicóticas na clínica (77).

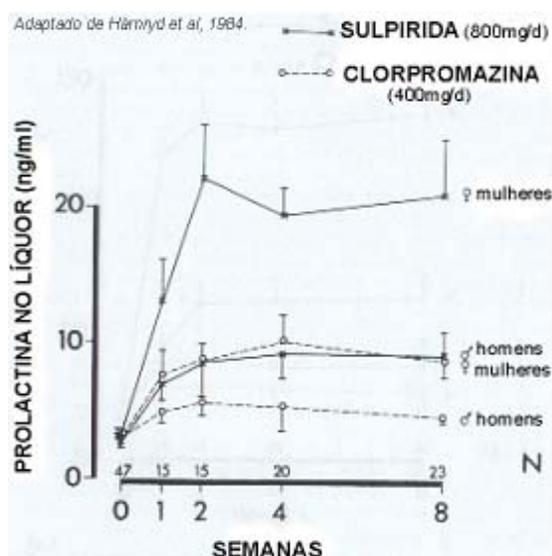
No final da década de 80, de acordo com Moore & Gershon, 1989 (185), apenas clozapina, tioridazina, tiospirona, molindona e sulpirida, comportavam-se como atípicos verdadeiros em todos os testes com doses únicas ou com doses repetidas, que definiam então este perfil. De fato o emprego repetido da sulpirida em animais de experimentação, em doses equivalentes às utilizadas na clínica em seres humanos, não induz hipersensibilidade dopaminérgica estriatal, do mesmo modo que a clozapina e contrariamente ao que se observa com o haloperidol (236).

Por estas propriedades farmacodinâmicas e por não rebote na suspensão, tem sido sugerida como alternativa a antipsicóticos típicos nos pacientes idosos ou com transtornos motores (87, 93, 119, 166, 218, 226, 245).

Nas doses plenas (v. acima), atua como bloqueador dos receptores dopaminérgicos D₂, D₃ e D₄ mas, em doses mais baixas (50-100mg), teria ação agonista dopaminérgica (bloqueio pré-sináptico com aumento do “turn-over” dopaminérgico) com efeitos antidepressivos (222, 251, 286). Teria também alguma ação nos sintomas negativos, quando em doses menores. Parece ter um perfil misto de agonismo/antagonismo D₂ seletivo em sistema mesolímbico (05, 53). Tem baixa afinidade por receptores alfa adrenérgicos e muscarínicos, não causando,

assim, sedação (13), hipotensão ou efeitos anticolinérgicos. Também não possui afinidade pelos receptores serotoninérgicos centrais (125, 234).

Aumenta significativamente e de modo duradouro as taxas de prolactina (96, 278) de modo dose-independente (169), como fazem os antipsicóticos típicos e alguns atípicos como a clozapina, o ondansetron e a quetiapina e, no grupo das benzamidas, a remoxipirida. Este efeito parece ser mais acentuado e duradouro no sexo feminino (20, 110) do mesmo modo que a hiperfagia e o ganho de peso, que pode ser antagonizado pela administração de estrógenos (209, 254).



Finalmente, são registrados outros efeitos neuroendócrinos além da liberação de prolactina, como a elevação das taxas do hormônio do crescimento (*GH*) (95) e progesterona, aumento da leptina, além de hipersensibilidade aos efeitos da insulina correlacionada ao ganho de peso por aumento da ingestão, sem maiores dislipidemias, particularmente no sexo feminino (10).

Farmacocinética

É em geral apresentado em mistura racêmica, embora somente o isômero levôgiro seja dotado de atividade farmacológica central relevante. É absorvido lentamente por via oral, atingindo picos plasmáticos em 3 a 6 h (299). Sua absorção é significativamente reduzida pelo hidróxido de alumínio e sua administração às refeições ou nas primeiras duas horas pode reduzir a absorção em 30% (256). A cimetidina e o bicarbonato de sódio parecem também reduzir sua

biodisponibilidade quando ingeridos simultaneamente (255). Alcança biodisponibilidade de cerca de 30%. Tem taxa de ligação protéica de 40%, é hidrofílico (baixa penetração no *SNC*), é excretado por via renal não-modificada (quase 100%) quando administrado por via parenteral (28) e de 15 a 25% quando por via oral. Suas doses devem ser reduzidas em pelo menos 35 a 70% nos pacientes com função renal patológica ou fisiologicamente comprometida. *Bressolle* sugere o seguinte esquema: *clearance* da creatinina -entre 30 a 60 mL/minuto - 70% da dose normal; -entre 10 a 30 mL/minuto - 50% da dose normal; -inferior a 10 mL/minuto - 34% da dose normal ou então o prolongamento dos intervalos das doses por um fator de 1,5; 2 e 3 respectivamente (31). Tem meia-vida de eliminação de 6 a 8 h (29), mas não há evidências de que regime com duas doses diárias seja mais eficaz do que doses únicas (139).

O efeito antipsicótico costuma se observar precocemente, atingindo um máximo em 8 a 12 semanas.

Não foram identificados metabólitos e não parece sofrer metabolização, mas como muitos outros neurolepticos, seus níveis séricos não constituem parâmetro valioso de referência terapêutica (59, 88).

Indicações e Eficácia

Já demonstrou superioridade como antipsicótico em relação ao placebo (139). Estudo duplo-cego multicêntrico comparativo com a clorpromazina e envolvendo 71 pacientes psicóticos, em doses até 1800mg/dia *versus* até 675mg, respectivamente, revelou eficácia e tolerabilidade comparáveis entre as duas substâncias, sem o inconveniente de reações de fotossensibilidade, observadas com o derivado fenotiazínico (27).

Em outro estudo duplo-cego com doses fixas (400mg de clorpromazina *versus* 800mg de sulpirida) com esquizofrênicos, a eficácia das duas drogas foi equivalente com vantagens para a sulpirida em relação a um efeito ativador mais precoce nos pacientes autistas e melhor tolerabilidade autonômica e hepática (96). Comparação duplo-cega com a perfenazina, em estudo com grupos paralelos, mostrou-se ligeiramente superior a esta (diferença estatisticamente não significativa) em pacientes esquizofrênicos agudos, com ambas as substâncias

monstrando menos eficácia nos pacientes crônicos (136).

Embora se vincule sua ação antidepressiva (agonismo dopaminérgico) a faixas de doses baixas a moderadas (50 a 150, ou até 300mg/dia) (237), demonstrou, em estudo duplo-cego, uma ação mais acentuada e precoce sobre os sintomas depressivos de pacientes esquizofrênicos que a da clorpromazina (800mg versus 400mg) (06). Também mostrou-se superior ao haloperidol, haloperidol decanoato e flufenazina decanoato em sintomas depressivos secundários, com independência dos negativos (165).

Em estudos duplo-cegos, com esquizofrênicos crônicos, mostrou-se com eficácia comparável à trifluoperazina (15 a 45mg/dia) (71) e ao haloperidol (800 a 2800mg/dia versus 6 a 18mg/dia) (194) e (800 a 3200mg/dia versus 6 a 24mg/dia) (88). Em estudo controlado, de longa duração, também duplo-cego, revelou-se um antipsicótico útil na prevenção de recidivas em esquizofrênicos assintomáticos com boa tolerabilidade (100 a 600mg), superando a timiperona (1 a 6mg), e alcançando a eficácia equivalente ao haloperidol que, por sua vez, foi superior à propericiazina, com todos os quatro antipsicóticos confirmando superioridade em relação ao placebo (197).

Uma das indicações mais interessantes originou-se recentemente dos resultados obtidos por *Shiloh* e colaboradores no *Geha Psychiatric Hospital*, em *Tel-Aviv*, quando demonstraram que cerca de 25% dos pacientes refratários à clozapina isoladamente, apresentavam uma redução média em torno de 50% nos escores da *BPRS* e *SAPS* (*Scale for Assesment of Positive Symptoms*) após a associação de 600mg/dia de sulpirida a seu esquema anterior, em relação à associação de placebo, após 10 semanas, em *design* duplo-cego (253).

Em revisão sistemática com metanálise inscrita na *Cochrane*, *Soares* e colaboradores da *Universidade Federal de Pelotas*, RS, confirmam a boa tolerabilidade extrapiramidal da sulpirida, mas recordam oportunamente a insuficiente evidência de sua eficácia na sintomatologia negativa esquizofrênica (262).

Embora seu emprego em quadros maníacos permaneça controverso, no ensaio aberto de *Christie e cols.*, 1989 (49), teria demonstrado uma satisfatória ação antimaniaca em oito pacientes agudos sem a necessidade de medicações suplementares.

Como antidepressivo, em estudo duplo-cego, demonstrou eficácia na *Depressão Maior* equivalente à da amitriptilina, pelo menos no

curto prazo (até 12 semanas), sendo somente superada em períodos maiores (a partir de 24 semanas) (268). Resultados equivalentes em pacientes bipolares deprimidos em uso de lítio, em ensaio duplo-cego com 4 semanas de duração e comparação equivalente, foram obtidos por *Bochetta e cols.* 1993, com superioridade para a sulpirida em termos de rapidez de ação e tolerabilidades colinérgica e adrenérgica. (23). *Benkert & Holsboer*, 1984 em ensaio aberto, não controlado, na *Depressão* “endógena” (*Maior*) com doses diárias de 150mg, confirmam a ação antidepressiva mas recomendam cautela na generalização de seus resultados (19). Foi também proposta como medicação antiemética e antivertiginosa com vantagens sobre a metoclopramida (238) e nas desordens digestivas funcionais em geral (15, 176), na *Síndrome de Gilles de la Tourette* (231) e na cefaléia tensional (62). A sulpirida, por não ser excretada em altas concentrações no leite materno, tem sido utilizada também como medicação estimulante da lactação em mulheres em período de amamentação (08, 90, 300).

Outras indicações psiquiátricas incluem os estados de agitação de idosos e deficientes mentais (281) e fobia escolar infantil, com resultados equivalentes aos da imipramina e benzodizepinicos na experiência clínica de *Abe*, 1975 (01). Como ansiolítico, porém, foi inferior ao clordiazepóxido em pelo menos um ensaio duplo-cego (279).

Recentemente, com base em estudos animais, foi sugerida utilidade da sulpirida no controle dos ataques catalépticos da narcolepsia, sem a desvantagem de interferir no sono paradoxal (“*REM-sleep*” ou “*rapid-eye-movement sleep*”) como fazem muitos dos medicamentos utilizados (203) o ainda carece de comprovação clínica, porém.

Algumas das indicações psiquiátricas suplementares também ainda careceriam de estudos controlados em maior número (214).

Tolerabilidade

As elevações das concentrações de prolactina são acentuadas e duradouras, com todo o séquito de efeitos adversos reprodutivos e metabólicos: galactorrêia, amenorrêia, frigidez, aumento dos riscos de osteoporose e neoplasias mamárias prolactino-dependentes na mulher, e impotência *coeundi*, ginecomastia e atrofia testicular no homem. O ganho de peso costuma invariavelmente ocorrer nos tratamentos

prolongados e há indicações de que se correlaciona estreitamente com a intensidade da hiperprolactinemia (11, 12). Pode causar palpitações. Em pacientes com feocromocitoma pode desencadear crises hipertensivas fatais por ação direta no tumor, com liberação de grandes quantidades de noradrenalina. Por isso é utilizado, em doses pequenas, aliás, como alguns outros antipsicóticos, para teste diagnóstico em casos suspeitos. Há inclusive na literatura o relato de uma fatalidade atribuída ao uso terapêutico da sulpirida num paciente com feocromocitoma não diagnosticado (220). Apesar do baixo perfil de efeitos extrapiramidais tornarem estas ocorrências excepcionais, já foi implicada em *Síndrome Neuroléptica Maligna*, isoladamente ou em associação com outros neurolépticos (111, 117, 152, 211), reação distônica em paciente com Coreia de Huntington (244), *Discinesia Tardia* (02, 240), *Distonia Tardia* (177, 252), *Acatisia Tardia* (150) além de distonias agudas (144). A sulpirida, em pelo menos um ensaio, demonstrou potencializar os efeitos da cimetidina e do hidróxido de alumínio na cicatrização de úlceras duodenais, e experimentos realizados com animais confirmam estas propriedades (65,199), embora haja necessidade de maior número de estudos para seu aproveitamento na indicação.

Interações Medicamentosas

Já esteve envolvida em caso de *Síndrome Neuroléptica Maligna* desencadeada após a suspensão de associação sulpirida/maprotilina (116).

No Brasil:

BROMOPIRIN® (*Novaquímica*) - (Associação c/ bromazepam); cartucho c/ 20 cáps. EQUILID® (*Hoescht Marion Roussel*) - cáps de 50 e comps de 200mg; cxs c/ 20. DOGMATIL® (*Synthelabo-Espasil*) - cáps de 50 e comps de 200mg; cxs c/ 20; frasco conta-gotas c/ 30ml c/ 20mg/ml. SULPAN® (*Synthelabo-Espasil*) - (Assoc. c/ 1mg de bromazepam) cáps de 25mg; cxs c/ 20.

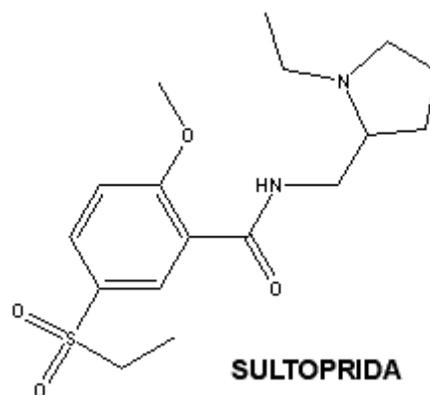
No Exterior (mais de 60 nomes-fantasia em mais de 100 países. V. Lundbeck Institute Database - Sulpiride Commercial Info, disponível em www.luinst.org):

ABILIT® AIGLONYL® ALIMORAL® ANSIUM® ARMINOL® BETAMAKS® CALMOFLORINE® CHAMPIONYL®

DARLETON® COOLSPAN® DOBREN® DOGMATYL® EGLONIL® EGLONYL®, etc.

SULTOPRIDA

(SULTOPRIDE)



o-Anisamida, *N*-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-5-(etilsulfonyl)- ou:
 Benzamida, *N*-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-5-(etilsulfonyl)-2-metóxi- ou:
N-((1-Etil-2-pirrolidinil)metil)-5-(etilsulfonyl)-*o*-anisamida ou:
 (LIN 1418).
 (CAS RNs 53583-79-2, base; 23694-17-9, cloridrato)
 FM: C₁₇H₂₆N₂O₄S
 DD: 400 a 1200mg (276); 200 a 1200mg (153)
 NST: 35,7 a 2,990 ng/ml (277).

Introduzido em 1975 como uma das quatro anisamidas neurotrópicas originais: metoclopramida, sulpirida, tiaprida e sultoprida (70, 233) é ainda hoje comercializado na França como neuroléptico (BARNETIL®). Como estas demonstra afinidade por receptores dopaminérgicos centrais *D*₂-like de forma seletiva, sem afinidade pelos subtipos *D*₁-like (180) embora não demonstre a mesma seletividade límbica que a sulpirida, amissulprida e remoxiprida (188). É comercializada como mistura racêmica onde apenas a forma levógira demonstra atividade farmacológica antidopaminérgica relevante, como costuma ocorrer com outras benzamidas que apresentam isomeria (45).

A droga-mãe tem meia-vida plasmática de cerca de 3h com os metabolitos alcançando ½ vida de eliminação de cerca de 11h (153). Como é um pouco mais lipofílica que a sulpirida, penetra mais no cérebro, concentrando-se também no *striatum*, hipocampo e áreas mesolímbicas além do hipotálamo, *medulla oblongata* e cerebelo,

áreas menos protegidas pela barreira hematoencefálica e onde as benzamidas mais se concentram (179). É pouco metabolizada pelo fígado, tendo excreção predominantemente de forma não-modificada por via renal. Em roedores, 62% das doses parenterais são eliminadas na urina após 72h com as concentrações nas fezes alcançando 25% após 96h. Já com a administração oral, 120h após, 46% estão presentes na urina e 34% nas fezes (69). No homem a proporção de eliminação renal em forma não-modificada chega a 90% com 4% da dose excretada sob a forma de oxo-sultoprida, demonstrando uma biotransformação hepática desprezível (120). É bem absorvida por via oral, alcançando picos plasmáticos nos primeiros 40 a 70 minutos, penetrando a barreira placentária e sendo excretada no leite materno (121). Liga-se muito pouco às proteínas do plasma (25%), o que sugere a utilidade das técnicas de diálise nas intoxicações por superdosagem.

Demonstra acentuadas propriedades sedativas para uma benzamida e, por esta razão, foi desde logo preconizada em administração parenteral (200mg) para estados de agitação ligados a encefalopatias graves em neuropediatria (85) e na agitação psicomotora em geral (22), com resultados em cerca de 20 minutos mas resposta pobre com relação aos sintomas delirante-alucinatorios e depressivos coexistentes (108). Seu perfil sedativo não impede freqüente registro de acatisia (21).

A elevação da prolactina é intensa, manifestando-se preferencialmente no sexo feminino já no primeiro dia com máximo em 1 semana, mantendo-se durante todo o tratamento (178). Em roedores sua potência a este respeito foi de 4 a 6 vezes maior que a da sulpirida (181).

Como a cisaprida e outros antipsicóticos como a tioridazina e a pimozida, já foi relacionada à ocorrência de prolongamento do intervalo QTc e arritmias ventriculares do tipo “Torsade de Pointes” (129, 184).

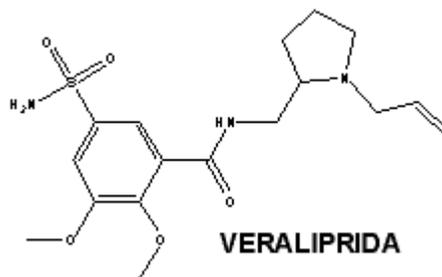
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

BARNETIL® (Synthelabo) (França) (Bélgica) (Itália) – cloridr de, comps 400mg; sol inj 200mg/2ml; sol oral (gts) 244mg/ml. BARNETIL® (Delagrangé) (Portugal) – comps 400mg; sol oral 244mg/ml. BARNETYL® (Alemanha) – comps 400mg; amps 220mg/2ml. SULTOPRIDE PHARMAN® (França) - 200mg/2ml sol inj; sol oral 244mg/ml; comps 400mg.

VERALIPRIDA

(VERALIPRIDE)



N-((1-Alil-2-pirrolidinil)metil)-5-sulfamoil-o-veratramide ou:
5-sulfamoil-2, 3-dimetóxi-N-[(1-(2-propenil)-2-pirrolidinil)metil]benzamida ou:
(CAS RN 66644-81-3)
FM: C₁₇-H₂₅-N₃-O₅-S

Trata-se de uma benzamida que do mesmo modo que a tiaprida e outras, apesar de ostentar propriedades de bloqueio dopaminérgico central e comportar-se como neuroléptico nos testes laboratoriais, teve o uso difundido para outras indicações. Foi desenvolvida e introduzida na França pela Synthelabo, no início da década de 80, a seguir também no Brasil (AGREAL®), como medicamento anticonvulsivo com utilidade no controle dos “fogachos” e outros sintomas “psicofuncionais” da menopausa confirmada (235) bem tolerado e com eficácia comparável à reposição de estrógenos (61, 291). Preconiza-se a administração de 1 comp ao dia, por períodos de 20 dias consecutivos, a intervalos de 10 dias para completar o ciclo.

É bem absorvida por via oral, com os dois picos de concentração observados, sugerindo a existência de dois pontos diferentes de absorção no trato gastrointestinal (221, 269, 270). Tem meia-vida média de eliminação de 4h (153).

Como contra-indicações figuram a suspeita ou presença de feocromocitoma, pela possibilidade de desencadeamento de crises hipertensivas fatais, enfermidade de Parkinson e a presença de hiperprolactinemia (adenomas ou microadenomas hipofisários) ou neoplasias mamárias prolactino-dependentes, devendo ser utilizada como complemento da terapêutica hormonal (142, 204). Pode determinar ganho ponderal, reações extrapiramidais precoces e tardias (24, 66, 80, 84, 133, 160, 163, 164, 175, 273) sendo responsável por 6% (antipsicóticos 39%) de todas as reações extrapiramidais medicamentosas registradas pelo Centro de Farmacovigilância do Meso-Pirineus, na França, entre 1983 e 1992 (147).

A hiperprolactinemia é considerada importante para os efeitos terapêuticos, ao estimular *feedback* antigonadotrópico com redução dos hormônios foliculo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH) e indução de hipotermia possivelmente via estimulação dos peptídeos opióides do hipotálamo (37, 78, 170, 171, 284, 285, 303).

Outros efeitos adversos observados são sonolência, boca seca e náusea, ocasionalmente (32). Em geral costuma ser bem tolerada a longo prazo, mas, foi registrado o aparecimento de sintomas de pânico seguindo-se à retirada, em pelo menos um caso (106).

Teria se mostrado útil e bem tolerada em pelo menos um caso de menopausa iatrogenicamente desencadeada pela quimioterapia de câncer linfático (*Hodgkin*) (104).

No Brasil:

AGREAL® (*Synthelabo-Espasil*) - caixas c/ 20 cáps. de 100mg.

No Exterior:

AGRADIL® (Itália) (*Scharper*) – comps 100mg. AGREAL® (França) (Bélgica) (Espanha) (*Synthelabo*) - cáps gelat 100mg. FALTIUM® (Espanha) (*Prodes*) – cáps 100mg. VERALIPRIL® (Itália) (*Sanofi Winthrop*) – comps 100mg.

Referências Bibliográficas (2-Pirrolidinil)

01. Abe K. Sulpiride in school phobia. *Psychiatr Clin (Basel)* 1975;8(3):95-8.
02. Achiron A, Zoldan Y, Melamed E. Tardive dyskinesia induced by sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1990 Jun;13(3):248-52
03. Ahlenius S, Ericson E, Wijkstrom A. Stimulation of brain dopamine autoreceptors by remoxipride administration in reserpine-treated male rats. *J Pharm Pharmacol* 1993 Mar;45(3):237-9.
04. Ahlfors UG, Rimon R, Appelberg B, Hagert U, Harma P, Katila H, Mahlanen A, Mehtonen OP, Naukkarinen H, Outakoski J, et al. Remoxipride and haloperidol in schizophrenia: a double-blind multicentre study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:99-103.
05. Alander T, Anden NE, Grabowska-Anden M. Metoclopramide and sulpiride as selective blocking agents of pre- and postsynaptic dopamine receptors. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1980 Jun;312(2):145-50.
06. Alfredsson G, Harnryd C, Wiesel FA. Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients--relationship to drug concentrations. *Psychopharmacology (Berl)* 1984;84(2):237-41.
07. Andersson U, Haggstrom JE, Nilsson MI, Widerlov E. Remoxipride, a selective dopamine D2 receptor antagonist, in

tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;94(2):167-71.

08. Aono T, Aki T, Koike K, Kurachi K. Effect of sulpiride on poor puerperal lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1982 Aug 15;143(8):927-32.
09. Awad AG, Lapierre YD, Angus C, Rylander A. Quality of life and response of negative symptoms in schizophrenia to haloperidol and the atypical antipsychotic remoxipride. The Canadian Remoxipride Group. *J Psychiatry Neurosci* 1997 Jul;22(4):244-8.
10. Baptista T, Lacruz A, Paez X, Hernandez L, Beaulieu S. The antipsychotic drug sulpiride does not affect bodyweight in male rats. Is insulin resistance involved? *Eur J Pharmacol* 2002 Jun 28;447(1):91-8
11. Baptista T, Alastre T, Contreras O, Martinez JL, Araujo de Baptista E, Paez X, Hernandez L. Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy men: relationship with body weight regulation. *Pharmacopsychiatry* 1997 Nov;30(6):250-5
12. Baptista T, Molina MG, Martinez JL, de Quijada M, Calanche de Cuesta I, Acosta A, Paez X, Martinez JM, Hernandez L. Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. *Pharmacopsychiatry* 1997 Nov;30(6):256-62
13. Bartfai A, Wiesel FA. Effect of sulpiride on vigilance in healthy subjects. *Int J Psychophysiol* 1986 May;4(1):1-5.
14. Bartholini G. Differential effect of neuroleptic drugs on dopamine turnover in the extrapyramidal and limbic system. *J Pharm Pharmacol* 1976 May;28(5):429-33.
15. Bastecky J, Kubej P, Boleloucky Z, Chocholaty V, Hep A, Rambouskova L. Sulpiride in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Acta Nerv Super (Praha)* 1989 Dec;31(4):267-8.
16. Bastos AC, Ramos LO. Tratamento da "moléstia menopausal" pelo sulpiride. *F Med*, 1973; 66(4):859-64.
17. Benfenati F, Bernardi P, Cortelli P, Capelli M, Adani C, Calza L, Agnati LF. Possible mixed agonist-antagonist activity of D-sulpiride at dopamine receptor level in man. *Neurosci Lett* 1981 Nov 4;26(3):289-95.
18. Benkert O, Hippus H. *Farmacoterapia Psiquiatrica. Trad esp 3ª ed alemã*, Eunsä, Pamplona, 1981.
19. Benkert O, Holsboer F. Effect of sulpiride in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;311:43-8.
20. Bernini GP, Gasperi M, Vivaldi MS, Santoni R, Luisi M, Franchi F. Possible mechanism of prolactin unresponsiveness to repeated sulpiride administration in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27(3):375-7.
21. Blin O, Durup M, Pailhous J, Serratrice G. Akathisia, motility, and locomotion in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 1990 Oct;13(5):426-35
22. Blondel F. Sultopride and agitation. *Sem Hop* 1982 Dec 2;58(44):2615-6
23. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Del Zompo M. A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta Psychiatr Scand* 1993 Dec;88(6):434-9
24. Bouchez B, Farre JM, Arnott G. Early excitomotor syndrome during treatment with veralipride. *LARC Med* 1984 Mar;4(3):178-9.
25. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 1995 Jan;166(1):68-72.
26. Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology* 1999; 39(1):25-32.
27. Bratfos O, Haug JO. Comparison of sulpiride and chlorpromazine in psychoses. A double-blind multicentre study. *Acta Psychiatr Scand* 1979 Jul;60(1):1-9.

28. Bressolle F, Bres J, Blanchin MD, Gomeni R. Sulpiride pharmacokinetics in humans after intramuscular administration at three dose levels. *J Pharm Sci* 1984 Aug;73(8):1128-36.
29. Bressolle F, Bres J, Faure-Jeantis A. Absolute bioavailability, rate of absorption, and dose proportionality of sulpiride in humans. *J Pharm Sci* 1992 Jan;81(1):26-32
30. Bressolle F, Bres J, Snoussi M, et al: Direct quantitative thin-layer chromatographic determination of a new benzamide in biological fluids. Statistical comparison with high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1986; .424:195-200.
31. Bressolle F, Bres J, Mourad G. Pharmacokinetics of sulpiride after intravenous administration in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet* 1989 Nov;17(5):367-73.
32. Brient-Clabaux J. Agreal: its acceptability. Review of the literature. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1985 Feb 28;80(3):167-70
33. Bruscky SB, Caldeira MV, Bueno JR. Estudo clinico com sulpiride. Resultados preliminares. *J Bras Psiq* 1973; 22:67-77.
34. Burns T, Bale R. Clinical advantages of amisulpride in the treatment of acute schizophrenia. *J Int Med Res* 2001 Nov-Dec;29(6):451-66.
35. Busatto GF, Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Kerwin RW. Dopamine D2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride--an 123I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Jan;117(1):55-61.
36. Caccia S. Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 38(5):393-414, 2000 May.
37. Cagnacci A, Melis GB, Paoletti AM, Soldani R, Fioretti P. Interaction between veralipride and the endogenous opioid system in the regulation of body temperature in postmenopausal women. *Life Sci* 1988;42(5):547-53.
38. Caley CF, Weber SS Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. *Ann Pharmacother* 1995 Feb;29(2):152-60.
39. Carriere P, Bonhomme D, Lemperiere T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry* 2000 Aug;15(5):321-9.
40. Cassano GB, Jori MC; AMIMAJOR Group. Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Jan;17(1):27-32.
41. Castelli MP, Mocchi I, Sanna AM, Gessa GL, Pani L. (-)S amisulpride binds with high affinity to cloned dopamine (D3) and (D2) receptors. *Eur J Pharmacol* 2001; 432 (2-3):143-7.
42. Chabannes JP, Pelissolo A, Farah S, Gerard D. Evaluation of efficacy and tolerance of amisulpride in treatment of schizophrenic psychoses. *Encephale* 1998; 24(4):386-92.
43. Chemid Plus (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>.)
44. Chivers JK, Gommeren W, Leysen JE, Jenner P, Marsden CD. Comparison of the in-vitro receptor selectivity of substituted benzamide drugs for brain neurotransmitter receptors. *J Pharm Pharmacol* 1988 Jun;40(6):415-21.
45. Chivers JK, Reavill C, Jenner P, Marsden CD. Definition of the in-vivo binding of [3H]spiperone in rat brain using substituted benzamide drugs. *J Pharm Pharmacol* 1989 Feb;41(2):106-11.
46. Chouinard G. Early phase II clinical trial of remoxipride in treatment of schizophrenia with measurements of prolactin and neuroleptic activity. *J Clin Psychopharmacol* 1987 Jun;7(3):159-64.
47. Chouinard G, Steiner W. Remoxipride in the treatment of acute mania. *Biol Psychiatry* 1986 Dec;21(14):1429-33.
48. Chouinard G, Turnier L, Kallai-Sanfacon MA. Remoxipride in schizophrenia: effects on plasma prolactin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9(5-6):599-603.
49. Christie JE, Whalley LJ, Hunter R, Bennie J, Fink G. Sulpiride treatment of acute mania with a comparison of the effects on plasma hormone concentrations of lithium and sulpiride treatment. *J Affect Disord* 1989 Mar- Jun;16(2-3):115-20.
50. Classen W, Laux G. Comparison of sensorimotor and cognitive performance of acute schizophrenic inpatients treated with remoxipride or haloperidol. *Neuropsychobiology* 1989;21(3):131-40.
51. Claustre Y, Rouquier L, Allouard N, Dyon-Laurent C & Schoemaker H. Effect of amisulpride on striatal dopamine and acetylcholine release in the rat. *European Neuropsychopharmacology* 1997; 7(1002):S216.
52. Cookson JC, Natorf B, Hunt N, Silverstone T, Uppfeldt G. Efficacy, safety and tolerability of raclopride, a specific D2 receptor blocker, in acute schizophrenia: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1989 Jan; 4(1):61-70.
53. Cordioli AV (ed). *Psicofármacos. Consulta rápida*. 2ª ed. Artes Médicas, Porto Alegre, 2000.
54. CostCostall B, Naylor RJ. Detection of the neuroleptic properties of clozapine, sulpiride and thioridazine. *Psychopharmacologia*. 1975 Jul 23;43(1):69-74.
55. Costall B, Naylor RJ. A comparison of the abilities of typical neuroleptic agents and of thioridazine, clozapine, sulpiride and metoclopramide to antagonise the hyperactivity induced by dopamine applied intracerebrally to areas of the extrapyramidal and mesolimbic systems. *Eur J Pharmacol* 1976 Nov;40(1):9-19.
56. Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies. Evaluation of efficacy and tolerance of amisulpride in treatment of schizophrenic psychoses. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(4):209-218.
57. Cudennec A, Fage D, Benavides J, Scatton B. Effects of amisulpride, an atypical antipsychotic which blocks preferentially presynaptic dopamine autoreceptors, on integrated functional cerebral activity in the rat. *Brain Res* 1997; 768(1-2):257-265.
58. Curran MP, Perry CM. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001;61(14):2123-50.
59. Dahl SG. Plasma level monitoring of antipsychotic drugs. Clinical utility. *Clin Pharmacokinet* 1986 Jan-Feb;11(1):36-61.
60. Danion JM, Rein W, Fleurot O & the Amisulpride Study Group. Improvement of Schizophrenic Patients With Primary Negative Symptoms Treated With Amisulpride. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 610-616.
61. David A, Don R, Tajchner G, Weissglas L. Veralipride: alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1988 May;158(5):1107-15
62. De Maio D, Valzelli L, Sciegghi G. Sulpiride and headache syndromes. *Psychiatr Clin (Basel)* 1979;12(4):202-8.
63. Delcker A, Schoon ML, Oczkowski B, Gaertner HJ. Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients--results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23(3):125-30.

64. den Boer JA, Verhoeven WM, Westenberg HG. Remoxipride in schizophrenia. A preliminary report. *Acta Psychiatr Scand* 1986 Oct;74(4):409-14.
65. Desai JK, Parmar NS Gastric and duodenal anti-ulcer activity of sulpiride, a dopamine D2 receptor antagonist, in rats. *Agents Actions* 1994 Oct;42(3-4):149-53.
66. Destee A, Warot P. Dyskinesia induced by veralipride. *Presse Med* 1983 Apr 9;12(16):1018
67. Di Giovanni G, Di Mascio M, Di Matteo V, Esposito E. Effects of acute and repeated administration of amisulpride, a dopamine D2/D3 receptor antagonist, on the electrical activity of midbrain dopaminergic neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287(1):51-7.
68. Diana M, Muntoni AL, Pistis M, Collu M, Forgiione A, Gessa GL. Chronic administration of l-sulpiride at low doses reduces A10 but not A9 somatodentritic dopamine autoreceptor sensitivity. *Eur J Pharmacol* 1996 Sep 26;312(2):179-81.
69. Dross K, Sillmann P, Kuster J. Absorption, metabolism and excretion of 14C-sulpiride in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1984 Jan-Mar;9(1):1-9
70. Dufour H, Castelli J, Luccioni H, Scotto JC, Sutter JM. A new substituted benzamide with neuroleptic effects: lin 14 18 or sultopride. *Encephale* 1975;1(1):15-8.
71. Edwards JG, Alexander JR, Alexander MS, Gordon A, Zutchi T. Controlled trial of sulpiride in chronic schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1980 Dec;137:522-9.
72. Ehrin E, Farde L, de Paulis T, Eriksson L, Greitz T, Johnstrom P, Litton JE, Nilsson JL, Sedvall G, Stone-Elander S, et al. Preparation of 11C-labelled Raclopride, a new potent dopamine receptor antagonist: preliminary PET studies of cerebral dopamine receptors in the monkey. *Int J Appl Radiat Isot* 1985 Apr; 36(4):269-73.
73. Farde L, Ehrin E, Eriksson L, Greitz T, Hall H, Hedstrom CG, Litton JE, Sedvall G. Substituted benzamides as ligands for visualization of dopamine receptor binding in the human brain by positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985 Jun; 82(11):3863-7.
74. Farde L, Grind M, Nilsson MI, Ogenstad S, Sedvall G. Remoxipride--a new potential antipsychotic drug. Pharmacological effects and pharmacokinetics following repeated oral administration in male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;95(2):157-61.
75. Farde L, von Bahr C, Wahlen A, Nilsson L, Widman M. The new selective D2-dopamine receptor antagonist raclopride-pharmacokinetics, safety and tolerability in healthy males. *Int Clin Psychopharmacol* 1989Apr; 4(2):115-26.
76. Farde L, Wiesel FA, Jansson P, Uppfeldt G, Wahlen A, Sedvall G. An open label trial of raclopride in acute schizophrenia. Confirmation of D2-dopamine receptor occupancy by PET. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94(1):1-7.
77. Feldon J, Weiner I The latent inhibition model of schizophrenic attention disorder. Haloperidol and sulpiride enhance rats' ability to ignore irrelevant stimuli. *Biol Psychiatry* 1991 Apr 1;29(7):635-46
78. Fioretti P, Cagnacci A, Paoletti AM, Gambacciani M, Soldani R, Mauro GA, Spinetti A, Melis GB. Effects of the antidopaminergic drug veralipride on LH and PRL secretion in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1989 May;12(5):295-301
79. Focus on Amisulpride © Psychiatry On-Line 1999-2001 ©Priory Lodge Education Limited Version 3.0 Last Amended: January 2001.
80. Franchignoni FP, Tesio L. Parkinson syndrome induced by veralipride. *Minerva Ginecol* 1995 Jun;47(6):277-9.
81. Freeman HL. Amisulpride compared with standard neuroleptics in acute exacerbations of schizophrenia: three efficacy studies. *Int Clin Psychopharmacol Suppl* 1997; 2:S11-7.
82. Frota LH, Brasil MAA, Bueno JR, Silva F° JR. Quetiapina: apoio à adoção e proposta de protocolo para um novo antipsicótico atípico no Sistema Único de Saúde (SUS). *J Bras Psiquiatria* 2002; 51(5):299-312.
83. Fujiwara H Comparative studies of sulpiride and classical neuroleptics on induction of catalepsy, locomotor activity, and brain dopamine metabolism in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1992 Feb;41(2):301-8
84. Gabellini AS, Pezzoli A, De Massis P, Sacquegna T. Veralipride-induced tardive dystonia in a patient with bipolar psychosis. *Ital J Neurol Sci* 1992 Oct;13(7):621-3
85. Gadsisseux JF, Fournaux J, Hallet J, Ferriere G Sultopride, treatment of choice for psychomotor agitation in severe encephalopathy. 33 cases in a neuropediatric milieu. *Acta Neurol Belg* 1982 Nov-Dec;82(6):327-38
86. Gendron A, Sirois G, Nair NP, Bloom D, Movin-Osswald G, Uppfeldt G. An open study of tolerability and pharmacokinetics of raclopride extended release capsules in psychiatric patients: a Canadian study. *J Psychiatry Neurosci* 1995 Jul; 20(4):287-96
87. Gerlach J, Casey DE. Sulpiride in tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;311:93-102.
88. Gerlach J, Behnke K, Helberg J, Munk-Anderson E, Nielsen H. Sulpiride and haloperidol in schizophrenia: a double-blind cross-over study of therapeutic effect, side effects and plasma concentrations. *Br J Psychiatry* 1985 Sep;147:283-8.
89. Godbout R, Mantz J, Pirot S, Glowinski J, Thierry AM. Inhibitory influence of the mesocortical dopaminergic neurons on their target cells: electrophysiological and pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 1991 Aug;258(2):728-38.
90. Gravenor M. Sulpiride (Eglonyl)--use to stimulate lactation. *S Afr Med J* 1996 Jul;86(7):846
91. Grind M, Nilsson MI, Nilsson L, Oxenstierna G, Sedvall G, Wahlen A. Remoxipride--a new potential antipsychotic compound. Tolerability and pharmacokinetics after single oral and intravenous administration in healthy male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;98(3):304-9.
92. Grunder G, Wetzel H, Schlosser R, Anghelescu I, Hillert A, Lange K, Hiemke C, Benkert O. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999; 45(1):89-97.
93. Haggstrom JE. Effects of sulpiride on persistent neuroleptic-induced dyskinesia in monkeys. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;311:103-8.
94. Hall H, Hogberg T, Halldin C, Bengtsson S, Wedel I. Synthesis and binding properties of the fluorinated substituted benzamide [3H]NCQ 115, a new selective dopamine D2 receptor ligand. *Eur J Pharmacol* 1991 Aug 16;201(1):1-10.
95. Hanew K, Sasaki A, Yoshinaga K. Evidence for endogenous dopaminergic control of GH release in man. *Tohoku J Exp Med* 1981 Sep;135(1):103-8.
96. Harnryd C, Bjerkenstedt L, Bjork K, Gullberg B, Oxenstierna G, Sedvall G, Wiesel FA, Wik G, Aberg-Wistedt A. Clinical evaluation of sulpiride in schizophrenic patients--a double-blind comparison with chlorpromazine. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;311:7-30.
97. Harnryd C, Bjerkenstedt L, Gullberg B, Oxenstierna G, Sedvall G, Wiesel FA. Time Course for Effects of Sulpiride and Chlorpromazine on Monoamine Metabolite and Prolactin Levels in Cerebrospinal Fluid from Schizophrenic Patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;311:75-92.
98. Harry P. Acute poisoning by new psychotropic drugs. *Rev Prat* 1997; 47(7):731-5.
99. Hebenstreit GF, Laux G, Schubert H, Beckmann H, Amman J, Bunse J, Eikmeier G, Geretsegger C, Kanitz RD, Kanzow WT, et al. A double-blind comparative multicentre study of controlled-release remoxipride, immediate-release

- remoxipride and haloperidol in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1991 Sep;24(5):153-8.
100. Henriques WLM, Coutinho SAQ. Contribuição ao estudo clínico-terapêutico de um novo antipsicótico nas esquizofrenias: sulpiride. *R Bras Clin Terap* 1974; 3(10):375-84.
101. Hogberg T, de Paulis T, Johansson L, Kumar Y, Hall H, Ogren SO. Potential antipsychotic agents. 7. Synthesis and antidopaminergic properties of the atypical highly potent (S)-5-bromo-2,3-dimethoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl] benzamide and related compounds. A comparative study. *J Med Chem* 1990 Aug;33(8):2305-9.
102. Hogberg T, Strom P, Hall H, Kohler C, Halldin C, Farde L. Syntheses of [123I]-, [125I]- and unlabelled (S)-3-iodo-5,6-dimethoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]salicylamide (NCQ 298), selective ligands for the study of dopamine D-2 receptors. *Acta Pharm Nord* 1990;2(1):53-60.
103. Holm AC, Edsman I, Lundberg T, Odling B. Tolerability of remoxipride in the long term treatment of schizophrenia. An overview. *Drug Saf* 1993 Jun;8(6):445-56.
104. Humbert B. Iatrogenic menopause: a case report. *Sem Hop* 1981 Jun 8-15;57(21-24):1115-6
105. INTERNET MENTAL HEALTH – MEDICATIONS (www.mentalhealth.com/fr30.html)
106. Iruela LM, Caballero L, Hamez-Rojo V, Palanca I: Panic-like symptoms after veralipride withdrawal. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(12): 488-489
107. Kahn JP, Yisak W, Albaret C, Nilsson L, Zaar-Hedin A, Laxenaire M. Tolerability and pharmacokinetics of remoxipride after intramuscular administration. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:51-3.
108. Kamal S, Grivois H. Open trial of sultopride in psychiatric emergencies. *Sem Hop* 1983 Mar 24;59(12):819-23
109. Kane JM. Newer antipsychotic drugs. A review of their pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1993 Oct;46(4):585-93.
110. Kaneko Y, Yamamoto Y, Kitamura Y, Sakai M, Nagasaki T, Nakajima K. Effect of sulpiride on plasma prolactin in healthy volunteers and depressed patients. *Neuropsychobiology* 1986; 15(3-4):155-9.
111. Kashihara K, Ishida K. Neuroleptic malignant syndrome due to sulpiride. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 Aug;51(8):1109-10.
112. Keks N, McGrath J, Lambert T, Catts S, Vaddadi K, Burrows G, Varghese F, George T, Hustig H, Burnett P, et al. The Australian multicentre double-blind comparative study of remoxipride and thioridazine in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994 Nov;90(5):358-65.
113. Kersz L. Emprego do sulpiride nas neuroses cardiacas. *R Bras Clin Terap* 1973; 2(12):609-12.
114. King DJ, Blomqvist M, Cooper SJ, Doherty MM, Mitchell MJ, Montgomery RC. A placebo controlled trial of remoxipride in the prevention of relapse in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;107(2-3):175-9.
115. Kirkorian J: Approche psychopharmacologique des benzamides substituées. *Sem Hôp* 1985; 61: 2009-2014.
116. Kiyatake I, Yamaji K, Shirato I, Kubota M, Nakayama S, Tomino Y, Koide H A case of neuroleptic malignant syndrome with acute renal failure after the discontinuation of sulpiride and maprotiline. *Jpn J Med* 1991 Jul-Aug;30(4):387-91
117. Kleinknecht D, Parent A, Blot P, Bochereau G, Lallement PY, Pourriat JL. Rhabdomyolysis with acute renal failure and malignant neuroleptic syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1982;133(8):549-52.
118. Klieser E, Strauss WH, Lemmer W. The tolerability and efficacy of the atypical neuroleptic remoxipride compared with clozapine and haloperidol in acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;380:68-73.
119. Knowling MR, Wrench W Treatment of Huntington's chorea with sulpiride. *S Afr Med J* 1991 Feb 2;79(3):169
120. Kobari T, Namekawa H, Kato Y, Yamada S. Biotransformation of sultopride in man and several animal species. *Xenobiotica* 1985 Jun;15(6):469-76
121. Kobari T, Iguro Y, Ito T, Namekawa H, Kato Y, Yamada S. Absorption, distribution and excretion of sultopride in man and several animal species. *Xenobiotica* 1985 Jul;15(7):605-13
122. Kohler C, Ogren SO, Fuxe K. Studies on the mechanism of action of substituted benzamide drugs. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;311:125-37.
123. Kohler C, Hall H, Ogren SO, Gawell L. Specific in vitro and in vivo binding of 3H-raclopride. A potent substituted benzamide drug with high affinity for dopamine D-2 receptors in the rat brain. *Biochem Pharmacol* 1985 Jul 1; 34(13):2251-9.
124. Kohler C, Hall H, Magnusson O, Lewander T, Gustafsson K. Biochemical pharmacology of the atypical neuroleptic remoxipride. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:27-36.
125. Kohli JD, Cripe LD. Sulpiride: a weak antagonist of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol* 1979 Jun 15;56(3):283-6.
126. Koponen HJ, Lepola UM, Leinonen EV. Neuroleptic malignant syndrome during remoxipride treatment. A case report. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993 Dec;3(4):517-9.
127. Lahdelma RL, Appelberg B, Kuoppasalmi K, Katila H, Rimon R. Plasma concentrations of remoxipride and haloperidol in relation to prolactin and short-term therapeutic outcome in schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1991 Dec;1(4):535-40.
128. Laidlaw ST, Snowden JA, Brown MJ. Aplastic anaemia and remoxipride. *Lancet* 1993 Nov 13;342(8881):1245.
129. Lande G, Drouin E, Gauthier C, Chevallier JC, Godin JF, Chiffolleau A, Le Marec H. Arrhythmogenic effects of sultopride chlorhydrate: clinical and cellular electrophysiological correlation. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;11(6):629-35
130. Lang AE, Sandor P, Duff J. Remoxipride in Parkinson's disease: differential response in patients with dyskinesias fluctuations versus psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1995 Feb;18(1):39-45.
131. Lapierre YD, Ancill R, Awad G, Bakish D, Beaudry P, Bloom D, Chandrasena R, Das M, Durand C, Elliott D, et al A dose-finding study with remoxipride in the acute treatment of schizophrenic patients. *J Psychiatry Neurosci* 1992 Oct;17(4):134-45.
132. Lapierre YD, Angus C, Awad AG, Saxena BM, Jones B, Williamson P, Vincent P, Carle R, Lavallee YJ, Manchanda R, Gauthier B, Wolf MA, Teehan MD, Denis JF, Malla AK, Oyewumi LK, Busse E, Labelle A, Claesson L, Grafford K. The treatment of negative symptoms: a clinical and methodological study. *Int Clin Psychopharmacol* 1999 Mar;14(2):101-12.
133. Laplane D, Dougados M, Macron JM. Dyskinesias due to veralipride. *Nouv Presse Med* 1982 Jun 5;11(26):2015
134. Lecrubier Y, Boyer P, Turjanski S, Rein W. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. Amisulpride Study Group. *J Affect Disord* 1997; 43(2):95-103.
135. Lenhard G, Kieferndorf U, Berner G, Vogtle-Junkert U, Wagener HH The importance of pharmacokinetic data on sulpiride: results of a bioequivalence study of two sulpiride 200 mg preparations following oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991 Jun;29(6): 231-7.
136. Lepola U, Koskinen T, Rimon R, Salo H, Gordin A. Sulpiride and perphenazine in schizophrenia. A double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 1989 Jul;80(1):92-6.

137. Lewander T. Overcoming the neuroleptic-induced deficit syndrome: clinical observations with remoxipride. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;380:64-7.
138. Lewander T, Westerbergh SE, Morrison D. Clinical profile of remoxipride--a combined analysis of a comparative double-blind multicentre trial programme. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:92-8.
139. Lewis DM, Bond HR, Curry SH. Sulpiride trial in chronic schizophrenia with comparison of two dosage regimens. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;80(3):259-62.
140. Lima MS, Hotoph M, Wessely S. The efficacy of drug treatments for dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 1999 Nov;29(6):1273-89.
141. Lima MS, Moncrieff J. A comparison of drugs versus placebo for the treatment of dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001130.
142. Limouzin-Lamothe MA, Mairon N, Joyce CR, Le Gal M. Quality of life after the menopause: influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Feb;170(2):618-24.
143. Lin SK, Chang WH, Chien CP, Lam YW, Jann MW. Disposition of remoxipride in Chinese schizophrenic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996 Jan;34(1):17-20.
144. Linazasoro G, Marti Masso JF, Olasagasti B Acute dystonia induced by sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1991 Oct;14(5):463-4.
145. Lindstrom LH. Long-term clinical and social outcome studies in schizophrenia in relation to the cognitive and emotional side effects of antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;380:74-6.
146. Lindstrom L, Besev G, Stening G, Widerlov E. An open study of remoxipride, a benzamide derivative, in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;86(1-2):241-3.
147. Llau ME, Nguyen L, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonian syndromes: a 10-year experience at a regional center of pharmaco-vigilance. *Rev Neurol (Paris)* 1994 Nov;150(11):757-62.
148. Llorens-Cortes C, Zini S, Gros C, Schwartz JC. Dopaminergic regulation of enkephalin release. *J Neurochem* 1991 Apr;56(4):1368-75.
149. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W & Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *British J Psychiatry* 1997; 170:18-22.
150. Lopez de Munain A, Poza JJ, Gorospe A, Arce A, Marti Masso JF. Tardive akathisia due to sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1994 Oct;17(5):481-3.
151. Luedtke, RR, Freeman RA, Boundy VA, Martin MW, Huang Y, Mach RH. Characterization of 125I-IABN, A Novel Azabicyclonane Benzamide Selective for D2-Like Dopamine Receptors. *Synapse* 2000; 38:438-449.
152. Luhdorf K, Kruse A, Schulz V. Neuroleptic malignant syndrome due to combination of penfluridol and sulpiride? *Acta Psychiatr Scand* 1987 Mar;75(3):335-6.
153. LUNDBECK INSTITUTE DATABASE (www.luinst.org).
154. Madalena JC. O emprego do sulpiride nos estados depressivos. *F Med* 1971; 62(5):671-7.
155. Magnusson O, Mohringe B, Fowler CJ. Comparison of the effects of dopamine D1 and D2 receptor antagonists on rat striatal, limbic and nigral dopamine synthesis and utilisation. *J Neural Transm* 1987;69(3-4):163-77.
156. Magnusson O, Mohringe B, Thorell G, Lake-Bakaar DM. Effects of the dopamine D2 selective receptor antagonist remoxipride on dopamine turnover in the rat brain after acute and repeated administration. *Pharmacol Toxicol* 1987 May;60(5):368-73.
157. Malmberg A, Jackson DM, Eriksson A, Mohell N. Unique binding characteristics of antipsychotic agents interacting with human dopamine D2A, D2B, and D3 receptors. *Mol Pharmacol* 1993 May;43(5):749-54.
158. Mann K, Bartels M, Bauer H, Gaertner HJ. Amisulpride--an open clinical study of a new benzamide in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 1984 Jul;17(4):111-5.
159. Martinot JL, Paillere-Martinot ML, Poirier MF, Dao-Castellana MH, Loc'h C, Maziere B. In vivo characteristics of dopamine D2 receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124(1-2):154-8.
160. Marta-Moreno E, Gracia-Naya M, Marzo-Sola ME. Respiratory dyskinesia induced by veralipride. *Rev Neurol* 1997 Feb;25(138):245-7.
161. Martins C, Neves DF, Gama GA, Gavioli HR, Carvalho IM, Amaral MA, Vieira NC, Oliveira RB, Leal WG, Assis LM. Ensaio com o sulpiride em pacientes esquizofrénicos hospitalizados. *Arq Neuropsiquiatr* 1974 Sep;32(3):228-33.
162. Martres MP, Sokoloff P, Delandre M, et al: Selection of dopamine antagonists discriminating various behavioral responses and radioligand binding sites. *Naun Schmiedebergs Arch Pharmacol* 325: 102-115, 1984.
163. Masmoudi K, Decocq G, Chetaille E: Extrapyramidal side effects of veralipride: Five cases. *Therapie* 1995; 50(5): 451-454.
164. Masmoudi K, Decocq G, Chetaille E, Rosa A, Mizon JP, Andrejak M. Extrapyramidal disorders induced by veralipride (Apreal). Apropos of 5 cases. *Therapie* 1995 Sep Oct;50(5):451-4.
165. Mauri MC, Bitetto A, Fabiano L, Laini V, Steinhilber C, Fornier M, Rafique F. Depressive symptoms and schizophrenic relapses: the effect of four neuroleptic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999 Jan;23(1):43-54.
166. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, Rudelli R, Invernizzi G. A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Saf* 1996 May;14(5):288-98.
167. McCreadie RG, Morrison D, Eccleston D, Gall RG, Loudon J, Mitchell MJ. An open multicentre study of the treatment of florid schizophrenia with remoxipride. *Acta Psychiatr Scand* 1985 Aug;72(2):139-43.
168. McCreadie RG, Todd N, Livingston M, Eccleston D, Watt JA, Tait D, Crocket G, Mitchell MJ, Huitfeldt B. A double blind comparative study of remoxipride and thioridazine in the acute phase of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1988 Jul;78(1):49-56.
169. McMurdo ME, Howie PW, Lewis M, Marnie M, McEwen J, McNeilly AS. Prolactin response to low dose sulpiride. *Br J Clin Pharmacol* 1987 Aug;24(2):133-7.
170. Melis GB, Cagnacci A, Gambacciani M, Paoletti AM, Moggi L, Fioretti P. Restoration of luteinizing hormone response to naloxone in postmenopausal women by chronic administration of the antidopaminergic drug veralipride. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 May;66(5):964-7.
171. Melis GB, Gambacciani M, Cagnacci A, Paoletti AM, Mais V, Fioretti P. Effects of the dopamine antagonist veralipride on hot flushes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1988 Nov;72(5):688-92.
172. Meltzer HY. New drugs for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1993 Jun;16(2):365-85.
173. Mendis T, Mohr E, George A, Rusk IN, Gray P, Grimes JD. Symptomatic relief from treatment-induced psychosis in Parkinson's disease: an open-label pilot study with remoxipride. *Mov Disord* 1994 Mar;9(2):197-200.
174. Mercier J, Scotto di Tella AM. Demonstration of experimental disinhibitory activity in a series of neuroleptic orthoanisamides. *C R Seances Soc Biol Fil* 1980;174(3):335-43.
175. Milandre L, Ali Cherif A, Khalil R. Parkinsonian syndrome during a treatment with veralipride *Rev Med Interne*

- 1991 Mar-Apr;12(2):157-8.
176. Miller JD, Brizzee KR. The anti-emetic properties of 1-sulpiride in a ground-based model of space motion sickness. *Life Sci* 1987 Oct 12;41(15):1815-22.
177. Miller LG, Jankovic J. Sulpiride-induced tardive dystonia. *Mov Disord* 1990;5(1):83-4.
178. Miyachi Y, Mizuchi A, Hamano H, Sarai K. Effects of chronic sulpiride treatment on endocrine systems in psychotic women. *Psychopharmacology (Berl)* 1984;82(4):287-90.
179. Mizuchi A, Kitagawa N, Miyachi Y. Regional distribution of sulpiride and sulpiride in rat brain measured by radioimmunoassay. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;81(3):195-8.
180. Mizuchi A, Kitagawa N, Saruta S, Miyachi Y. Characteristics of [³H]sulpiride binding to rat brain. *Eur J Pharmacol* 1982 Oct 15;84(1-2):51-9.
181. Mizuchi A, Kitagawa N, Saruta S, Tokuda H, Miyachi Y. Effect of sulpiride on prolactin secretion in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1984 Feb;267(2):232-40.
182. Mohell N, Sallemark M, Rosqvist S, Malmberg A, Hogberg T, Jackson DM. Binding characteristics of remoxipride and its metabolites to dopamine D2 and D3 receptors. *Eur J Pharmacol* 1993 Jul 6;238(1):121-5.
183. Moller HJ, Boyer P, Fleurot O, Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. PROD-ASLP Study Group. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 Aug;132(4):396-401.
184. Montaz L, Varache N, Harry P, Aymes C, Turcant A, Delille F, Simonin D, Hass C. Torsades de pointes during sulpiride poisoning. *J Toxicol Clin Exp* 1992 Dec;12(8):481-6.
185. Moore NC, Gershon S. Which atypical antipsychotics are identified by screening tests? *Clin Neuropharmacol* 1989 Jun;12(3):167-84.
186. Moore S, Kenyon P. Atypical antipsychotics, clozapine and sulpiride do not antagonise amphetamine-induced stereotyped locomotion. *Psychopharmacology (Berl)* 1994 Feb;114(1):123-30.
187. Morisset S, Sahn UG, Traiffort E, Tardivel-Lacombe J, Arrang JM, Schwartz JC. Atypical neuroleptics enhance histamine turnover in brain via 5-Hydroxytryptamine_{2A} receptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288(2):590-6.
188. Moriuchi K, Imazu Y, Yoneda H. Differences in effects of sulpiride and sulpiride on dopamine turnover in rat brain. *Neurochem Res* 1995 Jan;20(1):95-9.
189. Morrison D, Englund A, Lawrie V, Lewander T, Schlachet A, Westerbergh SE. Safety evaluation in both short-and long-term treatment of schizophrenia with remoxipride. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:164-9.
190. Movin G, Gustafson L, Franzen G, Widerlov E, Soni SD, Tench D, Nilsson L, Yisak W. Pharmacokinetics of remoxipride in elderly psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:176-80.
191. Movin-Osswald G, Hammarlund-Udenaes M. Remoxipride: pharmacokinetics and effect on plasma prolactin. *Br J Clin Pharmacol* 1991 Sep;32(3):355-60.
192. Movin-Osswald G, Nordstrom AL, Hammarlund-Udenaes M, Wahlen A, Farde L. Pharmacokinetics of raclopride formulations. Influence of prolactin and tolerability in healthy male volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1992 Feb; 22(2):152-61.
193. Mucci A, Nolle G, Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. *Pharmacol Res* 1995 Feb;31(2):95-101.
194. Munk-Andersen E, Behnke K, Heltberg J, Nielsen H, Gerlach J. Sulpiride versus haloperidol, a clinical trial in schizophrenia. A preliminary report. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;311:31-41.
195. Nandakumaran M, Challier JC, Rey E, Richard MO, Olive G. In vitro transfer of six benzamides in the human placenta. *Dev Pharmacol Ther* 1984;7 Suppl 1:60-6.
196. Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, Chaput C, Touzard M, Verrielle L, Audinot V, Millan MJ. Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT_{1A} receptors: a [³⁵S]GTPgammaS binding study. *Eur J Pharmacol* 1998 Aug 21;355(2-3):245-56.
197. Nishikawa T, Tanaka M, Tsuda A, Koga I, Uchida Y. Prophylactic effects of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: a comparative dose-response study of timiperone and sulpiride. *Biol Psychiatry* 1989 Apr 1;25(7):861-6.
198. Nohria V, Costall B, Naylor RJ. Dopamine antagonist properties of atypical neuroleptics may be revealed following mesolimbic denervation. *Int Pharmacopsychiatry* 1981;16(1):21-9.
199. Nomura K, Maeda N, Kuratani K, Yamaguchi I. Sulpiride specifically attenuates psychological stress-induced gastric lesions in rodents. *Jpn J Pharmacol* 1995 May;68(1):33-9.
200. Norman MH, Kelley JL, Hollingsworth EB. Conformationally restricted analogues of remoxipride as potential antipsychotic agents. *J Med Chem* 1993 Oct 29;36(22):3417-23.
201. Ogren SO, Hall H, Kohler C, Magnusson O, Lindbom LO, Angeby K, Florvall L. Remoxipride, a new potential antipsychotic compound with selective antidopaminergic actions in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1984 Jul 20;102(3-4):459-74.
202. Ogren SO, Lundstrom J, Nilsson LB. Concentrations of remoxipride and its phenolic metabolites in rat brain and plasma. Relationship to extrapyramidal side effects and atypical antipsychotic profile. *J Neural Transm Gen Sect* 1993;94(3):199-216.
203. Okura M, Riehl J, Mignot E, Nishino S. Sulpiride, a D₂/D₃ blocker, reduces cataplexy but not REM sleep in canine narcolepsy. *Neuropsychopharmacology* 2000 Nov;23(5):528-38.
204. Olivier JP. Cancer and menopause. *Sem Hop* 1984 Mar 1;60(10):725-8.
205. Ongini E, Bo P, Dionisotti S, Trampus M, Savoldi F. Effects of remoxipride, a dopamine D-2 antagonist antipsychotic, on sleep-waking patterns and EEG activity in rats and rabbits. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 107(2-3):236-42.
206. Owens DG. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? *Drugs* 1996; 51(6):895-930.
207. Paillere-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL, Aubin F. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry* 1995 Jan;152(1):130-4.
208. Papp M, Wieronska J. Antidepressant-like activity of amisulpride in two animal models of depression. *Journal of Psychopharmacology* Mar 2000; 14(1):46-52.
209. Parada MA, Hernandez L, Paez X, Baptista T, Puig de Parada M, de Quijada M. Mechanism of the body weight increase induced by systemic sulpiride. *Pharmacol Biochem Behav* 1989 May;33(1):45-50.
210. Pedrosa Gil F, Grohmann R, Ruther E. Asymptomatic bradycardia associated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry* 2001 Nov;34(6):259-61.
211. Peet M, Collier J. Use of carbamazepine in psychosis after neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1990 Apr;156:579-81.
212. Peretti CS, Danion JM, Kauffmann-Muller F, Grange D, Patat A, Rosenzweig P. Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1997; 131(4):329-38.
213. Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D₂/D₃ dopamine receptor

- antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Jan;280(1):73-82.
214. Peselow ED, Stanley M. Clinical trials of benzamides in psychiatry. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1982;35:163-94.
215. Peuskens J, Bech P, Moller HJ, Bale R, Fleurot O, Rein W. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride study group. *Psychiatry Research* Nov 1999; 88(2):107-17.
216. Phanjo AL, Link C. Remoxipride versus thioridazine in elderly psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:181-5.
217. Philpott NJ, Marsh JC, Gordon-Smith EC, Bolton JS. Aplastic anaemia and remoxipride. *Lancet* 1993 Nov 13;342(8881):1244-5.
218. Pi EH, Simpson GM. Atypical neuroleptics: clozapine and the benzamides in the prevention and treatment of tardive dyskinesia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1983;21:80-6.
219. Pinto CAC. O uso do sulpiride em esquizofrenia (Ensaio duplo-cego). *Bolet Psiq (São Paulo)* 1972; 5(4):103-142.
220. Plans e cols., 1979 Plans C, Tallada N, Yetano V, Morera J. Sudden death in a case of latent pheochromocytoma due to sulpiride. *Rev Clin Esp* 1979 Feb 28;152(4):327-9.
221. Plusquellec Y, Campistron G, Staveris S, Barre J, Jung L, Tillement JP, Houin G. A double-peak phenomenon in the pharmacokinetics of veralipride after oral administration: a double-site model for drug absorption. *J Pharmacokinet Biopharm* 1987 Jun;15(3):225-39
222. Puech AJ, Lecrubier Y, Simon P. Pharmacological classification of benzamides. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;311:139-45.
223. Puech, A, Fleurot, O, Rein, W et al. Amisulpride, an atypical antipsychotic in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose ranging study vs. haloperidol. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1998; 98:65-72.
224. Puech AJ, Simon P, Boissier JR. Benzamides and classical neuroleptics: comparison of their actions using 6 apomorphine-induced effects. *Eur J Pharmacol* 1978 Aug 15;50(4):291-300.
225. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry* 2000 Mar;57(3):249-58.
226. Quinn N, Marsden CD. A double blind trial of sulpiride in Huntington's disease and tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984 Aug;47(8):844-7.
227. Ramaekers JG, Louwerens JW, Muntjewerff ND et al. Psychomotor, Cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(3):209-21.
228. Rammsayer T, Gallhofer B. Remoxipride versus haloperidol in healthy volunteers: psychometric performance and subjective tolerance profiles. *Int Clin Psychopharmacol* 1995 Mar;10(1):31-7.
229. Ravizza L. Amisulpride in medium-term treatment of dysthymia: a six-month, double-blind safety study versus amitriptyline. AMLONG investigators. *J Psychopharmacol* 1999;13(3):248-54
230. Rein W, Turjanski S. Clinical update on amisulpride in deficit schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1997 May;12 Suppl 2:S19-27.
231. Robertson MM, Schnieden V, Lees AJ. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1990 Jun;13(3):229-35.
232. Robertsson B, Karlsson I, Eriksson L, Olsson JO, Olofsson H, Jacobsson NO, Arnell G. An atypical neuroleptic drug in the treatment of behavioural disturbances and psychotic symptoms in elderly people. *Dementia* 1996 May-Jun;7(3):142-6.
233. Ropert R, Caillard F, Petitjean F. Anisamides Neurotropiques. *Sem Hop* 1979 Nov 18-25;55(39-40):1858-65.
234. Roth BL, Ciaranello RD, Meltzer HY Binding of typical and atypical antipsychotic agents to transiently expressed 5-Ht1C receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 Mar;260(3):1361-5.
235. Rotman J. Vasomotor sudden flushes. *Sem Hop* 1980 Sep 18-25;56(33-36):1353-5
236. Rupniak NM, Kilpatrick G, Hall MD, Jenner P, Marsden CD. Differential alterations in striatal dopamine receptor sensitivity induced by repeated administration of clinically equivalent doses of haloperidol, sulpiride or clozapine in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1984;84(4):512-9.
237. Ruther E, Degner D, Munzel U, Brunner E, Lenhard G, Biehl J, Vogtle-Junkert U. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. *Pharmacopsychiatry* 1999 Jul;32(4):127-35
238. Sabbatini R, Federico M, Baldini L, Barbieri F, Maiolo MT, Silingardi V. A randomized, double-blind, cross-over study comparing a levosulpiride-based and a metoclopramide-based combination in the prevention of ProMECE-CytaBOM-induced emesis. *Haematologica* 1995 Sep-Oct;80(5):416-20.
239. Sandor P, Lang AE, Singal S, Angus C. Remoxipride in the treatment of levodopa-induced psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 1996 Oct;16(5):395-9.
240. Sandyk R. Tardive dyskinesia induced by sulpiride in a patient with hypothyroidism. *Clin Neuropharmacol* 1986;9(1):100-1.
241. Scatton B, Claustre Y, Cudennec A, Oblin A, Perrault G, Sanger DJ, Schoemaker H. Amisulpride: from animal pharmacology to therapeutic action. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 May;12 Suppl 2:S29-36.
242. Schneider C, Pedrosa Gil F, Schneider M, Anetseder M, Kress W, Muller CR. Intolerance to neuroleptics and susceptibility for malignant hyperthermia in a patient with proximal myotonic myopathy (PROMM) and schizophrenia. *Neuromuscul Disord* 2002 Jan;12(1):31-5.
243. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, Oblin A, Gonon F, Carter C, Benavides J, Scatton B. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Jan;280(1):83-97.
244. Schott K, Ried S, Stevens I, Dichgans J. Neuroleptically induced dystonia in Huntington's disease: a case report. *Eur Neurol* 1989;29(1):39-40.
245. Schwartz M, Moguillansky L, Lanyi G, Sharf B. Sulpiride in tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 Sep;53(9):800-2.
246. Scotto JC. Substituted benzamides. *Encephale* 1975; 1(3):223-5.
247. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y, the Amisulpride vs. Risperidone in Chronic Schizophrenia. Results of a 6-month Double-blind Study. *Neuropsychopharmacology* 2002 Dec;27(6):1071-81
248. See RE, Ellison G. Comparison of chronic administration of haloperidol and the atypical neuroleptics, clozapine and raclopride, in an animal model of tardive dyskinesia. *Eur J Pharmacol* 1990 Jun 8; 181(3):175-86.
249. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998 Mar;3(2):123-34.
250. Segerberg-Kontinen M, Vuori E, Lukkari I, Penttila A. Fatal intoxication by Remoxipride. *J Forensic Sci* 1989 Mar;34(2):500-3.

251. Serra G, Forgione A, D'Aquila PS, Collu M, Fratta W, Gessa GL. Possible mechanism of antidepressant effect of L-sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1990;13 Suppl 1:576-83.
252. Shan DE, Liao KK, Fuh JL. Clinical manifestations of tardive truncal dystonia--abdominal movements: report of two cases. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1998 Sep;61(9):545-50.
253. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997 Dec;171:569-73.
254. Shimizu H, Shimomura Y, Uehara Y, Kobayashi I, Kobayashi S. Involvement of sex hormone in body weight gain by selective D2 receptor antagonist sulpiride. *Exp Clin Endocrinol* 1990 Sep;96(1):25-9.
255. Shinkuma D, Hamaguchi T, Kobayashi M, Yamanaka Y, Mizuno N. The bioavailability of sulpiride taken as a film-coated tablet with sodium bicarbonate, cimetidine, natural orange juice or hydrochloric acid. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989 Oct;27(10):499-502.
256. Shinkuma D, Hamaguchi T, Kobayashi M, Yamanaka Y, Mizuno N. Effects of food intake and meal size on the bioavailability of sulpiride in two dosage forms. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990 Oct;28(10):440-2.
257. Sjoqvist R, Graffner C, Ekman I, Sinclair W, Woods JP. In vivo validation of the release rate and palatability of remoxipride-modified release suspension. *Pharm Res* 1993 Jul;10(7):1020-6.
258. Skuza G, Rogoz Z, Wiecek A. Neuropsychopharmacological profile of remoxipride in comparison with clozapine. *Pol J Pharmacol* 1997 Jan-Feb;49(1):5-15.
259. Skarsfeldt T. Comparison of the effect of substituted benzamides on midbrain dopamine neurones after treatment of rats for 21 days. *Eur J Pharmacol* 1993 Aug 24;240(2-3):269-75.
260. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission: a double-blind, comparative study. *J Affect Disord* 1998;48:1:47-56.
261. Snoeck E, Van Peer A, Sack M, Horton M, Mannens G, Woestenborghs R, Meibach R, Heykants J. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Dec;122(3):223-9.
262. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev The Cochrane Library, Issue 4, 2001;2:CD001162*.
263. Sokoloff P, Brann M, Redouane K, Martres MP, Schwartz JC, Bouthenet ML, Sales N, Mann A, Hamdi P, Wermuth CG, et al. The use of [3H](-)-DO 710 as selective dopaminergic ligand for binding and autoradiographic studies. *Eur J Pharmacol* 1985 Jan 2;107(2):243-51.
264. Soni SD, Tench D, Ashwood TJ, Movin G. Pharmacokinetics of an oral controlled release formulation of remoxipride: a double-blind, crossover comparison with conventional formulation in chronic schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:45-7.
265. Speller JC, Barnes TR, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. *Br J Psychiatry*. 1997 Dec;171:564-8.
266. Stahl SM. *Psicofarmacologia. Bases Neurocientíficas e Aplicações Clínicas. Trad. Medsi, Rio de Janeiro, 1998*.
267. Stahle L, Ljungberg T, Rodebjer A, Ogren SO, Ungerstedt U. Differential effects of the dopamine antagonist remoxipride on apomorphine induced behaviour in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1987 Mar;60(3): 227-32.
268. Standish-Barry HM, Bouras N, Bridges PK, Watson JP. A randomized double blind group comparative study of sulpiride and amitriptyline in affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;81(3):258-60.
269. Staveris S, Houin G, Dufour A, Plusquellec Y, Grenier JF, Jung L, Koffel JC, Saivin S. Evidence for a second site of absorption of veralipride in the human small intestine. Use of a new drug delivery telemetric shuttle. *Arzneimittelforschung* 1994 Sep;44(9):1068-72
270. Staveris S, Houin G, Tillement JP, Jamet G, Schneider M, Jung L, Koffel JC. Primary dose-dependent pharmacokinetic study of veralipride. *J Pharm Sci* 1985 Jan;74(1):94-6
271. Strauss WH, Klieser E. Cognitive disturbances in neuroleptic therapy. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:56-7.
272. Swift CG, Lee DR, Maskrey VL, Yisak W, Jackson SH, Tiplady B. Single dose pharmacodynamics of thioridazine and remoxipride in healthy younger and older volunteers. *J Psychopharmacol* 1999; 13(2):159-65.
273. Teive HA, Sa DS. Worsening of Parkinsonism after the use of veralipride for treatment of menopause: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2001 Mar;59(1):123-4.
274. Tench D, Soni SD, Ashwood T, Movin G. Steady-state pharmacokinetics of controlled release and immediate release formulations of remoxipride in patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;101(1):132-6.
275. THE BRITISH ISLES RACLOPRIDE STUDY GROUP. A double-blind comparison of raclopride and haloperidol in the acute phase of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1992 Nov; 86(5):391-8.
276. THERIAQUE INFO MEDICAMENTS. (www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm).
277. Tokunaga H, Kudo K, Imamura T, Jitsufuchi N, Ohtsuka Y, Ikeda N. Plasma concentrations of antipsychotic drugs in psychiatric inpatients. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1997 Dec;51(6):417-22.
278. Tormey WP, Buckley MP, Taaffe W, O'Kelly DA, Darragh A. Prolactin responsiveness to repeated decremental doses of sulpiride. *Horm Metab Res* 1981 Aug;13(8):454-5.
279. Toru M, Moriya H, Yamamoto K, Shimazono Y. A double-blind comparison of sulpiride with chlordiazepoxide in neurosis. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1976;30(2):153-64.
280. Tracqui A, Mutter-Schmidt C, Kintz P, Berton C, Mangin P. Amisulpride poisoning: a report on two cases. *Hum Exp Toxicol* 1995 Mar;14(3):294-8.
281. Vaisanen K, Kainulainen P, Paavilainen MT, Viukari M. Sulpiride versus chlorpromazine and placebo in the treatment of restless mentally subnormal patients--a double-blind cross-over study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975 Feb;17(2):202-5.
282. Vartiainen H, Leinonen E, Putkonen A, Lang S, Hagert U, Tolvanen U. A long-term study of remoxipride in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1993 Feb;87(2):114-7.
283. Vasse M, Protais P. Increased grooming behaviour is induced by apomorphine in mice treated with discriminant benzamide derivatives. *Eur J Pharmacol* 1988 Oct 26;156(1):1-11.
284. Verbeke K, Dhont M, Vandekerckhove D. Clinical and hormonal effects of long-term veralipride treatment in post-menopausal women. *Maturitas* 1988 Oct;10(3):225-30.
285. Vercellini P, Sacerdote P, Trespidi L, Manfredi B, Panerai AE, Crosignani PG. Veralipride for hot flushes induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist: a controlled study. *Fertil Steril* 1994 Nov;62(5):938-42
286. Vergoni AV, Forgione A, Bertolini A. Chronic administration of l-sulpiride at non-neuroleptic doses reduces the duration of immobility in experimental models of "depression-like" behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Sep;121(2):279-81

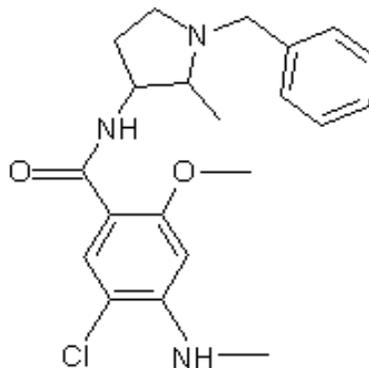
287. Xiberas X, Martinot JL, Mallet L, Artiges E, Canal M, Loc'h C, Maziere B, Paillere-Martinot ML. In vivo extra- and striatal D2 dopamine receptor blockade by amisulpride in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Apr;21(2):207-14.
288. Wadenberg ML, Ahlenius S. Effects of raclopride and haloperidol on spontaneous motor activity and on conditioned avoidance behavior in rats. A comparison of potency, efficacy and time-course of action. *Arzneimittelforschung* 1991 Jul;41(7):692-5.
289. Wadworth AN, Heel RC. Remoxipride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in schizophrenia. *Drugs* 1990 Dec;40(6):863-79.
290. Walinder J, Holm AC. Experiences of long-term treatment with remoxipride: efficacy and tolerability. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:158-63.
291. Wesel S, Bourguignon RP, Bosuma WB. Veralipride versus conjugated oestrogens: a double-blind study in the management of menopausal hot flushes. *Curr Med Res Opin* 1984;8(10):696-700.
292. Westerink BH, Lejeune B, Korf J, Van Praag HM. On the significance of regional dopamine metabolism in the rat brain for the classification of centrally acting drugs. *Eur J Pharmacol* 1977 Mar 21;42(2):179-90.
293. Westlind-Danielsson A, Gustafsson K, Andersson I. Remoxipride shows low propensity to block functional striatal dopamine D2 receptors in vitro. *Eur J Pharmacol* 1994 Dec 15;288(1):89-95.
294. Wetzel H, Gründer G, Hillert A (1998) Amisulpride versus flupenthixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology -- a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. The Amisulpride Study Group. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998 Jun, 137:3, 223-32
295. Wetzel H, Wiesner J, Hiemke C, Benkert O. Acute antagonism of dopamine D2-like receptors by amisulpride: effects on hormone secretion in healthy volunteers. *J Psychiatr Res* 1994; 28(5):461-73.
296. Whitten JR, Ruehler VL. Risperidone and hyponatremia: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 1997 Sep;9(3):181-3.
297. Widerlov E, Termander B, Nilsson MI. Effect of urinary pH on the plasma and urinary kinetics of remoxipride in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37(4):359-63.
298. Widman M, Nilsson LB, Bryske B, Lundstrom J. Disposition of remoxipride in different species. Species differences in metabolism. *Arzneimittelforschung* 1993 Mar;43(3):287-97.
299. Wiesel FA, Alfredsson G, Ehrnebo M, Sedvall G. The pharmacokinetics of intravenous and oral sulpiride in healthy human subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1980 May;17(5):385-91.
300. Ylikorkkala O, Kauppila A, Kivinen S, Viinikka L. Sulpiride improves inadequate lactation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 Jul 24;285(6337):249-51.
301. Yisak W, Farde L, von Bahr C, Nilsson LB, Fredriksson G, Ogenstad S. Interaction study between remoxipride and biperiden. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;111(1):27-32.
302. Yisak W, von Bahr C, Farde L, Grind M, Mattila M, Ogenstad S. Drug interaction studies with remoxipride. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:58-62.
303. Zichella L, Falaschi P, Fioretti P, Melis GB, Cagnacci A, Gambacciani M, Mancini S. Effects of different dopamine agonists and antagonists on post-menopausal hot flushes. *Maturitas* 1986 Oct;8(3):229-37.

D) Derivados 3-pirrolidinil

É linha de benzamidas desenvolvida de forma planejada, com base em amplos estudos de relações estrutura-atividade (SAR), por pesquisadores japoneses da companhia farmacêutica *Yamanouchi* na busca por benzamidas com propriedades antidopaminérgicas centrais mais potentes (07). Posteriormente a linha de pesquisa foi retomada por investigadores escandinavos, na busca por antagonistas D_4 mais seletivos, mas tais compostos não chegaram a alcançar desenvolvimento clínico (18, 19, 20). Os compostos do grupo apresentam, em diferente grau, potenciais propriedades antipsicóticas, embora apenas a nemonaprida tenha sido sistematicamente ensaiada e aproveitada como marcador biológico, ainda que sem notícias de licenciamento fora do Japão. A nemonaprida ou emonaprida (YM-09151-2) deve ser considerado o composto líder deste subgrupo, que ainda teria como representantes de menor interesse os derivados YM-08050, YM-08051 e YM-43611.

NEMONAPRIDA

(EMONAPRIDE, NEMONAPRIDE)



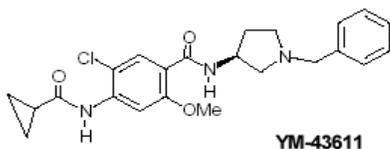
NEMONAPRIDA

(+)-cis-N-(1-Benzil-2-metilpirrolidin-3-il)-5-cloro-2-metóxi-4-metilaminobenzamida ou:
 (+/-)-cis-N-(1-Benzil-2-metil-3-pirrolidinil)-5-cloro-4-(metilamino)-O-anisamida ou:
 (+)-cis-N-(1-Benzil-2-metilpirrolidin-3-il)-5-cloro-2-metóxi--4-metilaminobenzamida ou:
 cis-N-(1-Benzil-2-metilpirrolidin-3-il)-5-cloro-2-metóxi-4-metilaminobenzamida ou:
 N-(2RS,3RS)-(1-Benzil-2-metil-3-pirrolidinil)-5-cloro-2-metóxi-4-metilaminobenzamida ou:

Benzamida, 5-cloro-2-metóxi-4-(metilamino)-N-(2-metil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil)-, cis-(+)- ou:

(YM-09151)(YM 09151-2).
(CAS RNs 75272-39-8; 93664-94-9)
FM: C₂₁-H₂₆-Cl-N₃-O₂
DD: 18mg a 27mg (08)
NST: 0,25 a 1.78 ng/ml (08)

É a benzamida referência do grupo de derivados 3-pirrolidínicos desenvolvido por pesquisadores japoneses (ao lado dos compostos YM-08050 (Benzamida, 5-cloro-2-metóxi-4-(metilamino)-N-(1-(fenilmetil)-3-pirrolid-inil)-, YM-08051 (N-(1-benzil-3-pirrolidinil)-5-cloro-metóxi-4-dimetilaminobenzamida), e do antagonista D₄ seletivo YM-43611 ((S)-(+)-N-(1-benzil-3-pirrolidinil)-5-cloro-4-[(ciclopropil carbonil)amino]-2-metóxi-benzamida) e outros).



A nemonaprida está cadastrada no *ChemidPlus* (03) como um antagonista dopaminérgico e agente antipsicótico. Pode ser considerada um raro exemplo de antipsicótico de alta potência entre as benzamidas. Foi introduzida no início da década de 80 como potencial antipsicótico com ações 30 vezes mais potentes e duradouras que a clorpromazina (em ratos 0.0025 - 0.01mg/kg SC e 0.2 - 1.6mg/kg VO) e 3 vezes o haloperidol, em testes animais preditores de propriedades neurolépticas (bloqueio de efeitos da apomorfina como estereotipias, vômitos e hipertermia; inibição das estereotipias induzidas pela metanfetamina; da resposta condicionada de evitação e comportamento em campo aberto), embora com ação cataleptogênica muito débil (04, 11, 24, 26).

Foi o composto mais ativo entre várias benzamidas de 3 séries de *etilenodiaminas N,N-bissubstituídas*: 408 vezes mais potente que a metoclopramida e cerca de 13 vezes mais que o haloperidol (07).

Foi no entanto logo demonstrado por pesquisadores ocidentais que a substância possuía potentes propriedades de antagonismo D₂ periférico (05) com *Meltzer e cols.* registrando acentuadas elevações da prolactina mesmo em pequenas doses (13). Finalmente a nemonaprida foi reconhecida como um potente bloqueador D₂ pelos próprios japoneses (21), e talvez, ainda mais seletivo que a clorpromazina ou o próprio

haloperidol (02, 14). Isto fez com que passasse a ser desenvolvido, sob a forma de isótopos radioativos, como marcador de receptores D₂ do mesmo modo que muitos outros compostos benzamídicos. Os isótopos mais utilizados com esta finalidade são a [(3)H]nemonaprida e a [(11)C]nemonaprida ou [(3)H]-YM-09151-2 e [(11)C]-YM-09151-2 (06, 12).

Recentemente também tem sido confirmada afinidade pelos receptores *sigma*₋₁ e *sigma*₋₂ (23) e teria sido demonstrado *in vivo* uma ação secundária, independente do antagonismo D₂, de transitória liberação de dopamina no *striatum* de ratos (22).

Outra explicação inédita para o reduzido potencial cataleptogênico observado com a nemonaprida nos testes preliminares com animais foi proposta recentemente por psicofarmacologistas do *Centro de Pesquisas Pierre Fabre*, de Castres, França: a presença simultânea de agonismo serotoninérgico 5Ht_{1A} (01, 15).

Seja como for, até recentemente, a substância continuava a ser desenvolvida por pesquisadores do *Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade de Hirosaki* no Japão, em ensaios com seres humanos, como medicamento antipsicótico com propriedades ansiolíticas e antidepressivas mas com efeitos adversos extrapiramidais e neuroendócrinos típicos dose-dependentes (08, 09, 16, 17), inclusive *Síndrome Neuroléptica Maligna* (10).

A patente pertence à companhia farmacêutica japonesa *Yamanouchi*, de Tóquio, e não há notícias de seu licenciamento em outros países.

No Exterior (Japão): EMILACE[®] (*Yamanouchi Pharmaceutical Co*) - comp de 3 e 10mg; granulado de 20mg/g.

Referências Bibliográficas (Derivados 3-Pirrolidínicos)

01. Assie MB, Cosi C, Koek W. 5-Ht_{1A} receptor agonist properties of the antipsychotic, nemonapride: comparison with bromerguride and clozapine. *Eur J Pharmacol* 1997 Sep 10;334(2-3):141-7
02. Beaulieu M, Itoh Y, Tepper P, Horn AS, Keabian JW. N,N-disubstituted 2-aminotetralins are potent D-2 dopamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1984 Oct 1;105(1-2):15-21.
03. *ChemidPlus Database* (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
04. Furuya, T.; Iwanami, S.; Takenaka, A.; Sasada, Y. *New Potent Neuroleptic Drugs of Benzamide Derivatives. I. Crystal*

and Molecular Structure of *N*-[(2*RS*, 3*RS*)-1-Benzyl-2-methyl-3-pyrrolidiny]-5-chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzamide. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1982, 55, 2321-2326.

05. Grewe CW, Frey EA, Cote TE, Keabian JW. YM-09151-2: a potent antagonist for a peripheral D2-dopamine receptor. *Eur J Pharmacol* 1982 Jun 16;81(1):149-52.

06. Hatano K, Ishiwata K, Kawashima K, Hatazawa J, Itoh M, Ido T. D2-dopamine receptor specific brain uptake of carbon-11-labeled YM-09151-2. *J Nucl Med* 1989 Apr;30(4):515-22.

07. Iwanami, S.; Takashima, M.; Hirata, Y.; Hasegawa, O.; Usuda, S. Synthesis and neuroleptic activity of benzamides. *Cis-N*-(1-benzyl-2-methylpyrrolidin-3-yl)-5-chloro-2-methoxy-4-(methylamino) benzamide and related compounds. *J. Med. Chem.* 1981, 24, 1224-1230.

08. Kondo T, Ishida M, Tokinaga N, Mihara K, Yasui-Furukori N, Ono S, Kaneko S. Associations between side effects of nemonapride and plasma concentrations of the drug and prolactin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Feb;26(2):287-91.

09. Kondo T, Otani K, Tokinaga N, Ishida M, Yasui N, Kaneko S. Characteristics and risk factors of acute dystonia in schizophrenic patients treated with nemonapride, a selective dopamine antagonist. *J Clin Psychopharmacol* 1999 Feb;19(1):45-50.

10. Kubota T. Neuroleptic malignant syndrome induced by nemonapride. *Acta Neurol (Napoli)* 1993 Apr;15(2):142-4.

11. Kuribara H, Tadokoro S. Effects of *cis-N*-(1-benzyl-2-methylpyrrolidin-3-yl)-5-chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzamide (YM-09151-2) on operant avoidance responses in rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1981 May;77(5):521-30.

12. Marzella PL, Hill C, Keks N, Singh B, Copolov D. The binding of both [³H]nemonapride and [³H]raclopride is increased in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997 Oct 15;42(8):648-54.

13. Meltzer HY, Mikuni M, Simonovic M, Gudelsky GA. Effect of a novel benzamide, YM-09151-2, on rat serum prolactin levels. *Life Sci* 1983 Feb 28;32(9):1015-21.

14. Plantje JF, Hansen HA, Daus FJ, Stoof JC. The effects of SCH 23390, YM 09151-2, (+)- and (-)-3-PPP and some classical neuroleptics on D-1 and D-2 receptors in rat neostriatum in vitro. *Eur J Pharmacol* 1984 Oct 1;105(1-2):73-83.

15. Prinssen EP, Kleven MS, Koek W. The cataleptogenic effects of the neuroleptic nemonapride are attenuated by its 5-HT1A receptor agonist properties. *Eur J Pharmacol* 1998 Sep 4;356(2-3):189-92.

16. Satoh K, Someya T, Shibasaki M. Effects of nemonapride on positive and negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1996 Dec;11(4):279-81.

17. Satoh K, Someya T, Shibasaki M. Nemonapride for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997 Feb;154(2):292.

18. Sonesson, C.; Lin, C. H.; Hansson, Carlsson, A.; Smith, M. W.; Wikström, L.; Waters, N.; Svensson, K.; H. Substituted (S)-phenylpiperidines and rigid congeners as preferential dopamine autoreceptor antagonists: synthesis and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2735-2753.

19. Sonesson, C.; Barf, T.; Nilsson, J.; Dijkstra, D.; Carlsson, A.; Svensson, K.; Smith, M. W.; Martin, I. J.; Duncan, J. N.; King, L. J.; Wikström, H. Synthesis and evaluation of pharmacological and pharmacokinetic properties of monopropyl analogs of 5-, 7-, and 8-[[trifluoromethyl]sulfonyl]oxy]-2-aminotetralins: central dopamine and serotonin receptor activity. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1319-1329.

20. Sonesson, C.; Boije, M.; Svensson, K.; Ekman, A.; Carlsson, A.; Romero, A. G.; Martin, I. J.; Duncan, J. N.; King, L. J.; Wikström, H. Orally active central dopamine and serotonin receptor ligands: 5-, 6-, 7-, and 8-[[trifluoromethyl]

sulfonyl]oxy]-2-(di-*n*-propylamino) tetralins and the formation of active metabolites in vivo. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 3409-3416.

21. Terai M, Usuda S, Kuroiwa I, Noshiro O, Maeno H. Selective binding of YM-09151-2, a new potent neuroleptic, to D2-dopaminergic receptors. *Jpn J Pharmacol* 1983 Aug;33(4):749-55.

22. Tomiyama K, Noguchi M, Koshikawa N, Kobayashi M. YM-09151-2 but not *l*-sulpiride induces transient dopamine release in rat striatum via a tetrodotoxin-insensitive mechanism. *J Neurochem* 1993 May;60(5):1690-5.

23. Ujike H, Akiyama K, Kuroda S. [³H]YM-09151-2 (nemonapride), a potent radioligand for both sigma 1 and sigma 2 receptor subtypes. *Neuroreport* 1996 Apr 10;7(5):1057-61.

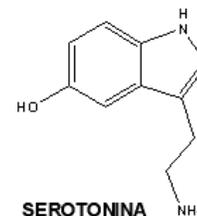
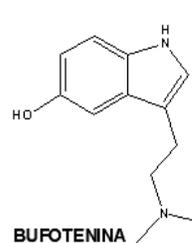
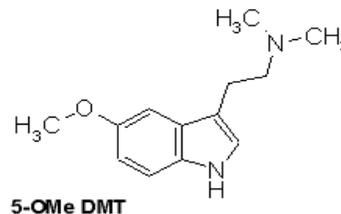
24. Usuda S, Nishikori K, Noshiro O, Maeno H. Neuroleptic properties of *cis-N*-(1-benzyl-2-methylpyrrolidin-3-yl)-5-chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzamide (YM-09151-2) with selective antidopaminergic activity. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;73(2):103-9.

25. Yamada S, Yokoo H, Nishi S. Effects of benzamide derivatives on dopamine release from striatal slices of rats. *Kurume Med J* 1993;40(4):243-7.

26. Yamamoto M, Usuda S, Tachikawa S, Maeno H. Pharmacological studies on a new benzamide derivative, YM-09151-2, with potential neuroleptic properties. *Neuropharmacology* 1982 Oct;21(10):945-51

E) Outras Benzamidas

A 5-metóxi-*N,N*-dimetiltriptamina ou Indol, 3-(2-(*N,N*-dimetilamino)etil)-5-metóxi- ou *O*-metilbufotenina ou ainda 5-Ome-DMT é um



derivado indólico de origem animal (veneno secretado através da pele pelo *Bufo alvarius*, um sapo dos desertos californianos) com propriedades psicotomiméticas (alucinógenas) (09, 35).

A bufotenina, da qual é originária, ou *N,N*-dimetilserotonina ou ainda 5-OH DMT, também comporta-se como veneno alucinogênico

mas, apenas em altas doses, demonstrando ambos, como agonistas serotoninérgicos, grande semelhança estrutural com a serotonina ou 5-hidróxitriptamina (5-Ht) (como também é conhecido este neurotransmissor), com grande afinidade com seus receptores.



Bufo alvarius

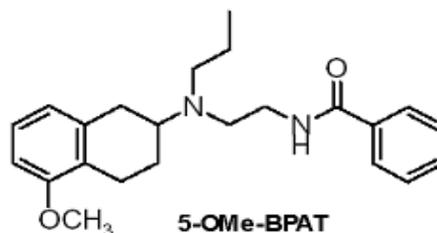
Antagonismo dopaminérgico seletivo $D_{2\text{-like}}$ central é quase característica definidora das benzamidas aproveitadas como antipsicóticos ou marcadores biológicos. Entretanto, há exceções importantes. Dois exemplos de benzamidas com propriedades mistas de antagonismo dopamino/serotoninérgico central podem ser dados pelos compostos 5-Ome-BPAT e BW-1192U90 que examinamos a seguir.

Convém também lembrar que diversas benzamidas são aproveitadas como pró-cinéticos gastrointestinais por demonstrarem potente antagonismo serotoninérgico periférico. Muito embora agonismo serotoninérgico central ($5Ht_2$) seja um mecanismo aceito para os efeitos alucinogênicos de diversos psicotomiméticos (10, 32), o agonismo seletivo em $5Ht_1$ tem sido, ao contrário, relacionado a propriedades ansiolíticas, como ocorre com as *azaspirodecanodionas* buspirona e gepirona, além de outros ansiolíticos não-benzodiazepínicos (33).

Nesta seção examinaremos cinco benzamidas com potenciais aplicações como medicamentos antipsicóticos. Além dos compostos já citados, 5-Ome-BPAT e BW-1192U90 que ainda não constam dos bancos de dados disponíveis, examinaremos outros quatro com estrutura singular e sem classificação nos grupos já estudados:

- a benzamida *azabiccílica* BRL 34778;
- a dazoprida, uma benzamida 4-pirazolidinil,
- a halopemida, benzamida obtida na *Série B* de compostos de *Janssen* e equipe e, finalmente,
- o composto *Y-20024*, uma carboxamida recentemente introduzida.

5-OMe-BPAT



5-metóxi-2-[N-(2-benzamidoetil)-N-n-propilaminotetralina
FM: $C_{23}\text{-}H_{32}\text{-}N_2\text{-}O_2$

Como já foi lembrado, agonismo seletivo em $5Ht_1$ foi responsabilizado às propriedades ansiolíticas de alguns neurolépticos. Entre os compostos que demonstram afinidade para com os receptores $5Ht_1$ figuram as propilaminotetralinas (20).

Partindo deste conhecimento, 5-Ome-BPAT e 5-Ome-(2,6-di-Ome)-BPAT foram obtidos na década de 90, como componentes de um promissor grupo de benzamidas híbridas, que conjugava a subestrutura 2-pirrolidinil com 2-(N,N-di-n-propilamino)tetralinas (DPATS). Esta linha de pesquisa baseou-se na atipicidade de antipsicóticos com perfil misto de antagonistas dopaminérgicos D_2 e agonistas serotoninérgicos seletivos $5Ht_{1A}$, com altos valores para a razão de antagonismo $5Ht_{2A}/D_2$.

5-Ome-BPAT e 5-Ome-(2,6-di-Ome)-BPAT foram originalmente desenvolvidos na Holanda por *Evert Homan* e seus colaboradores do Departamento de Química Medicinal da Universidade de Groningen e introduzidos em meados de 1999, como novos potenciais atípicos (15, 16, 17, 18). Os (*R*)-enantiômeros óticos puros do composto 5-Ome-BPAT demonstraram, *in vitro*, alta afinidade pelos receptores D_{2A} ($K_i = 3.2 \text{ nM}$) e D_3 ($K_i = 0.58 \text{ nM}$) e baixa afinidade serotoninérgica, com os (*S*)-enantiômeros por outro lado, demonstrando grande afinidade pelos receptores $5Ht_{1A}$ ($K_i = 0.82 \text{ nM}$) onde atuam como agonistas, e baixa afinidade dopaminérgica.

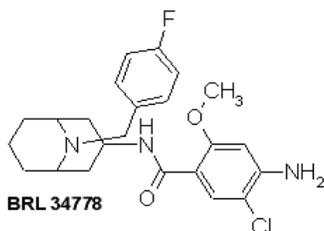
Também teriam demonstrado atividade intrínseca de agonismo dopaminérgico em D_2 em doses baixas. A mistura racêmica demonstra, adicionalmente, moderada afinidade pelos receptores alfa adrenérgicos e alguns dos demais subtipos serotoninérgicos, sem afinidade por outros receptores. A cadeia lateral benzamidoetil aumenta a afinidade dos compostos simultaneamente para D_2 , D_3 , e $5Ht_{1A}$, provavelmente por ocupar um sítio extra de

ligação. Nos experimentos com animais, apesar das propriedades antidopaminérgicas centrais, a mistura racêmica do 5-*OMe*-BPAT mostrou não induzir catalepsia mesmo em doses altas, com baixas doses do *S*-enantiômero isoladamente, revelando nítidas propriedades ativadoras. Ao que se saiba, no entanto, estes compostos não alcançaram experimentação clínica sistemática, para fins de seu licenciamento e comercialização.

O interesse por eles permanece teórico, no entanto, uma vez que esta linha de pesquisa por atípicos com antagonismo $5Ht_2/D_2$ e agonismo seletivo $5Ht_{1A}$ misto ainda não pode confirmar todas as expectativas inicialmente despertadas.

Não disponível comercialmente.

BRL 34778



4-Amino-5-cloro-2-metóxi-*N*-(9-(fluorofenilmetil)-9-azabicyclo(3.3.1)non-3-il)benzamida ou:

Benzamida, 4-amino-5-cloro-*N*-(9-(4-fluorofenil)metil)-9-azabicyclo(3.3.1) non-3-il)-2-metóxi-, *exo*- ou:

exo-4-amino-5-cloro-2-metóxi-*N*-[9-(*p*-fluorofenilmetil)-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il]benzamida ou:

(Brl-34,778).

(CAS RN 86580-77-0)

FM: $C_{23}H_{27}ClFNO_2$

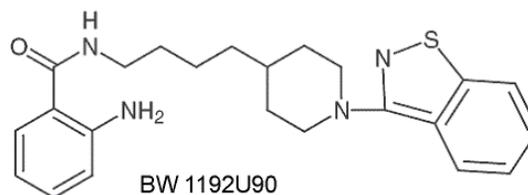
Como outras benzamidas, é um potente, e seletivo, antagonista dopaminérgico D_2 -like central, com propriedades neurolépticas (25). Foi obtido nos laboratórios de pesquisa da *Beecham* em *Harlow*, Essex, no Reino Unido, sendo introduzido no final da década de 80. Mostrou-se potencial antipsicótico com poucos efeitos extrapiramidais e efeitos sedativos fracos (01).

Por razões não divulgadas não passou por desenvolvimento clínico-farmacêutico, não havendo referência a ensaios clínicos.

Não disponível comercialmente.

BW-1192U90

(1192U90)



BW 1192U90

2-Amino-*N*-(4-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil)butil)benzamida ou:

Benzamida, 2-amino-*N*-(4-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil)butil)- ou:

2-amino-*N*-[4-[4-(1,2-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil]butil]benzamida ou:

(antranilamida 77).

(CAS RN 155289-31-9)

FM: $C_{22}H_{27}N_5O-S$

Possui peculiar estrutura mista de uma benzamida 4-*piperidinil* com um grupo benzisotiazol na extremidade oposta da molécula.

Desenvolvido pela *Glaxo Wellcome*, foi introduzido em 1995 como um novo potencial atípico com seletividade para D_4 comparável à da clozapina (07), mas com antagonismo D_2 e agonismo seletivo em $5Ht_{1A}$. Também demonstrou potente afinidade com os receptores $5Ht_2$ com uma razão de antagonismo $5Ht_2/D_2$ superior à da clozapina, assegurando perfil de atípico, além de afinidade adicional por receptores α_1 e α_2 adrenérgicos, ausência de afinidade muscarínica e fraca afinidade por $5Ht_3$, D_1 , $5Ht_4$ e receptores opióides do tipo σ (19).

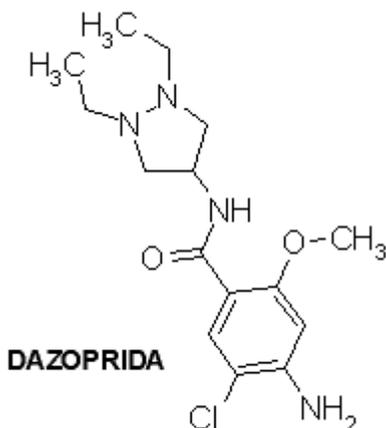
Em 1996 encontrava-se na fase I de seu desenvolvimento (30). Seu perfil nos testes da experimentação animal paradigmáticos de atividade antipsicótica, extrapiramidal e ansiolítica, confirmaram sua potencial classificação como um novo atípico com propriedades ansiolíticas secundárias (31).

Apresentou toxicidade em cães, com lesões degenerativas oculares na região conhecida como “*tapetum lucidum*”, uma estrutura inexistente em espécies não-tapetais, entre as quais se incluem ratos, camundongos, primatas, inclusive o homem (06), o que teria levado a dúvidas sobre a relevância clínica deste achado. Seja como for, desde então seu desenvolvimento foi interrompido e, ao que parece, também o de outros derivados desta linha de pesquisas da *Glaxo* (carboxamidas heterocíclicas, ésteres, cetonas, tioamidas, butiramidas, butiranilidas, sulfonamidas, hidrazidas) (27, 29).

Não disponível comercialmente.

DAZOPRIDA

(DAZOPRIDE)



DAZOPRIDA

Benzamida, 4-amino-5-cloro-N-(1,2-dietil-4-pirazolidinil)-2-metóxi- ou:
4-amino-5-cloro-N-(1, 2-dietil-4-pirazolidinil)-o-anisamida ou:

(CAS RN 70181-03-2)

FM: C₁₅-H₂₃-Cl-N₄-O₂

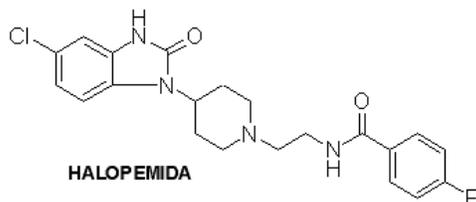
Trata-se de benzamida com estrutura de ortoanisamida 4-pirazolidinil que, embora possuindo propriedades neurolépticas, por ser introduzida já nos meados da década de 80, acabaria despertando mais interesse como um potencial pró-cinético gastrointestinal e antiemético do que como potencial medicamento antipsicótico (02, 03, 13, 25, 26).

Não registra ensaios clínicos na literatura.

Não disponível comercialmente.

HALOPEMIDA

(HALOPEMID, HALOPEMIDE)



HALOPEMIDA

N-(2-(4-(5-Cloro-2-oxo-1-benzimidazolil)piperidino)etil)-p-fluorobenzamida ou:

Benzamida, N-(2-(4-(5-cloro-2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinil)etil)-4-fluor-ou:

N-(2-(4-(5-Cloro-2-oxo-1-benzimidazolil)piperidino)etil)-p-fluorobenzamida ou:

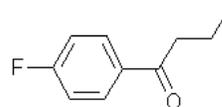
(R 34,301) (R 38.570, metabólito) (R 29.676, metabólito)

(CAS RN 59831-65-1)

FM: C₂₁-H₂₂-Cl-F-N₄-O₂

DD: 60mg (14); 20 a 40mg (05).

Nesta estrutura mista o radical p-fluorbutirofenona está modificado pela presença de um grupo amina, dando lugar a uma subestrutura 4-fluoro-benzamida ou



P-FLUORBUTIROFENONA OU
1-(4-FLUORO-FENIL)-BUTAN-1-ONA

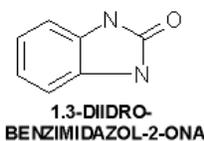
fluorbenzamida que dá lugar a uma cadeia piperazínica com menos de três átomos de carbono, como pode ser observado.

A halopemida, à semelhança do bemperidol e do droperidol (v. Cap. III.A)

Butirofenonas 4-Anilino-piperidínicas),

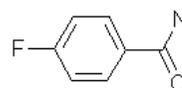
também pode ser classificada entre as benzimidazonas

pela presença do grupo benzimidazolil ou 1,3-diidro-benzimidazol-2-ona na extremidade oposta da molécula.



1,3-DIIDRO-BENZIMIDAZOL-2-ONA

Foi introduzida ainda na década de 70 pela equipe de Janssen e seus colaboradores,



FLUORBENZAMIDA OU
4-FLUORO-BENZAMIDA

como um “novo psicotrópico” da série B de derivados butirofenônicos e difenilbutil piperidínicos, sem mostrar algumas das características típicas de

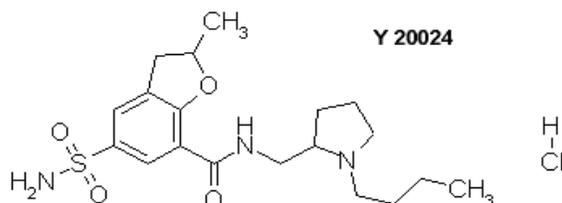
neurolépticos (21, 23, 27, 30). No banco de dados do Instituto Lundbeck, encontra-se descrita como um agente antidopaminérgico com moderadas ações antipsicóticas e efeitos ativadores, além de poucos efeitos extrapiramidais, embora com propensão à acatisia (18), com utilidade no autismo e na indiferença afetiva da Esquizofrenia Crônica (05, 22).

Mas, apesar de sua incapacidade em determinar catalepsia nos animais de teste, esteve envolvida na provocação de distonias agudas em primatas, assim como outras substâncias também geralmente apresentadas como “antidiscinéticas” como a mezilamina, oxiperomida e tiaprida (28), confirmando as propriedades antidopaminérgicas centrais (04). Há evidências de que nos experimentos animais iniciais teria sido testada em doses insuficientes por sua baixa penetração da barreira hemato-encefálica (12, 14), uma

propriedade compartilhada pelas benzamidas, como já se viu e assim explicando a não indução de catalepsia.

Não disponível comercialmente.

Y 20024



N-((1-Butil-2-pirrolidinil)metil)-2-metil-5-sulfamoil-2,3-diidrobenzofuran-7-carboxamida
ou:

7-Benzofurancarboxamida, 5-(aminosulfonyl)-*N*-((1-butil-2-pirrolidinil)metil)-2,3-diidro-2-metil-,
monocloridato ou:

(Y-20024)

(CAS RN 124842-93-9)

FM: C₁₉ H₂₉ N₃ O₄ S. Cl H

Trata-se de uma benzofurano-carboxamida, introduzida no final da década de 80 por investigadores dos laboratórios de pesquisa da empresa farmacêutica japonesa *Yoshitomi Pharmaceutical*, de *Fukuoka* como um novo potencial neuroléptico (08). Apesar de estruturalmente poder ser classificado entre as benzamidas, o Y-20024 mostra-se bastante lipofílico, penetrando com facilidade a barreira hemato-encefálica (36).

O composto ainda não figura em muitos bancos de dados, sendo escassas as referências na literatura especializada. Não há notícias recentes de desenvolvimento.

Não disponível comercialmente.

Referências Bibliográficas (Outras Benzamidas):

01. Brown F, Campbell W, Clark MSG, et al: The selective dopamine antagonist properties of BRL 34. 778: a novel substituted benzamide. *Psychopharmacol* 94: 350-358, 1988.
02. Costall B, Domeney AM, Gunning SJ, et al: The action of dazopride to enhance gastric emptying and block emesis. *Neuropharmacology* 1987; 26(7A): 669-677.
03. Costall B, Domeney AM, Naylor RJ, Tattersall FD. Emesis induced by cisplatin in the ferret as a model for the detection of anti-emetic drugs. *Neuropharmacology*. 1987

Sep;26(9):1321-6.

04. Damhaut P, Cantineau R, Lemaire C, Plenevaux A, Christiaens L, Guillaume M. 2- and 4-[18F]fluorotroprapride, two specific D2 receptor ligands for positron emission tomography: N.C.A. syntheses and animal studies. *Int J Rad Appl Instrum [A]*. 1992 Oct;43(10):1265-74.

05. De Cuyper H, van Praag HM, Verstraeten D. The clinical significance of halopemide, a dopamine-blocker related to the butyrophenones. *Neuropsychobiology*. 1984;12(4):211-6.

06. Dillberger JE, Peiffer RL, Dykstra MJ & al: The experimental antipsychotic agent 1192U90 targets tapetum lucidum in canine eyes. *Toxicol Pathol* 245: 595-G01, 1996.

07. Durcan MJ, Rigdon GC, Norman MH, Morgan PF. Is clozapine selective for the dopamine D4 receptor? *Life Sci* 1995;57(18):PL275-83.

08. Fukuda T, Morimoto Y, Morimoto T, Shoji H, Murakami S, Tahara T, Setoguchi M. Neuroleptic properties of Y-20024, a new benzofurancarboxamide derivative. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1989 Nov;94(5):269-80.

09. Glennon RA, Schubert E, Jacyno JM, Rosecrans JA. Studies on several 7-substituted N,N-dimethyltryptamines. *J Med Chem* 1980 Nov;23(11):1222-6.

10. Glennon RA, Titeler M, McKenney JD. Evidence for 5-Ht2 involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sci* 1984 Dec 17;35(25):2505-11.

11. Glennon RA, Young R, Rosecrans JA, Kallman MJ. Hallucinogenic agents as discriminative stimuli: a correlation with serotonin receptor affinities. *Psychopharmacology (Berl)* 1980;68(2):155-8.

12. Goiny M, Uvnas-Moberg K, Cekan S. Bromocriptine and apomorphine stimulation of cortisol secretion in conscious dogs; evidence for a stimulatory site located outside the blood brain barrier. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;89(1):108-12.

13. Grant SC, Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Dose-ranging evaluation of the substituted benzamide dazopride when used as an antiemetic in patients receiving anticancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1993;31(6):442-4.

14. Gust CM, Hemrick-Luecke SK, Fuller RW. Endocrine and neurochemical effects of (+)-PHNO, a dopamine D2 agonist. *J Neural Transm*. 1989;75(1):11-20.

15. Homan EJ, Copinga S, Unelius L, Jackson DM, Wikstrom HV, Grol CJ. Synthesis and Pharmacology of the enantiomers of the potential atypical antipsychotic agents 5-OMe-BPAT and 5-OMe-(2,6-di-OMe)-BPAT. *Bioorg Med Chem* 1999 Jul;7(7):1263-71.

16. Homan EJ, Kroodsma E, Copinga S, Unelius L, Mohell N, Wikström HV, Grol C J. Structural Analogues of 5-OMe-BPAT: Synthesis and Interactions with Dopamine D2, D3, and Serotonin 5-Ht1A Receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 1999; 7(6):1111-1121.

17. Homan EJ, Tulp MT, Nilsson JE, Wikstrom HV, Grol CJ. C5-substituted derivatives of 5-OMe-BPAT: synthesis and interactions with dopamine D2 and serotonin 5-Ht1A receptors. *Bioorg Med Chem* 1999 Nov;7(11):2541-8.

18. Homan EJ, Wikstrom HV, Grol CJ. Molecular modeling of the dopamine D2 and serotonin 5-Ht1A receptor binding modes of the enantiomers of 5-OMe-BPAT. *Bioorg Med Chem* 1999 Sep;7(9):1805-20.

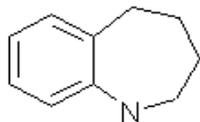
19. Jones-Humble SA, Durcan MJ, Lysterly D, Norton RM, Tang FL, Russell AV, Watson MJ, Gengo PJ, Morgan PF, Wang CM, Cooper BR, Cox RF. Preclinical neurochemical and electrophysiological profile of 1192U90, a potential antipsychotic. *Neuropsychopharmacology* 1996 Sep;15(3):217-30.

20. Lin CH, Haadsma-Svensson SR, Lahti RA, McCall RB, Piercey MF, Schreur PJ, VonVoigtlander PF, Chidester CG. Centrally acting serotonergic agents. Synthesis and structure-activity relationships of C-1- or C-3-substituted derivatives of

- 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin. *J Med Chem* 1993 Mar 19;36(6):671-82.
21. Loonen AJ, Soudijn W. Effects of halopemide, a new psychotropic agent, on the uptake of serotonin by blood platelets. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1979 Feb;237(2):267-74.
22. Loonen AJ, Soudijn W. Halopemide, a new psychotropic agent. Cerebral distribution and receptor interactions. *Pharm Weekbl Sci.* 1985 Feb 22;7(1):1-9.
23. Loonen AJ, van Wijngaarden I, Janssen PA, Soudijn W. Regional localization of halopemide, a new psychotropic agent, in the rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1978 Aug 15;50(4):403-8.
24. Loonen AJ, Van Wijnagaarden I, Janssen PA, Soudijn W. Regional distribution of halopemide, a new psychotropic agent, in the rat brain at different time intervals and after chronic administration. *Life Sci.* 1979 Feb 12;24(7):609-14.
25. 22. Lundbeck Institute Database. (disponível em www.luinst.org).
26. McCallum RW. Review of the current status of prokinetic agents in gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1985 Dec;80(12):1008-16.
27. Navas F 3rd, Tang FL, Schaller LT, Norman MH. Analogues of the potential antipsychotic agent 1192U90: amide modifications. *Bioorg Med Chem* 1998 Jun;6(6):811-23.
28. 24. esias in monkeys elicited by halopemide, mezilamine and the "antidyskinetic" drugs, oxiperomide and tiapride. *Psychopharmacology (Berl).* 1981;75(3):254-7.
29. Norman MH, Navas F 3rd, Thompson JB, Rigdon GC. Synthesis and evaluation of heterocyclic carboxamides as potential antipsychotic agents. *J Med Chem* 1996 Nov 22;39(24):4692-703.
30. Norman MH, Rigdon GC, Hall WR, Navas F 3rd. Structure-activity relationships of a series of substituted benzamides: potent D2/5-Ht2 antagonists and 5-Ht1a agonists as neuroleptic agents. *J Med Chem* 1996 Mar 1;39(5):1172-88.
31. Rigdon GC, Norman MH, Cooper BR, Howard JL, Boncek VM, Faison WL, Nanry KP, Pollard GT. 1192U90 in animal tests that predict antipsychotic efficacy, anxiolysis, and extrapyramidal side effects. *Neuropsychopharmacology* 1996 Sep;15(3):231-42.
32. S, Jan CR, Titeler M. Hallucinogenic drug interactions at human brain 5-Ht2 receptors: implications for treating LSD-induced hallucinogenesis. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;98(4):495-9.
33. stimuli induced by the novel putative anxiolytic TVX Q 7821: behavioral evidence for the specific involvement of serotonin 5-Ht1A receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;91(1):25-9.
34. van Rooij HH, Waterman RL, Kraak JC. Dynamic cation-exchange systems for the separation of drugs derived from butyrophenone and diphenylpiperidine by high-performance liquid chromatography and applied in the determination of halopemide in plasma. *J Chromatogr.* 1979 Oct 11;164(2):177-85.
35. Wade D, Weil A. *Bufo alvarius*: A Potent Hallucinogen of Animal Origin. *J Ethnopharmacology* 1994; 41 (1-2):1-8.
36. Yamada I, Mizuta H, Ogawa K, Tahara T. Comparative pharmacokinetics of sulpiride and N-[(1-butyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methyl-5-sulfamoyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxamide hydrochloride, a new lipophilic substituted benzamide in rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1990 Sep;38(9):2552-5.

Introdução às Benzo-Heteroepinas

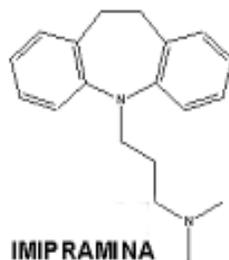
Com a constatação da importância da estrutura tricíclica central, presente em todos os antipsicóticos fenotiazínicos e tioxantênicos, um dos caminhos na busca por



GRUPAMENTO BENZAZEPINA

novos neurolepticos, a partir do final dos anos 50 e início dos 60, passava por modificações nesta estrutura, o que redundou casualmente na descoberta dos antidepressivos tricíclicos iminodibenzílicos, os primeiros antidepressivos não-inibidores da *monoaminoxidase*: imipramina, amitriptilina, desipramina, clomipramina, amoxapina, dibenzepina (NOVERIL® - Sandoz) e todos os demais tri e tetracíclicos que se sucederam.

Alguns antidepressivos tricíclicos demonstram um perfil intermediário com propriedades neurolepticas ou antipsicóticas simultâneas, alguns deles alcançando aplicação como medicamentos antipsicóticos.

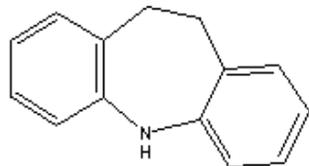


IMIPRAMINA

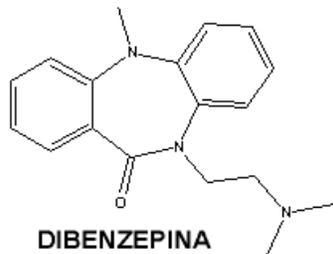
Mas o esforço de pesquisa também redundaria, paralelamente, em novos antipsicóticos: clozapina, perlapina, clotiapina, loxapina, e demais compostos com estrutura dibenzo-epínica.

Alguns destes novos antipsicóticos, além de se comportarem de modo atípico nos testes laboratoriais em graus variados e mostrarem poucos efeitos extrapiramidais na clínica, revelariam utilidade inédita nos sintomas depressivos secundários da *Esquizofrenia* e mais tarde na *Depressão com Sintomas Psicóticos*

dos caminhos na busca por novos neurolepticos, a partir do final dos anos 50 e início dos 60, passava por modificações nesta estrutura, o que redundou casualmente na descoberta dos antidepressivos tricíclicos iminodibenzílicos, os primeiros antidepressivos não-inibidores da *monoaminoxidase*: imipramina, amitriptilina, desipramina, clomipramina, amoxapina, dibenzepina (NOVERIL® - Sandoz) e todos os demais tri e tetracíclicos que se sucederam.



IMINODIBENZIL OU 5H-DIBENZ(b,f)AZEPINA, 10,11-DIIDRO



DIBENZEPINA

(02) e nos *Transtornos Esquizoafetivos* (01) sendo ocasionalmente responsabilizados pela indução de quadros maníacos ou hipomaniacos.

Atualmente, a olanzapina já alcança papel coadjuvante definido no manejo do *Transtorno Bipolar* de longo prazo e a clozapina acaba de tornar-se a primeira substância aprovada pela *FDA* na indicação “prevenção do suicídio” após mostrar comprovadas reduções nas taxas de suicídio (“*suicidality*”) em pacientes esquizofrênicos e não-esquizofrênicos (03).

Os diversos subgrupos de compostos benzo-heteroepínicos são formados principalmente por modificações no anel central (cicloheptano) da estrutura iminodibenzílica ou dibenzazepínica básica:

-presença de dois átomos de nitrogênio, um deles em dupla ligação, dando lugar ao grupamento central dinitrogenado 2,3,6,7-tetraidro-1H-(1,4)diazepina próprio das dibenzodiazepinas e tienobenzodiazepinas;

-presença de um átomo de nitrogênio e outro de oxigênio dando lugar ao grupamento 2,3,6,7-tetraidro-(1,4)oxazepina nas dibenzoxazepinas;

-um nitrogênio e um enxofre formando o grupamento 2,3,6,7-tetraidro-(1,4)tiazepina nas dibenzotiazepinas;

- um nitrogênio apenas, com ou sem dupla-ligação, configurando o grupo central azepano ou metil-azepano (sem dupla-ligação) ou formando um grupo 3,4,5,6-tetraidro-2H-azepina (com dupla-ligação), dos dois subtipos estruturais de dibenzazepinas;

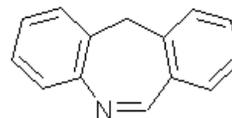
-apenas o enxofre dando lugar ao grupo central tiepano nas dibenzotiepinas ou

-apenas um oxigênio formando o grupo oxepano nas dibenzoxepinas;

-outras modificações no anel tricíclico ou nas cadeias laterais dando lugar a outras benzo-

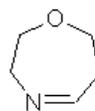


3,4,5,6-TETRAIDRO-2H-AZEPINA



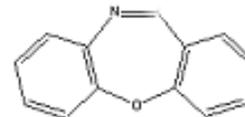
11H-DIBENZO(b,e)AZEPINA

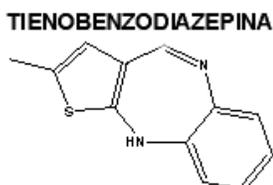
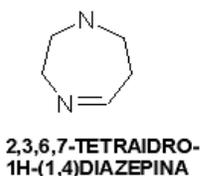
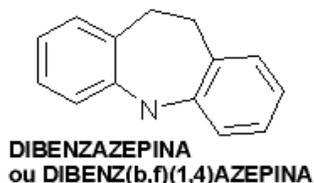
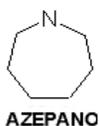
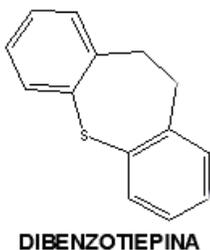
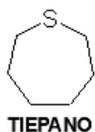
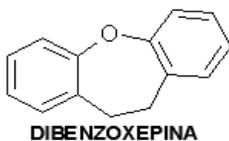
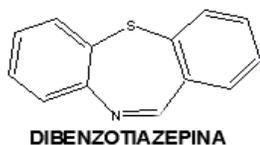
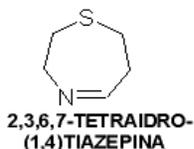
heteroepinas.



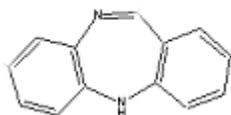
2,3,6,7-TETRAIDRO-(1,4)OXAZEPINA

DIBENZO XAZEPINA





DIBENZODIAZEPINA



Estudaremos nos próximos capítulos, do VII ao XIV, todos estes compostos benzo-heteroepínicos divididos em 8 subgrupos de acordo com as modificações estruturais sofridas:

VII. Dibenzoxazepinas (amoxapina; loxapina);

VIII. Dibenzoxepinas (asenapina; cipazoxapina; maroxepina; metoxepina, RMI 61140; RMI 61280);

IX. Dibenzazepinas (carpipramina; clocapramina; eresepina; fluperlapina; mosapramina; perlapina, RMI 81582);

X. Dibenzodiazepinas (clozapina);

XI. Tienobenzodiazepinas (flumezapina; olanzapina);

XII. Dibenzotiazepinas (clotiapina; metiapina; quetiapina);

XIII. Dibenzotiepinas (citatepina; cloflumida; clorotepina; docloxitepina; isofloxitepina; metitepina; oxiprotepina; peratiepina; zotepina) e, finalmente,

XIV. Outras Benzo-heteroepinas (SCH 23390; SCH 24518; SKF 38393; SKF 83566; SKF 83692; trepam).

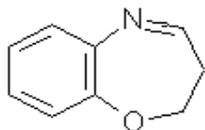
Referências Bibliográficas (Introdução)

01. Altman S, Stein B. *Loxapine and schizoaffective disorders. Can J Psychiatry* 1991 May;36(4):310.
02. Anton RF, Burch EA: *Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. Am J Psychiatry* 147: 1203-1208, 1990.
03. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R et al. *Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia. International Suicide Prevention Trial (InterSePT) Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60:82-91.

VII. Dibenzoxazepinas

Como já foi dito, os compostos deste subgrupo têm comum a presença de um grupo 2,3,6,7-tetraidro(1,4)oxazepina em posição central no anel tricíclico heterocíclico.

A loxapina, o primeiro neuroléptico dibenzoxazepínico, foi nos anos 70 um precursor dos modernos atípicos, ao lado da tioridazina e da



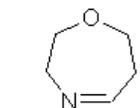
BENZOXAZEPINA

sulpirida, ao demonstrar de forma inédita até então, junto com elas e com a clozapina, eficácia antipsicótica com poucos efeitos extrapiramidais. Deve ser considerada a substância prototípica do subgrupo das dibenzoxazepinas.

A dibenzoxazepina ($C_{13}-H_9-N-O$) ela própria, que foi introduzida nos anos 60 como potencial antipsicótico (67), mas não confirmou utilidade terapêutica, sendo hoje aproveitada como gás lacrimogênio, por suas intensas propriedades de irritação tópica da pele e das vias respiratórias, sendo fornecida em forma de aerosol (DIBENZOAZEPINA CR®) (38, 45, 118) para forças antimotim.

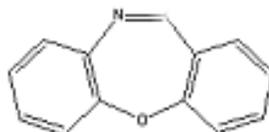
Compostos antipsicóticos estruturalmente próximos das dibenzoxazepinas, como a asenapina (ORG-5222), cipazoxapina (savoxapina) e maroxepina são estudados num subgrupo próprio a seguir, das *dibenzoxepinas* que não devem ser confundidas com as *dibenzoxazepinas*, por não possuírem átomo de nitrogênio (ou azoto) em sua estrutura heterocíclica central.

Um composto *benzoxazepínico*, aparentado estruturalmente, portanto, a este grupo, encontra-se ainda em fase pré-clínica de desenvolvimento. Trata-se do JL-13 ou THE-JL-13 (5-(4-metilpiperazin-1-il)-8-cloropirido[2,3-b][1,5] benzoxazepina, fumarato), que segundo os resultados dos ensaios em primatas teria mostrado potencial como antipsicótico atípico (28, 51). Sua síntese foi obtida no final da década de 90 (19). Voltaremos a esta substância no capítulo final.



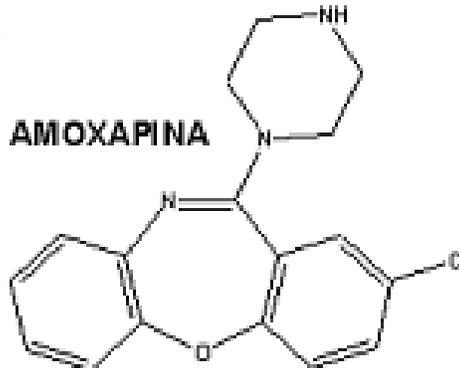
2,3,6,7-TETRAIDRO-(1,4)OXAZEPINA

DIBENZOAZEPINA



AMOXAPINA

(AMOXAPINE, AMOXEPINE, DESMETILOXAPINE)



2-Cloro-11-(1-piperazinil)dibenz(b,f)(1,4)oxazepina ou: Dibenz(b,f)(1,4)oxazepina, 2-cloro-11-(1-piperazinil)- ou:

(CL 67.772)

(CAS RN 14028-44-5)

FM: $C_{17}-H_{16}-Cl-N_3-O$

DD: 150 a 300mg (11); 200 a 400mg (81); 200 a 300mg (86)

(como antidepressivo); 30 a 75mg (como antipsicótico) (06).

NT: até 0,21mg/L (148)

Foi introduzida no início da década de 70 como novo antidepressivo tricíclico (29, 85, 113), mas é, na verdade, o derivado desmetilado da loxapina, e que se forma no organismo humano como um de seus dois principais metabólitos (*desmetiloxapina* ou *amoxapina* e *8-hidróxi-amoxapina*) (10, 23). Comprovou ser um inibidor da recaptção de noradrenalina (mais intenso) e serotonina (menos intenso) (86), além de antagonista serotoninérgico pós-sináptico $5Ht_2$ (70, 163) e dopaminérgico D_2 (112), com afinidade colinérgica muscarínica inferior à observada com imipramina e amitriptilina (41, 46, 50). Nos testes animais, comporta-se como neuroléptico (indução de ptose centralmente mediada, catalepsia, antagonismo das estereotipias induzidas pela apomorfina e anfetamina, diminuição da atividade motora espontânea em roedores e alteração do comportamento de evitação nos primatas) (32, 66) com demonstração de atipicidade em roedores (162). Na clínica, em seres humanos, determina elevações das concentrações de prolactina tanto em pacientes do sexo feminino, quanto masculino (05, 40, 62, 76, 125, 142); foi responsabilizada por

extrapiramidalismo (acinesia, discinesias), piora de sintomas parkinsonianos (127), e inúmeros casos de *Discinesia Tardia* (61, 72, 73, 92, 94, 101, 115, 120, 145, 165), além do registro de *Síndrome Neuroléptica Maligna*, hipertermia maligna e outros efeitos e eventos adversos próprios de bloqueadores dopaminérgicos centrais (22, 74, 68, 91, 98, 140, 147). Houve sugestões de que presença precoce de sintomas parkinsonianos deveria ser considerada sinal de alerta com imediata suspensão, pela possibilidade de evolução para *Discinesia Tardia* (151).

Como antidepressivo mostrou eficácia superior ao placebo, equivalente à imipramina e amitriptilina (12), mas o padrão de ocupação dos receptores centrais pode aproximar-se muito do observado com os antipsicóticos atípicos, conforme a tomografia por emissão de pósitrons (*PET Scan - Positron-Emission Tomography*) (82.).

O perfil terapêutico misto já estimulou seu aproveitamento em alternativa à associação de antidepressivos e neurolépticos em doses baixas para o tratamento das depressões agitadas e/ou com sintomas psicóticos (03, 04) embora nem sempre com resultados consistentes em algumas casuísticas (55). Também foi sugerida alguma utilidade em pacientes com *Transtorno Esquizotípico de Personalidade*, embora não confirmada em *borderlines* (79).

É completamente absorvida por via oral, alcança picos de concentração em 1 a 2 horas, sofre ampla distribuição, com fração de 90% ligando-se às proteínas do plasma e a excreção se dando predominantemente por via renal. Forma dois metabólitos por hidroxilação (86). A meia-vida plasmática é de cerca de 8h, mas a de seu principal metabólito ativo (*8-hidróxido*) pode alcançar mais de 30 horas (25, 143). Há evidências de que as propriedades antidopaminérgicas dependeriam quase exclusivamente do metabólito menor no homem, o derivado *7-hidróxido* (33, 37, 43, 97) e este fato constitui a melhor explicação para a habitual perda ou redução da melhora inicial observada na depressão (88, 100, 132, 137, 168). Este mesmo metabólito (*7-hidróxido*) foi aventado como responsável por comas hiperglicêmicos não-cetônicos durante tratamento com loxapina e, em seguida, amoxapina, num mesmo paciente (152). A própria amoxapina demonstrou inibir, *in vitro*, em ação direta, o transporte da glicose, do mesmo modo aliás que a clozapina e outros atípicos estruturalmente aparentados (08).

Nos ensaios clínicos os efeitos adversos mais freqüentes foram: hipotensão (42%),

sonolência (14%), boca seca (14%), constipação (12%), visão embaçada (7%), fadiga (5%) e vertigem (5%). Também foram descritos transtornos da ejaculação (retardo, ejaculação retrógrada e dolorosa) no homem (90, 130) além de anorgasmia na mulher (133). Apesar de mostrar cardiotoxicidade menor que outros tricíclicos (81, 89, 161), já esteve implicada em caso de fibrilação atrial em paciente cardiopata (167). Há registros de agranulocitose (35, 131), pancreatite aguda em caso de superdosagem associada à prociclidina (77) bem como a suspeita de seu envolvimento em caso de necrose epidérmica tóxica (26).

Também houve menções a desencadeamento de *Hipomania* (06), *Mania* e alucinações visuais (13).

Tem sido clinicamente constatado o desencadeamento de convulsões, provavelmente pelas propriedades de inibição da atividade gabaérgica (75, 119), convulsões estas que costumam se manifestar sob a forma de um estado de mal epiléptico nos casos de superdosagem (18, 64, 87, 89, 107, 108, 126, 146, 164), levando a coma prolongado, rabdomiólise com mioglobínúria maciça e, finalmente, insuficiência renal aguda (01, 36, 57, 78, 99, 121, 150). Este *status epilepticus* costuma mostrar-se refratário a anticonvulsivantes convencionais, havendo registro, porém, de resposta ao uso de propofol (105). Os quadros de superdosagem por amoxapina costumam ser muito graves, com mortalidade muito superior às de outros antidepressivos (em um dos levantamentos 15.2% *versus* 0.7%), inclusive tricíclicos, com exceção apenas talvez da dotiepingina e da amitriptilina (20, 71, 95). Em quatro fatalidades descritas por superdosagem, as concentrações foram respectivamente de 3.2, 5.7, 6.7 e 18mg/L (para o menor valor, 15 vezes superiores às concentrações terapêuticas) (148), mas há descrição de êxito letal com concentrações bem menores (0,89mg/L), muito próximas das faixas terapêuticas (166). Há também registro de óbito de criança de 15 meses por ingestão acidental de 250mg, antecedido por coma com convulsões subentrantes (134) e de mulher adulta com 2g com parada cardíaca antecedida por prolongamento do intervalo *QRS*, bradicardia e hipotensão (111).

Por todo este potencial nefro e neurotóxico, e especialmente pela extraordinária alta letalidade das superdosagens, nos parece inaceitável a sugestão para sua adoção, como alternativa aos modernos atípicos, considerando razões econômicas ou um menor risco de ganho

ponderal, como recentemente proposto por autores mexicanos (07, 127).

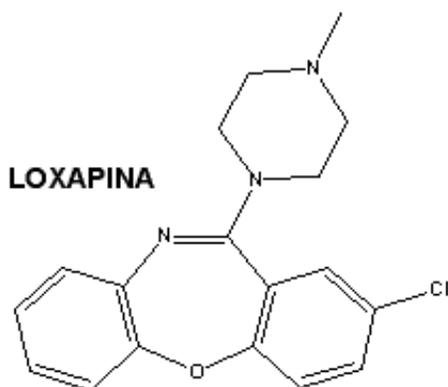
Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

AMOXAN[®]. ASENDIN[®] (*Wyeth Ayerst*) (Canadá) (USA) (*Wyeth*) (República Checa) - comp 25, 50, 100, 150mg (exceto no Canadá e Nova Zelândia). ASENDIS[®] (*Wyeth*) (Reino Unido) (Irlanda) -comp 25mg. DÉFANYL[®] (*Wyeth Lederle*) (França) - comp 50, 100mg. DEMOLOX[®] (*Wyeth Lederle*) (Dinamarca) comp 50mg. (*Lederle*) (*Cyanamid*) (Espanha) - comp 50, 100mg. MOXADIL[®] (antigo nome na França). OMNIPRESS[®].

LOXAPINA

(CLOXAZEPINE, DIBENZACEPIN,
DIBENZOAZEPINE, LOSSAPINE, LOXAPIN,
LOXAPINE, OXILAPINE)



2-Cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)(1,4)oxazepina (cloridrato, succinato ou base) ou:
2-Cloro-11-(4-metilpiperazino)dibenzo(b,f)(1,4)oxazepina ou:
Dibenz(b,f)(1,4)oxazepina, 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)- ou:
(CL 62362) (HF 3170) (LW 3170) (S-805) (SUM 3170) (CL 71.563, succinato)
(CAS RNs 1977-10-2, base; 27833-64-3, succinato; 54810-23-0, monoclóridrato)
FM: C₁₈H₁₈Cl-N₃-O
DD: 50 a 200mg VO (96); 30 a 80mg IM (169); 50 a 200mg IM (44); 300 a 500mg (pacientes refratários) (93).
NT: até 2mcg/L (156).

Pode ser considerada substância índice do grande grupo dos antipsicóticos dibenzopínicos (24) e foi a partir dela (uma dibenzoxazepina) e da clozapina (uma dibenzodiazepina) que seriam desenvolvidos novos subgrupos estruturalmente aparentados, hoje atípicos já consagrados, como a olanzapina (tienobenzodiazepina), a quetiapina (dibenzotiazepina), além de outros compostos, potenciais antipsicóticos, com estrutura dibenzoxepínica, dibenzazepínica e dibenzotiepínica, que examinaremos a seguir.

Introduzida inicialmente na Europa na década de 60, com a denominação de oxilapina, sempre despertou grande atenção pela ausência de efeitos motores extrapiramidais ao lado da eficácia antipsicótica (09, 15, 30, 60, 63, 135, 141, 155), tendo sido muito ensaiada em esquizofrênicos a partir de sua introdução, tanto na forma oral quanto parenteral (44), e logo alcançando licenciamento e comercialização em inúmeros países (nos Estados Unidos a partir de 1976), embora não tivesse conseguido reproduzir experimentalmente o mesmo padrão atípico da clozapina quanto à não indução de hipersensibilidade dopaminérgica estriatal (129) ou elevação da prolactina plasmática (103) em roedores.

A ação antipsicótica tem sido atribuída à droga-mãe, bem como a seu principal metabólito ativo em termos de bloqueio dopaminérgico central, o derivado 7-hidróxido que embora encontrado em baixas concentrações teria 4 a 5 vezes mais potência de bloqueio D₂ que a droga-mãe (106) além de 1.5 vezes mais potência que o haloperidol e 8 vezes mais potência que a clorpromazina na capacidade de deslocar a espiperona de seus sítios de ligação (42).

Seu perfil farmacodinâmico inclui propriedades de antagonismo dopaminérgico moderado em D₁, e D₂ e intenso D₄, além de moderado antagonismo serotoninérgico em 5HT₂ (138). De acordo com estudo com tomografia por emissão de pósitrons e [¹¹C]-racloprida, de 15 a 30mg/d de loxapina seria uma margem de dose suficiente para garantir a ocupação de 60 a 80% dos receptores D₂-like centrais, necessária para a ação antipsicótica com menos efeitos extrapiramidais, sugerindo que as doses atualmente empregadas na clínica seriam desnecessariamente altas (83).

Como a razão de bloqueio 5HT₂/D₂ (*Razão de Meltzer*) da loxapina aproxima-se da unidade, sem chegar a alcançar o *status* dos atípicos (razão 5HT₂/D₂ maior que 1) diferencia-se de fato, farmacodinamicamente, dos neurolépticos ou antipsicóticos típicos (84) nos quais a *Razão de*

Meltzer tem valores bem mais baixos, em muitos deles próximos a zero. Por isto tem sido sugerida como um antipsicótico semi-atípico com utilidade nos pacientes com problemas de tolerabilidade extrapiramidal ou formas refratárias, com e sem associação com ECT (52, 65, 104, 128) embora uma revisão metanalítica da *Cochrane Collaboration* não tenha encontrado suficiente evidência a partir dos ensaios clínicos para diferenciá-la dos antipsicóticos típicos (56).

É bem absorvida por via oral com meia-vida de 3 a 4 horas. A meia-vida terminal do principal metabólito, o derivado 8-hidróxido alcança 8 horas (96). A via parenteral determina concentrações maiores, embora mais rapidamente declinantes (136) e as faixas de doses orais, melhor toleradas nos idosos (10 a 80mg/d), situaram-se abaixo da metade das doses habitualmente empregadas nos indivíduos mais jovens (17).

No Brasil, embora não tenha chegado a alcançar comercialização, foi inicialmente estudada na *Esquizofrenia* por Ulysses Vianna Filho e colaboradores do Instituto de Psiquiatria da UFRJ no Rio de Janeiro (160) bem como por Paprocki e cols. (114), em *Belo Horizonte*.

Pela análise combinada dos escores obtidos em 11 ensaios controlados iniciais, Bishop e colaboradores em 1977 teriam reunido evidências, de que as melhores respostas da loxapina com relação à clorpromazina se davam sobre um amplo “cluster” sintomatológico paranóide, dominante nesta subforma da enfermidade, (16). Esta superioridade teria sido confirmada no pequeno ensaio aberto de Tuason e cols. em 1984 (154), mas não logrou ser replicada no estudo retrospectivo de Rifkin e cols. (122) publicado no mesmo ano.

Em comparação com a perfenazina, em 47 psicóticos agudos (dose máxima média de loxapina de 60mg versus 36,8mg) e 25 esquizofrênicos crônicos (80.1 versus 90.1mg), mostrou-se absolutamente equivalente a ela, em eficácia e tolerabilidade, de acordo com os resultados do ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, conduzido por Fruensgaard e colaboradores na Europa (58).

Em apresentação parenteral em esquizofrênicos agudos agitados e heteroagressivos seguida de administração oral, mostrou ser tão eficaz quanto o haloperidol com menos efeitos extrapiramidais, em estudo duplo-cego com grupos paralelos (153) e em outro estudo aberto com psicóticos agudos agitados, os efeitos tranqüilizantes foram mais rapidamente obtidos com loxapina parenteral (60 minutos em

média) do que com tioxanteno (95 minutos em média) (48) fazendo da loxapina, nos países em que as apresentações parenterais estão disponíveis, uma boa opção de antipsicótico para as emergências psiquiátricas nas quais algum grau de sedação seja desejável, como na heteroagressividade psicótica (21, 109).

Um pequeno ensaio aberto com 7 pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos refratários à clozapina isoladamente sugeriu sua potencial utilidade como antipsicótico típico coadjuvante em tais casos, produzindo melhoras que não puderam ser explicadas por eventual aumento nas concentrações do atípico (110).

O perfil semi-atípico da loxapina também chamou a atenção, mundialmente, para possível aproveitamento como alternativa aos ansiolíticos benzodiazepínicos nos *Transtornos de Ansiedade*. Na época no Brasil, também suscitaria ensaios duplo-cegos nesta indicação, como o estudo comparativo com clordiazepóxido, liderado por Márcio Versiani e colaboradores, no Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (157, 158). O mesmo grupo de autores, conduziria a seguir, em razão da boa tolerabilidade extrapiramidal, dois ensaios comparativos duplo-cegos com tioridazina (10 a 150 versus 150 a 750mg/d) em pacientes hospitalizados com psicose associada à síndrome orgânico-cerebral crônica ou retardamento mental. Constatou-se a superioridade da loxapina em eficácia em pelo menos um dos ensaios, mas com equivalência na má tolerabilidade extrapiramidal, própria a este tipo especial de pacientes (159). Já em ensaio duplo-cego semelhante, comparativo com o haloperidol em dementes heteroagressivos conduzido mais recentemente por Carlyle e cols. no Canadá, a eficácia foi equivalente, mas com superioridade significativa a favor da loxapina em termos de tolerabilidade (27).

Há o registro na literatura de um paciente de vinte e um anos, com *Transtorno Obsessivo-Compulsivo* grave que teria reagido com resposta rápida, dramática e duradoura à administração de loxapina (123).

Seu uso prolongado está relacionado à perda ponderal (47, 117), ao contrário do que acontece com a maior parte dos antipsicóticos, típicos e atípicos, que determinam, em geral, o contrário, com as poucas exceções da molindona, pimozida e ziprasidona.

Já substituiu a clorpromazina com sucesso, em paciente com reação de hiperpigmentação cutânea e ocular à fenotiazina (54).

Como costuma ser registrado nas superdosagens por amoxapina, a loxapina também esteve implicada no desencadeamento de convulsões tônico-clônicas generalizadas, taquicardia atrial, além de rabdomiólise e insuficiência renal aguda (116, 144, 149). Já foi responsabilizada por *Síndrome Neuroléptica Maligna* (34, 53), *Catatonía medicamentosa* (80), disfagia de origem extrapiramidal em paciente com *Doença de Alzheimer* (139), leucocitose (69) e neurotoxicidade na associação com lítio (59), hipotensão e estupor na associação com lorazepam (14) transtornos motores na associação com sumatriptam (49) e fibrilação atrial em superdosagem por tentativa de suicídio (loxapina 140mg; 40ng/mL) com fluoxetina (fluoxetina 600mg, 1.053ng/mL, norfluoxetina 702ng/mL) (124).

Parece aumentar significativamente as concentrações de carbamazepina quando administrada conjuntamente (39).

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

LOXITANE® (Lederle) (USA): comp. 5, 10, 25 e 50mg -amps. 50mg/ml – sol oral 25mg/ml.

DESCONEX® (Reig Jofre) (Espanha): caps. 10, 25, 50mg - gôtas 25mg/ml -amps. 50mg/ml

(retirado) LOXAPAC® (Lederle) (Holanda)

(Wyeth Lederle) (Dinamarca) (Bélgica) (França)

(Wyeth) (Reino Unido) (Irlanda) (Wyeth-Ayerst)

(Canadá): comp 5mg (Canadá) 10mg (Canadá,

Reino Unido, Irlanda) 25, 50mg (retirado na

Bélgica), comp 50mg (Reino Unido, Irlanda) sol

oral 25mg/ml (França) amps 50mg/2ml (França);

(Wyeth) (Nova Zelândia) caps. 25, 50mg (esta

última apresentação retirada na Holanda e

Bélgica) LOXAPAC® (Wyeth-

Lederle/Lapapharm) (Alemanha) comp 25mg.

VII.Referências Bibliográficas (Dibenzoxazepinas)

01. Abero K, Shelp WD, Kosseff A, Thomas S. Amoxapine-associated rhabdomyolysis and acute renal failure: case report. *J Clin Psychiatry* 1982 Oct;43(10):426-7.
02. Altman S, Stein B. Loxapine and schizoaffective disorders. *Can J Psychiatry* 1991 May;36(4):310.
03. Anton RF, Burch EA: Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. *Am J Psychiatry* 147: 1203-1208, 1990.
04. Anton RF, Sexauer JD. Efficacy of amoxapine in psychotic depression. *Am J Psychiatry* 1983 Oct;140(10):1344-7.

05. Anton RF, Sexauer JD, Randall CL. Amoxapine elevates serum prolactin in depressed men. *J Affect Disord* 1983 Nov;5(4):305-10.
06. Aono T, Kaneko M, Numata Y, Takahashi Y, Yamamoto T, Kumashiro H. Effects of amoxapine, a new antidepressant, on pseudoneurotic schizophrenia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1981;35(2):115-21.
07. Apiquian R, Ulloa E, Fresan A, Loyzaga C, Nicolini H, Kapur S. Amoxapine shows atypical antipsychotic effects in patients with schizophrenia: results from a prospective open-label study. *Schizophr Res* 2003 Jan 1;59(1):35-9.
08. Ardizzone TD, Bradley RJ, Freeman AM 3rd, Dwyer DS. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine, and structural analogs of clozapine. *Brain Res* 2001 Dec 27;923(1-2):82-90.
09. Asper H, Baggolini M, Burki HR, Lauener H, Ruch W, Stille G. Tolerance phenomena with neuroleptics catalepsy, apomorphine stereotypies and striatal dopamine metabolism in the rat after single and repeated administration of loxapine and haloperidol. *Eur J Pharmacol* 1973 Jun;22(3):287-94.
10. Badway MA, Dugas JE. Loxapine yields amoxapine. *J Clin Psychopharmacol* 1984 Dec;4(6):363-4.
11. Ban TA, Fujimori M, Petrie WM, Ragheb M, Wilson WH. Systematic studies with amoxapine, a new antidepressant. *Int Pharmacopsychiatry* 1982;17(1):18-27.
12. Ban TA, Wilson WH, McEvoy JP. Amoxapine: a review of literature. *Int Pharmacopsychiatry* 1980;15(3):166-70.
13. Barnes FF. Precipitation of mania and visual hallucinations by Amoxapine Hydrochloride. *Compr Psychiatry* 1982 Nov-Dec;23(6):590-2.
14. Battaglia J, Thornton L, Young C. Loxapine-lorazepam-induced hypotension and stupor. *J Clin Psychopharmacol* 1989 Jun;9(3):227-8.
15. Bishop MP, Gallant DM. Loxapine: a controlled evaluation in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970 Sep;12(9):594-7.
16. Bishop MP, Simpson GM, Dunnett CW, Kiltie H. Efficacy of loxapine in the treatment of paranoid schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1977 Jan 31;51(2):107-15.
17. Branche MH, Lee JH, Simpson GM, Elgart B, Vicencio A. Loxapine succinate as a neuroleptic agent: evaluation in two populations of elderly psychiatric patients. *J Am Geriatr Soc* 1978 Jun;26(6):263-7.
18. Browne JL, Tsuang MT, Perry PJ. Amoxapine neurotoxicity: a case report with long-term follow-up. *Drug Intell Clin Pharm* 1982 May;16(5):404-7.
19. Bruhwiler J, Liegeois JF, Bergman J, Carey G, Goudie A, Taylor A, Meltzer H, Delarge J, Geczy J. JL13, a pyridobenzoxazepine compound with potential atypical antipsychotic activity: a review of its behavioural properties. *Pharmacol Res* 1997 Oct;36(4):255-64.
20. Buckley NA, McManus PR. Can the fatal toxicity of antidepressant drugs be predicted with pharmacological and toxicological data? *Drug Saf* 1998 May;18(5):369-81.
21. Buckley PF. The role of typical and atypical antipsychotic medications in the management of agitation and aggression. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 10:52-60.
22. Burch EA Jr, Downs J. Development of neuroleptic malignant syndrome during simultaneous amoxapine treatment and alprazolam discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1987 Feb;7(1):55-6.
23. Burch EA Jr, Goldschmidt TJ. Loxapine in the treatment of psychotic-depressive disorders: Measurement of antidepressant metabolites. *South Med J* 1983 Aug;76(8):991-5.
24. Burki HR, Sayers AC, Ruch W, Asper H. Effects of clozapine and other dibenzo-epines on central dopaminergic and cholinergic systems. Structure-activity relationships. *Arzneimittelforschung* 1977;27(8):1561-5.

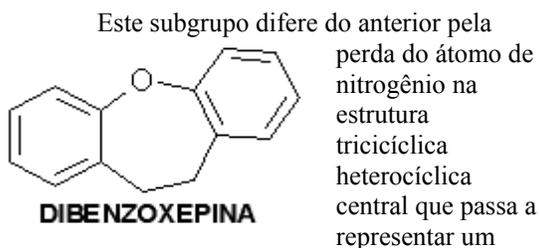
25. Calvo B, Garcia MJ, Pedraz JL, Marino EL, Dominguez-Gil A. Pharmacokinetics of amoxapine and its active metabolites. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985 Apr;23(4):180-5.
26. Camisa C, Grines C. Amoxapine: a cause of toxic epidermal necrolysis? *Arch Dermatol* 1983 Sep;119(9):709-10.
27. Carlyle W, Ancill RJ, Sheldon L. Aggression in the demented patient: a double-blind study of loxapine versus haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 1993 Summer;8(2):103-8.
28. Casey DE, Bruhwyler J, Delarge J, Geczy J, Liegeois JF. The behavioral effects of acute and chronic JL 13, a putative antipsychotic, in *Cebus non-human primates*. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Sep;157(3):228-35.
29. Charalampous KD. Amoxapine: a clinical evaluation in depressive syndromes. *Curr Ther Res Clin Exp* 1972 Oct;14(10):657-63.
30. Charalampous KD, Freemesser GF, Malev J, Ford K. Loxapine succinate: a controlled double-blind study in schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974 Aug;16(8):829-37.
31. CHEMIDPLUS DATABASE (disponível em: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
32. Chermat R, Simon P, Boissier JR. Amoxapine in experimental psychopharmacology: a neuroleptic or an antidepressant? *Arzneimittelforschung* 1979;29(5):814-20.
33. Cheung SW, Tang SW, Remington G. Simultaneous quantitation of loxapine, amoxapine and their 7- and 8-hydroxy metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1991 Mar 8;564(1):213-21.
34. Chong LS, Abbott PM. Neuroleptic malignant syndrome secondary to loxapine. *Br J Psychiatry* 1991 Oct;159:572-3.
35. Christenson BC. Agranulocytosis associated with amoxapine. *Am J Psychiatry* 1983 Jul;140(7):921-2.
36. Chu CC, Wadle CV, Ruedrich SL. Acute renal failure associated with amoxapine overdose. *Nebr Med J* 1984 Oct;69(10):338-9.
37. Cohen BM, Harris PQ, Altesman RI, Cole JO. Amoxapine: neuroleptic as well as antidepressant? *Am J Psychiatry* 1982 Sep;139(9):1165-7.
38. Colgrave HF, Brown RF, Cox RA. Ultrastructure of rat lungs following exposure to aerosols of dibenzoxazepine (CR). *Br J Exp Pathol* 1979 Apr;60(2):130-41.
39. Collins DM, Gidal BE, Pitterle ME. Potential interaction between carbamazepine and loxapine: case report and retrospective review. *Ann Pharmacother* 1993 Oct;27(10):1180-7.
40. Cooper DS, Gelenberg AJ, Wojcik JC, Saxe VC, Ridgway EC, Maloof F. The effect of amoxapine and imipramine on serum prolactin levels. *Arch Intern Med* 1981 Jul;141(8):1023-5.
41. Coupet J, Fisher SK, Rauh CE, Lai F, Beer B. Interaction of amoxapine with muscarinic cholinergic receptors: an in vitro assessment. *Eur J Pharmacol* 1985 Jun 7;112(2):231-5.
42. Coupet J, Rauh CE. 3H-Spiroperidol binding to dopamine receptors in rat striatal membranes: influence of loxapine and its hydroxylated metabolites. *Eur J Pharmacol* 1979 Apr 15;55(2):215-8.
43. Coupet J, Rauh CE, Szues-Myers VA, Yunger LM. 2-Chloro-11-(1-piperazinyl)dibenz[b, f] [1, 4]oxazepine (amoxapine), an antidepressant with antipsychotic properties--a possible role for 7-hydroxyamoxapine. *Biochem Pharmacol* 1979 Aug 15;28(16):2514-5.
44. Deniker P, Loo H, Cottureau MJ. Parenteral loxapine in severely disturbed schizophrenic patients. *Clin Psychiatry* 1980 Jan;41(1):23-6.
45. DIBENZOXAZEPINA CR (disponível em: www.zarc.com/francais/tear_gases/cr.html).
46. Dilsaver SC, Davidson R. Cholinergic properties of desipramine and amoxapine: assessment using a thermoregulation paradigm. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1987;11(5):581-99.
47. Doss FW. The effect of antipsychotic drugs on body weight: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 1979 Dec;40(12):528-30.
48. Dubin WR, Weiss KJ. Rapid tranquilization: a comparison of thiothixene with loxapine. *J Clin Psychiatry* 1986 Jun;47(6):294-7.
49. Eadie MJ. Clinically significant drug interactions with agents specific for migraine attacks. *CNS Drugs* 2001;15(2):105-18.
50. El-Fakahany E, Richelson E. Antagonism by antidepressants of muscarinic acetylcholine receptors of human brain. *Br J Pharmacol* 1983 Jan;78(1):97-102.
51. Ellenbroek BA, Liegeois JF, Bruhwyler J, Cools AR. Effects of JL13, a pyridobenzoxazepine with potential atypical antipsychotic activity, in animal models for schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Jul;298(1):386-91.
52. Ereshefsky L. Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 10:20-30.
53. Ewert AL, Kloek J, Wells B, Phelps S. Neuroleptic malignant syndrome associated with loxapine. *J Clin Psychiatry* 1983 Jan;44(1):37-8.
54. Ewing DG, Einarson TR. Loxapine as an alternative to phenothiazines in a case of oculocutaneous skin pigmentation. *Am J Psychiatry* 1981 Dec;138(12):1631-2.
55. Falk WE, Gelenberg AJ, Wojcik JD. Amoxapine for the treatment of psychotically depressed subjects. A pilot study. *J Nerv Ment Dis* 1985 Feb;173(2):90-3.
56. Fenton M, Murphy B, Wood J, Bagnall A, Chue P, Leitner M. Loxapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001943.
57. Frendin TJ, Swainson CP. Acute renal failure secondary to non-traumatic rhabdomyolysis following amoxapine overdose. *N Z Med J* 1985 Aug 28;98(785):690-1.
58. Fruensgaard K, Wollenberg J, Hansen KM, Fensbo C, Sihm F. Loxapine versus perphenazine in psychotic patients. A double-blind, randomized, multicentre trial. *Curr Med Res Opin* 1978;5(8):601-7.
59. Fuller MA, Sajatovic M. Neurotoxicity resulting from a combination of lithium and loxapine. *J Clin Psychiatry* 1989 May;50(5):187.
60. Gallant DM, Bishop G, Steel CA, Bishop MP. Loxapine: a six-month evaluation in severely ill schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973 Apr;15(4):205-9.
61. Gammon GD, Hansen C. A case of akinesia induced by amoxapine. *Am J Psychiatry* 1984 Feb;141(2):283-4.
62. Gelenberg AJ, Cooper DS, Doller JC, Maloof F. Galactorrhea and hyperprolactinemia associated with amoxapine therapy. Report of a case. *JAMA* 1979 Oct 26;242(17):1900-1.
63. Gershon S, Hekimian LJ, Burdock EI, Kim SS. Antipsychotic properties of loxapine succinate. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970 May;12(5):280-5.
64. Giannini AJ, Price WA. Amoxapine-induced seizures: case reports. *J Clin Psychiatry* 1984 Aug;45(8):358-9.
65. Glazer WM. Does loxapine have "atypical" properties? Clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 10:42-6.
66. Greenblatt EN, Lippa AS, Osterberg AC. The neuropharmacological actions of amoxapine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978 May;233(1):107-35.
67. Guerrero-Figueroa R, Gallant DM, Downer R. Effects of dibenzoxazepine on cortical and subcortical structures of the central nervous system in the cat: prediction of the potential antipsychotic effects in man. *Curr Ther Res Clin Exp* 1968 Feb;10(2):88-100.

68. Gupta S, Racaniello AA. Neuroleptic malignant syndrome associated with amoxapine and lithium in an older adult. *Ann Clin Psychiatry* 2000 Jun;12(2):107-9.
69. Haffen E, Vandel P, Vandel S, Bonin B, Kantelip JP. Loxapine side-effects: 3 case reports of hyperleukocytosis. *Therapie* 2001 Jan-Feb;56(1):61-3.
70. Helmeste DM, Tang SW. Unusual acute effects of antidepressants and neuroleptics on 5₂-serotonergic receptors. *Life Sci* 1983 Dec 19;33(25):2527-33.
71. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995 Jan 28;310(6974):221-4.
72. Huang CC. Persistent tardive dyskinesia associated with amoxapine therapy--two case reports. *Hillside J Clin Psychiatry* 1986;8(2):209-13.
73. Hullett FJ, Levy AB. Amoxapine-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1983 Jun;140(6):820; Patterson JF. Amoxapine-induced chorea. *South Med J* 1983 Aug;76(8):1077.
74. Hunt-Fugate AK, Zander J, Lesar TS. Adverse reactions due to dopamine blockade by amoxapine. A case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 1984 Jan-Feb;4(1):35-9.
75. Ikeda M, Knapp RJ, Malatynska E, Yamamura HI. Amoxapine inhibition of GABA-stimulated chloride conductance: investigations of potential sites of activity. *Life Sci* 1989;45(20):1903-10.
76. Jaffe K, Zisook S. Galactorrhea in a patient treated with amoxapine. *J Clin Psychiatry* 1978 Nov;39(11):821.
77. Jeffries JJ, Masson J. Pancreatitis following overdose with amoxapine and procyclidine. *Can J Psychiatry* 1985 Nov;30(7):546-7.
78. Jennings AE, Levey AS, Harrington JT. Amoxapine-associated acute renal failure. *Arch Intern Med* 1983 Aug;143(8):1525-7.
79. Jensen HV, Andersen J. An open, noncomparative study of amoxapine in borderline disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989 Jan;79(1):89-93.
80. Johnson GC, Manning DE. Neuroleptic-induced catatonia: case report. *J Clin Psychiatry* 1983 Aug;44(8):310-2.
81. Jue SG, Dawson GW, Brogden RN. Amoxapine: a review of its pharmacology and efficacy in depressed states. *Drugs* 1982 Jul;24(1):1-23.
82. Kapur S, Cho R, Jones C & al: Is amoxapine an atypical antipsychotic? Positron-emission tomography investigation of its dopamine₂ and serotonin₂ occupancy. *Biol Psychiatry* 45/9: 1217-1220, 1999.
83. Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Remington GJ, Wilson AA, DaSilva J, Houle S. The D₂ receptor occupancy profile of loxapine determined using PET. *Neuropsychopharmacology* 1996 Dec;15(6):562-6.
84. Kapur S, Zipursky R, Remington G, Jones C, McKay G, Houle S. PET evidence that loxapine is an equipotent blocker of 5-HT₂ and D₂ receptors: implications for the therapeutics of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997 Nov;154(11):1525-9.
85. Kellner R, Freese ML, Feigelman BH, Venn-Watson P. A pilot study of amoxapine (CL 67,772) in depressed inpatients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1972 Aug;14(8):449-53.
86. Kinney JL, Evans RL Jr. Evaluation of amoxapine. *Clin Pharm* 1982 Sep-Oct;1(5):417-24.
87. Koval G, VanNuis C, Davis TD. Seizures associated with amoxapine. *Am J Psychiatry* 1982 Jun;139(6):845.
88. Kristjansen P, Kistrup K, Lublin H. Transient response to amoxapine in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1988 Jul;3(3):267-9.
89. Kulig K, Rumack BH, Sullivan JB Jr, Brandt H, Spyker DA, Duffy JP, Shipe JR. Amoxapine overdose. Coma and seizures without cardiotoxic effects. *JAMA* 1982 Sep 3;248(9):1092-4.
90. Kulik FA, Wilbur R. Case report of painful ejaculation as a side effect of amoxapine. *Am J Psychiatry* 1982 Feb;139(2):234-5.
91. Kunishima Y, Masumori N, Kadono M, Tsukamoto T. A case of neuroleptic malignant syndrome in a patient with hemodialysis. *Int J Urol* 2000 Feb;7(2):62-4.
92. Lapiere YD, Anderson K. Dyskinesia associated with amoxapine antidepressant therapy: a case report. *Am J Psychiatry* 1983 Apr;140(4):493-4.
93. Lehmann CR, Ereshefsky L, Saklad SR, Mings TE. Very high dose loxapine in refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1981 Sep;138(9):1212-4.
94. Lesser I. Case report of withdrawal dyskinesia associated with amoxapine. *Am J Psychiatry* 1983 Oct;140(10):1358-9.
95. Litovitz TL, Troutman WG. Amoxapine overdose. Seizures and fatalities. *JAMA* 1983 Aug 26;250(8):1069-71.
96. LUNDBECK INSTITUTE DATABASE MONOGRAPH (disponível em: www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropics/).
97. Lydiard RB, Gelenberg AJ. Amoxapine--an antidepressant with some neuroleptic properties? A review of its chemistry, animal pharmacology and toxicology, human pharmacology, and clinical efficacy. *Pharmacotherapy* 1981 Nov-Dec;1(3):163-78.
98. Madakasira S. Amoxapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *DICP* 1989 Jan;23(1):50-1, 55.
99. Mancias P, Kramer L, Butler IJ. Amoxapine overdose in a young man: a transient mitochondrial abnormality? *Pharmacotherapy* 1995 Jul-Aug;15(4):528-32.
100. Mason BJ, Kocsis JH, Frances AJ, Mann JJ. Amoxapine versus amitriptyline for continuation therapy of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990 Oct;10(5):338-43.
101. McMahon T. Dyskinesia associated with amoxapine withdrawal and use of carbamazepine and antihistamines. *Psychosomatics* 1986 Feb;27(2):145-6, 148.
102. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R et al. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia. *International Suicide Prevention Trial (InterSePT)* *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:82-91.
103. Meltzer HY, Fessler RG, Fang VS. Perlapine: relationship between stimulation of prolactin secretion and antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)* 1977 Oct 20;54(2):183-6.
104. Meltzer HY, Jayatilake K. Low-dose loxapine in the treatment of schizophrenia: is it more effective and more "atypical" than standard-dose loxapine? *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 10:47-51.
105. Merigian KS, Browning RG, Leeper KV. Successful treatment of amoxapine-induced refractory status epilepticus with propofol (diprivan). *Acad Emerg Med* 1995 Feb;2(2):128-33.
106. Midha KK, Hubbard JW, McKay G, Hawes EM, Hsia D. The role of metabolites in a bioequivalence study 1: loxapine, 7-hydroxyloxapine and 8-hydroxyloxapine. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993 Apr;31(4):177-83.
107. Miles MV, Greenwood RS, Hussey B. Diagnostic pitfalls associated with amoxapine overdose: a case report. *Am J Emerg Med* 1990 Jul;8(4):335-7.
108. Miller MT, Sleigh J, Rawlinson F, de Jongh R, Godwin Y. Amoxapine overdose: recovery after severe metabolic acidosis (pH 6.69) and status epilepticus. *Anaesth Intensive Care* 1990 May;18(2):246-8.
109. Milton GV, Jann MW. Emergency treatment of psychotic symptoms. Pharmacokinetic considerations for antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1995 Jun;28(6):494-504.
110. Mowerman S, Siris SG. Adjunctive loxapine in a clozapine-resistant cohort of schizophrenic patients. *Ann Clin Psychiatry* 1996 Dec;8(4):193-7.
111. Munger MA, Effron BA. Amoxapine cardiotoxicity. *Ann Emerg Med* 1988 Mar;17(3):274-8.

112. Nasu R, Matsuo H, Takanaga H, Ohtani H, Sawada Y. Quantitative prediction of catalepsy induced by amoxapine, cinnarizine and cyclophosphamide in mice. *Biopharm Drug Dispos* 2000 May;21(4):129-38.
113. Ota KY, Turek I, Kurland AA. Clinical trial of amoxapine (CL 67,772) with depressed patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1972 Jul;14(7):381-9.
114. Paprocki J, Barcala Peixoto MP, Andrade NM. A controlled double-blind comparison between loxapine and haloperidol in acute newly hospitalized schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1976 Apr;12(2):32-4.
115. Patterson JF. Amoxapine-induced chorea. *South Med J* 1983 Aug;76(8):1077; Lesser I. Case report of withdrawal dyskinesia associated with amoxapine. *Am J Psychiatry* 1983 Oct;140(10):1358-9.
116. Peterson CD. Seizures induced by acute loxapine overdose. *Am J Psychiatry* 1981 Aug;138(8):1089-91.
117. Pijl H, Meinders AE. Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996 May;14(5):329-42.
118. Pinkus JL. CR—a new irritant agent. *N Engl J Med* 1978 Oct 19;299(16):901-2.
119. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 10:S48-56.
120. Price WA, Giannini AJ. Withdrawal dyskinesia following amoxapine therapy. *Clin Psychiatry* 1986 Jun;47(6):329-30.
121. Pumariega AJ, Muller B, Rivers-Bulkeley NR. Acute renal failure secondary to amoxapine overdose. *JAMA* 1982 Dec 17;248(23):3141-2.
122. Rijkman A, Rieder E, Sarantakos S, Saraf K, Kane J. Is loxapine more effective than chlorpromazine in paranoid schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1984 Nov;141(11):1411-3.
123. Rivers-Bulkeley N, Hollender MH. Successful treatment of obsessive-compulsive disorder with loxapine. *Am J Psychiatry* 1982 Oct;139(10):1345-6.
124. Roberge RJ, Martin TG. Mixed fluoxetine/loxapine overdose and atrial flutter. *Ann Emerg Med* 1994 Mar;23(3):586-90.
125. Robertson AG, Berry R, Meltzer HY. Prolactin stimulating effects of amoxapine and loxapine in psychiatric patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;78(3):287-92
126. Rogol AD, Schoumacher R, Spyker DA. Generalized convulsions as the presenting sign of amoxapine intoxication. *Clin Pediatr (Phila)* 1984 Apr;23(4):235-7.
127. Sa DS, Kapur S, Lang AE. Amoxapine shows an antipsychotic effect but worsens motor function in patients with Parkinson's disease and psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2001 Jul-Aug;24(4):242-4
128. Sajatovic M, Meltzer HY. The Effect of Short-Term Electroconvulsive Treatment Plus Neuroleptics in Treatment-Resistant Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Convuls Ther* 1993;9(3):167-175.
129. Sayers AC, Burki HR, Ruch W, Asper H. Neuroleptic-induced hypersensitivity of striatal dopamine receptors in the rat as a model of tardive dyskinesias. Effects of clozapine, haloperidol, loxapine and chlorpromazine. *Psychopharmacologia* 1975;41(2):97-104.
130. Schwarcz G. Case report of inhibition of ejaculation and retrograde ejaculation as side effects of amoxapine. *Am J Psychiatry* 1982 Feb;139(2):233-4
131. Sedlacek SM, Rudolf PM, Kaehny WD. Amoxapine-associated agranulocytosis with thrombocytosis occurring early during recovery. *Am J Med* 1986 Mar;80(3):533-6.
132. Sedler MJ. Relapse on amoxapine. *J Clin Psychiatry* 1983 Feb;44(2):81-2.
133. Shen WW. Female orgasmic inhibition by amoxapine. *Am J Psychiatry* 1982 Sep;139(9):1220-1.
134. Shepard FM. Amoxapine intoxication in an infant: seizures arrested with diazepam. *South Med J* 1983 Apr;76(4):543-4.
135. Shopsin B, Pearson E, Gershon S, Collins P. A controlled double-blind comparison between loxapine succinate and chlorpromazine in acute newly hospitalized schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1972 Nov;14(11):739-48.
136. Simpson GM, Cooper TB, Lee JH, Young MA. Clinical and plasma level characteristics of intramuscular and oral loxapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1978 Mar 1;56(2):225-32.
137. Signer SF, Billings RF. Amoxapine failure—a neuroleptic property? *Can J Psychiatry* 1984 Oct;29(6):510-2.
138. Singh AN, Barlas C, Singh S, Franks P, Mishra RK. A neurochemical basis for the antipsychotic activity of loxapine: interactions with dopamine D1, D2, D4 and serotonin 5-HT2 receptor subtypes. *J Psychiatry Neurosci* 1996 Jan;21(1):29-35.
139. Sokoloff LG, Pavlakovic R. Neuroleptic-induced dysphagia. *Dysphagia* 1997 Fall;12(4):177-9.
140. Steele TE. Adverse reactions suggesting amoxapine-induced dopamine blockade. *Am J Psychiatry* 1982 Nov;139(11):1500-1.
141. Steinbook RM, Goldstein BJ, Brauzer B, Moreno SS, Jacobson AF. Loxapine: a double-blind comparison with chlorpromazine in acute schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973 Jan;15(1):1-7.
142. Sunderland T, Orsulak PJ, Cohen BM. Amoxapine and neuroleptic side effects: a case report. *Am J Psychiatry* 1983 Sep;140(9):1233-5.
143. Takeuchi H, Yokota S, Shimada S, & al: Pharmacokinetics of amoxapine and its active metabolites in healthy subjects. *Curr Ther Clin Exp* 54/3: 427-434, 1993.
144. Tam CW, Olin BR 3rd, Ruiz AE. Loxapine-associated rhabdomyolysis and acute renal failure. *Arch Intern Med* 1980 Jul;140(7):975-6.
145. Tao GK, Harada DT, Kootsikas ME, Gordon MN, Brinkman JH. Amoxapine-induced tardive dyskinesia. *Drug Intell Clin Pharm* 1985 Jul-Aug;19(7-8):548-9.
146. Tasset JJ, Pesce AJ. Amoxapine in human overdose. *J Anal Toxicol* 1984 May-Jun;8(3):124-8.
147. Taylor NE, Schwartz HI. Neuroleptic malignant syndrome following amoxapine overdose. *J Nerv Ment Dis* 1988 Apr;176(4):249-51.
148. Taylor RL, Crooks CR, Caplan YH. The determination of amoxapine in human fatal overdoses. *J Anal Toxicol* 1982 Nov-Dec;6(6):309-11.
149. Thase ME, Shostak M. Rhabdomyolysis complicating rapid intramuscular neuroleptization. *J Clin Psychopharmacol* 1984 Feb;4(1):46-8.
150. Thompson M, Dempsey W. Hyperuricemia, renal failure, and elevated creatine phosphokinase after amoxapine overdose. *Clin Pharm* 1983 Nov-Dec;2(6):579-81.
151. Thornton JE, Stahl SM. Case report of tardive dyskinesia and parkinsonism associated with amoxapine therapy. *Am J Psychiatry* 1984 May;141(5):704-5.
152. Tollefson G, Lesar T. Nonketotic hyperglycemia associated with loxapine and amoxapine: case report. *J Clin Psychiatry* 1983 Sep;44(9):347-8.
153. Tuason VB. A comparison of parenteral loxapine and haloperidol in hostile and aggressive acutely schizophrenic patients. *Clin Psychiatry* 1986 Mar;47(3):126-9.
154. Tuason VB, Escobar JJ, Garvey M, Schiele B. Loxapine versus chlorpromazine in paranoid schizophrenia: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1984 Apr;45(4):158-63.
155. van der Velde CD, Kiltie H. Effectiveness of loxapine succinate in acute schizophrenia: a comparative study with thiothixene. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975 Jan;17(1):1-12.
156. Vasiliades J, Sahawneh TM, Owens C. Determination of therapeutic and toxic concentrations of doxepin and loxapine

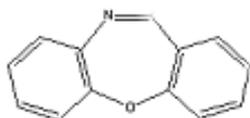
- using gas-liquid chromatography with a nitrogen-sensitive detector, and gas chromatography-mass spectrometry of loxapine. *J Chromatogr* 1979 Dec 1;164(4):457-70.
157. Versiani M, Bueno J, Mundim F. A double-blind comparison between loxapine and chlordiazepoxide in the treatment of anxiety [proceedings]. *Psychopharmacol Bull* 1977 Apr;13(2):22-4.
158. Versiani M, Bueno JR, Mundim FD, da Silva JA, Rocha AV. A double-blind comparison between loxapine and chlordiazepoxide in the treatment of neurotic anxiety. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976 Nov;20(5):701-15.
159. Versiani M, da Silva JA, Mundim FD. Loxapine versus thioridazine in the treatment of organic psychosis. *J Int Med Res* 1980;8(1):22-30.
160. Vianna Filho U, Versiani Caldeira V, Romildo Bueno J. The efficacy and safety of loxapine succinate in the treatment of schizophrenia: a comparative study with thiothixene. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975 Sep;18(3):476-90.
161. Vieweg WV, Yazel JJ, Ballenger JC. Tricyclic antidepressant use in a patient with bundle branch blocks and ventricular ectopy. *J Clin Psychiatry* 1984 Aug;45(8):353-5.
162. Wadenberg MG, Sills TL, Fletcher PJ, Kapur S. Antipsychoticlike effects of amoxapine, without catalepsy, using the prepulse inhibition of the acoustic startle reflex test in rats. *Biol Psychiatry* 2000 Apr 1;47(7):670-6.
163. Wander TJ, Nelson A, Okazaki H, Richelson E. Antagonism by antidepressants of serotonin 5₁ and 5₂ receptors of normal human brain in vitro. *Eur J Pharmacol* 1986 Dec 16;132(2-3):115-21.
164. Wedin GP, Oderda GM, Klein-Schwartz W, Gorman RL. Relative toxicity of cyclic antidepressants. *Ann Emerg Med* 1986 Jul;15(7):797-804.
165. Weller RA, McKnelly WV Jr. Case report of withdrawal dyskinesia associated with amoxapine. *Am J Psychiatry* 1983 Nov;140(11):1515-6.
166. Winek CL, Wahba WW, Rozin L. Amoxapine fatalities: three case studies. *Forensic Sci Int* 1984 Sep;26(1):33-8.
167. Zavodnick S. Atrial flutter with amoxapine: a case report. *Am J Psychiatry* 1981 Nov;138(11):1503-4.
168. Zetin M, Aden G, Moldawsky R. Tolerance to amoxapine antidepressant effects. *Clin Ther* 1983;5(6):638-43.
169. Zisook S, Click MA Jr. Evaluations of loxapine succinate in the ambulatory treatment of acute schizophrenic episodes. *Int Pharmacopsychiatry* 1980;15(6):365-78.

VIII. Dibenzoxepinas



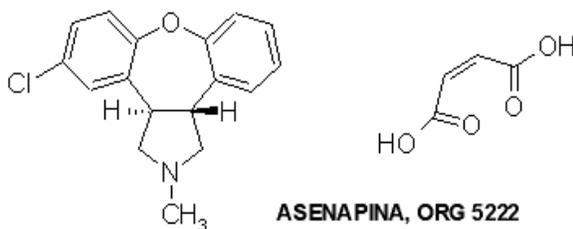
grupamento dibenzoxepínico (átomo de oxigênio) ao invés de dibenzozapepínico (átomos de oxigênio e nitrogênio).

DIBENZOZAPEPINA



ASENAPINA

(ASENAPIN, ASENAFINE, ORG 5222)



(3*a*RS,12*b*RS)-5-cloro-2-metil-2,3,3*a*,12*b*-tetraidro-1*H*-dibenz(2,3:6,7)oxepino(4,5-*c*)pirrol (2*Z*)-2-butenodioato (1:1) ou: 1*H*-Dibenz(2,3:6,7)oxepino(4,5-*c*)pirrol, 5-cloro-2,3,3*a*,12*b*-tetraidro-2-metil, (3*a*R,12*b*R)-rel-, (2*Z*)-2-butenodioato (1:1) ou: *trans*-5-Cloro-2,3,3*a*,12*b*-tetraidro-2-metil-1*H*-dibenz(2,3:6,7)oxepino(4,5-*c*)pirrol maleato ou: *trans*-5-cloro-2-metil-2,3,3*a*,12*b*-tetraidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrolidino (maleato) ou: (ORG 5222). (CAS RN 85650-56-2) FM: C₁₇H₁₆Cl-N-O.C₄H₄O₄

Introduzido no início do ano de 1990 como um novo antagonista tetracíclico dopamino/serotoninérgico com seletividade mesolímbica, por pesquisadores da divisão farmacêutica da *Organon International*, Holanda, e da *Escola de Farmácia da Universidade de Bradford* em *West Yorkshire*, no Reino Unido (06, 13, 15). Mostra perfil de antipsicótico atípico (baixa propensão a

cataplexia nos animais (17) e efeitos motores extrapiramidais em humanos, sem elevação intensa ou duradoura da prolactina no plasma) com adicionais propriedades ansiolíticas. A atividade antissertoninérgica 5HT_{2A} mostrava-se dominante sobre a antidopaminérgica D₂ como se verifica em outros atípicos confirmados ou potenciais (clozapina, fluperlapina, risperidona, setoperona) (18, 21, 22, 28) e os testes paradigmáticos com animais confirmavam o perfil de atípico (10).

Estruturalmente o anel benzozapepínico sofre modificação pela fusão a um grupamento pirrol.

Foi inicialmente cadastrado no banco de dados *ChemidPlus* como um potencial ansiolítico, mas passou em seguida, a figurar como antipsicótico com propriedades de bloqueio histaminérgico H₁ e *alfa*₁ e γ -adrenérgico adicionais (09). Teria demonstrado adicionais propriedades de antagonismo dopaminérgico D₁, com ausência de afinidade colinérgica muscarínica (14), mas com afinidade importante por receptores serotoninérgicos do tipo 5HT_{2C} (25) além de 5HT_{1A}, 5HT₆, 5HT₇, D₃ e D₄.

Em seu relatório anual de 2001 a *Akzo/Nobel* previa o lançamento do medicamento para o ano de 2005 (01) e no final de 2002 confirmava-se o início dos ensaios clínicos Fase III (02), mas não ainda não houve divulgação dos possíveis nomes de marca. Há notícias de que seu desenvolvimento estaria enfrentando desafios impostos por possível margem terapêutica estreita (20, 29, 32) além de resposta clínica insatisfatória em alguns pacientes (24). Trabalhando com doses sublinguais individuais de 100 microgramas, pesquisadores escandinavos do *Instituto Karolinska* teriam constatado taxas de ocupação muito baixas dos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos centrais (04), mas seus achados estão em desacordo com os resultados dos estudos de neuroimagem com radioisótopos conduzidos pelos investigadores norte-americanos *Richelson & Souder*, da *Mayo Clinic, Jacksonville, Florida* (26) assim como com os resultados de estudos *in vitro* conduzidos por pesquisadores da *Divisão de Neurobiologia II* do *Centro de Pesquisas Pierre Fabre*, na França, que confirmaram fortes afinidades pelos receptores D₂, 5HT_{2A} e 5HT_{2C} (12).

Administrado em aplicação sublingual e na apresentação maleato de asenapina, as principais vias do metabolismo envolvem desmetilação e oxidação, com formação dos correspondentes metabólitos desmetil e *N*-óxido, e secundariamente, por glucuronidação com

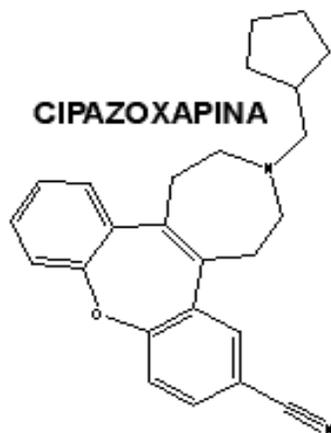
formação do *carbamato-glucuronídeo* excretado pela bile (31).

A patente do *ORG-52222* está em poder da *Akzo/Organon* holandesa.

Não disponível comercialmente.

CIPAZOXAPINA

(*CIPAZOXAPIN, CIPAZOXAPINE, SAVOXAPINE*)



3-(Ciclopentilmetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-dibenz(2,3:6,7)oxepino(4,5-d)azepina-7-carbonitrila ou:
(*CGP 19.486 A*)
(*CAS RN 79262-46-7*)
FM: C₂₅H₂₆N₂O
DD: 0.5 a 10 mg. (20)

Trata-se de composto tetracíclico introduzido pela *Ciba-Geigy* no final da década de 80 como um novo antagonista dopaminérgico central (07).

Demonstra um padrão de ocupação de receptores centrais semelhante ao da espiperona, mas teria seletividade para os receptores dopaminérgicos hipocámpais antecipando perfil atípico com risco de extrapirramidalismo moderado (05). A duração da ligação, no entanto, é prolongada (levando 6 dias para desaparecer) com taxas de ocupação estriatal alcançando picos de até 75% em 20 a 29 h com doses repetidas (19) e a suposta seletividade límbica do composto, ao menos em doses baixas, não pode ser confirmada por estudos de neuroimagem com mapeamento do metabolismo cerebral da [¹⁴C]-2-desóxiglicose (08).

Em função da grande duração de ação, foram iniciados estudos para obtenção de formulação injetável com liberação controlada,

utilizando emulsão de nanopartículas do princípio ativo (03).

Ensaio piloto aberto com 18 esquizofrênicos e doses de 0,5 a 10mg/dia, conduzido por pesquisadores do *Departamento de Psiquiatria da Universidade Técnica de Munique*, em 1989, revelou eficácia com boa tolerabilidade em 10 pacientes embora com registro de extrapirramidalismo leve a moderado, principalmente parkinsonismo em grande parte deles (23). Resultados de extrapirramidalismo ainda mais marcante, questionando o perfil atípico, foram constatados por *Wetzel* e colaboradores, em 1991, em ensaio aberto com 12 pacientes esquizofrênicos ou esquizofreniformes hospitalizados, quando utilizou doses maiores, de até 20mg/d (33). Mostra potência antipsicótica bem maior com duração de ação bem mais prolongada que a clorpromazina embora seus efeitos sedativos se mostrem pouco acentuados (16).

No único ensaio duplo-cego, randomizado, recentemente publicado, comparativo com haloperidol, o perfil de atípico parece ter sido descartado, pelo menos com relação à tolerabilidade extrapirramidal, mas os autores não afastam a possibilidade de seus resultados deverem-se à estratégia de doses repetidas crescentes adotadas deixando aberta a possibilidade de que talvez, com o emprego de doses fixas e menores, os resultados possam ser diferentes (30).

Não disponível comercialmente.

MAROXEPINA

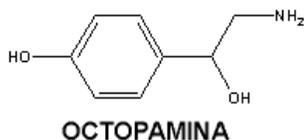
(*MAROXEPIN, MAROXEPINE*)



2,3,4,5-Tetraidro-3-metil-1H-dibenz(2,3:6,7)oxepino(4,5-d)azepina.
(*CAS RN 65509-24-2*).

Trata-se de uma substância introduzida no início da década de 90, ainda muito pouco estudada e sem classificação terapêutica definida, mas que teria mostrado um perfil farmacodinâmico misto, aproximando-se mais em seus efeitos, ao padrão de um antipsicótico fortemente sedativo, do de um potencial antidepressivo, conforme resultados de estudo duplo-cego, randomizado, comparativo com imipramina, clorpromazina e placebo, através do mapeamento eletroencefalográfico de 15 voluntários sadios (16).

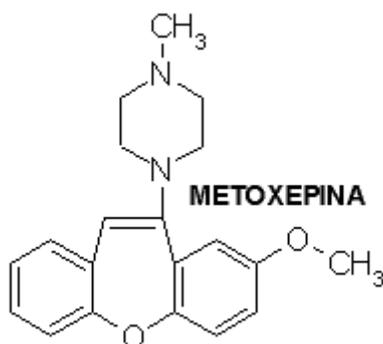
Também se confirma forte afinidade, com propriedades de antagonismo, pelos receptores de octopamina, principal neurotransmissor catecolaminérgico de insetos e outros animais invertebrados, com papel equivalente à noradrenalina e dopamina nos primatas (27).



Não disponível comercialmente.

METOXEPINA

(METOSSEPINA, METOXEPIN, METOXEPINE)



1-(8-Metoxidibenz(b,f)oxepin-10-il)-4-metilpiperazina ou:

1-(8-Metoxidibenz(b,f)oxepin-10-il)-4-metilpiperazina ou:

N-(8-Metóxi-dibenzo(b,f)oxepin-10-il)-N'-metilpiperazina, maleato ou:

Piperazina, 1-(8-metoxidibenz(b,f)oxepin-10-il)-4-metil- ou:

(RMI 61144) (RMI 61,144).

(CAS RN 22013-23-6, base; 56958-57-7, maleato)

FM: C₂₀H₂₂N₂O₂

Situa-se em posição intermediária entre o RMI 61140 e o RMI 61280 dentro da mesma série

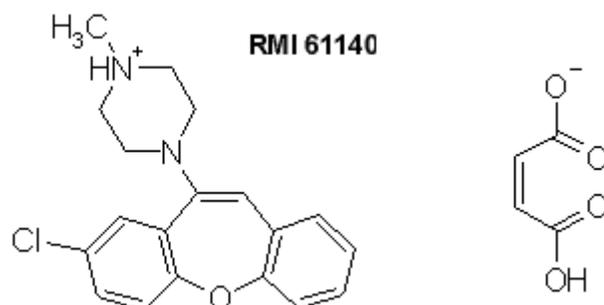
de derivados dibenzoxepínicos desenvolvida nos meados da década de 70 pelos consórcios farmacêuticos *Richardson-Merrel* na Itália e *Merrel-Dow* nos Estados Unidos como novos neurolépticos (11). É o derivado metóxi desta série.

Embora tenha iniciado desenvolvimento clínico-farmacêutico na forma do sal maleato, não consta ter passado por ensaios clínicos sistemáticos.

Figura no *ChemidPlus* como agente antipsicótico (09) mas não goza de registro no banco de dados do *Instituto Lundbeck* e há muito poucas referências na literatura.

Não disponível comercialmente.

RMI 61140



Piperazina, 1-(8-cloro-10-dibenzo(b,f)oxepinil)-4-metil-, maleato ou:

N-(8-Cloro-dibenzo(b,f)oxepin-10-il)-N'-metilpiperazina maleato ou:

Piperazina, 1-(8-clorodibenz(b,f)oxepin-10-il)-4-metil-, (Z)-2-butenedioato (1:1) (9Cl) ou:

Piperazine, 1-(8-chlorodibenz(b,f)oxepin-10-yl)-4-methyl-, maleate (1:1) ou:

(RMI-61140) (Rmi 61,140)

(CAS RNs 24140-98-5; 56958-41-9)

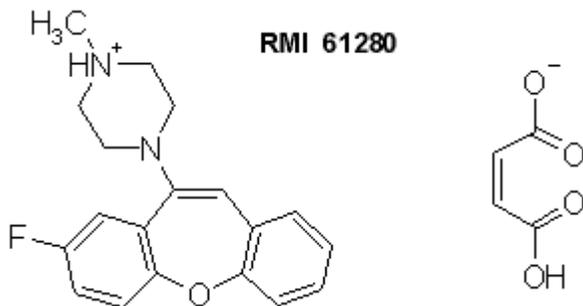
FM: C₁₉H₁₉Cl-N₂-O.C₄H₄O₄

É um dos primeiros derivados da série de dibenzoxepinas desenvolvida pelos investigadores do consórcio farmacêutico *Richardson-Merrel* da Itália. São substâncias muito pouco conhecidas e sobre as quais há pouquíssimas menções na literatura especializada.

O RMI 61140 figura no bando de dados do *ChemidPlus* como antipsicótico (09) mas não existem publicações com ensaios laboratoriais e tampouco notícias sobre desenvolvimento clínico.

Não disponível comercialmente.

RMI 61280



Dibenz(b,f)oxepina, 8-fluoro-10-(1-metil-4-piperazinil)-, maleato ou:
N-(8-Fluoro-dibenzo(b,f)oxepin-10-il)-N'-metilpiperazino maleato ou:
Piperazino, 1-(8-fluorodibenzo(b,f)oxepin-10-il)-4-metil-, (Z)-2-butenedioato (1:1) (9CI) ou:
Piperazina, 1-(8-fluoro-10-dibenzo(b,f)oxepinil)-4-metil-, maleato ou:
(RMI-61.280)
(CAS RNs 56958-64-6, base; 57342-05-9, maleato)
FM: C₁₉-H₁₉-F-N₂-O.C₄-H₄-O₄

Outra dibenzoxepina da mesma série do RMI 61140. É o análogo fluorado deste composto.

Figura como antagonista dopaminérgico mas também sem notícias de aproveitamento como medicamento antipsicótico.

Não disponível comercialmente.

Referências Bibliográficas (Dibenzoxepinas)

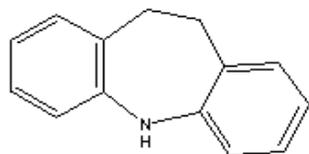
01. AKZO NOBEL ANNUAL REPORT 2001 (disponível em: http://www.akzonobel.com/annualreport2001/bus_act/pharma.asp).
02. AKZO NOBEL NEWS 2002 (disponível em: http://www.organon.com/news/2002_11_06_akzo_nobels_pharma_proactive_on_growth.asp).
03. Allemann E, Leroux JC, Gurny R, Doelker E. In vitro extended-release properties of drug-loaded poly(DL-lactic acid) nanoparticles produced by a salting-out procedure. *Pharm Res* 1993 Dec;10(12):1732-7.
04. Andree B, Halldin C, Vrijmoed-de Vries M, Farde L. Central 5-HT_{2A} and D₂ dopamine receptor occupancy after sublingual administration of ORG 5222 in healthy men. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Jun;131(4):339-45.
05. Bischoff S, Christen P, Vassout A. Blockade of hippocampal dopamine (DA) receptors: a tool for

- antipsychotics with low extrapyramidal side effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12(4):455-67.
06. Broekkamp CL, De Graaf JS, van Delft AM. Behavioural pharmacology of trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino-[4,5-c]pyrrolidine maleate, a compound interacting with dopaminergic and serotonergic receptors. *Arzneimittelforschung* 1990 May;40(5):544-9.
 07. Butler B, Bech P. Neuroleptic profile of ciprozapine (Savoxepine), a new tetracyclic dopamine antagonist: clinical validation of the hippocampus versus striatum ratio model of dopamine receptors in animals. A preliminary report. *Pharmacopsychiatry* 1987 May;20(3):122-6.
 08. Cascella NG, Tarazi FI, Shirakawa O, Tamminga CA. Savoxepine fails to selectively influence glucose metabolism in the rat limbic system. *Psychopharmacology (Berl)* 1994 Mar;114(2):275-80.
 09. CHEMIDPLUS DATABASE (disponível em: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
 10. Cools AR, Prinssen EP, Ellenbroek BA. The olfactory tubercle as a site of action of neuroleptics with an atypical profile in the paw test: effect of risperidone, prothipendyl, ORG 5222, sertindole and olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Jun;119(4):428-39.
 11. Coscia L, Causa P, Giuliani E, Nunziata A. Pharmacological properties of new neuroleptic compounds. *Arzneimittelforschung*. 1975 Sep;25(9):1436-42.
 12. Cosi C, Koek W. Agonist, antagonist, and inverse agonist properties of antipsychotics at human recombinant 5-HT_{1A} receptors expressed in HeLa cells. *Eur J Pharmacol* 2001 Dec 14;433(1):55-62.
 13. Costall B, Domeney AM, Kelly ME, Naylor RJ, Tomkins DM. Actions of ORG 5222 as a novel psychotropic agent. *Pharmacol Biochem Behav* 1990 Mar;35(3):607-15.
 14. De Boer T, Tonnaer JA, De Vos CJ, Van Delft AM. Neurochemical studies with the potential antipsychotic compound trans-5-Chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolidine maleate. *Arzneimittelforschung* 1990 May;40(5):550-4.
 15. Funke CW, Hindriks H, Sam AP. Physico-chemical properties and stability of trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolidine maleate. *Arzneimittelforschung* 1990 May;40(5):536-9.
 16. Herrmann WM, Scharer E, Delini-Stula A. Predictive value of pharmaco-electroencephalography in early human-pharmacological evaluations of psychoactive drugs. First example: savoxepine. *Pharmacopsychiatry* 1991 Nov;24(6):196-205.
 17. Hoffman DC, Donovan H. Catalepsy as a rodent model for detecting antipsychotic drugs with extrapyramidal side effect liability. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Jul;120(2):128-33.
 18. Ishikane T, Kusumi I, Matsubara R, Matsubara S, Koyama T. Effects of serotonergic agents on the up-regulation of dopamine D₂ receptors induced by haloperidol in rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1997 Feb 26;321(2):163-9.
 19. Leenders KL, Antonini A, Thomann R, Locher JT, Maitre L, Gerebtzoff A, Beer HF, Ametamey S, Weinreich R, Gut A, et al. Savoxepine: striatal dopamine-D₂ receptor occupancy in human volunteers measured using positron emission tomography (PET). *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44(2):135-40.
 20. LUNDBECK INSTITUTE DATABASE (disponível em: www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropics/).
 21. Matsubara R. A study on the pharmacological properties of atypical antipsychotic drugs: in vivo dopamine and serotonin receptor occupancy by atypical antipsychotic drugs in the rat brain. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1993 Jul;68(4):570-82.
 22. Matsubara S, Matsubara R, Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Dopamine D₁, D₂ and serotonin₂ receptor

- occupation by typical and atypical antipsychotic drugs in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 May;265(2):498-508.
23. Moller HJ, Kissling W, Dietzfelbinger T, Stoll KD, Wendt G. Efficacy and tolerability of a new antipsychotic compound (savoxepine): results of a pilot-study. *Pharmacopsychiatry* 1989 Jan;22(1):38-41.
24. Murasaki M. Recent progress in development of psychotropic drugs (2)—antipsychotics. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 1995 Jun;15(3):191-210.
25. Prinssen EP, Koek W, Kleven MS. The effects of antipsychotics with 5-HT(2C) receptor affinity in behavioral assays selective for 5-HT(2C) receptor antagonist properties of compounds. *Eur J Pharmacol* 2000 Jan 24;388(1):57-67.
26. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000 Nov 24;68(1):29-39.
27. Roeder T, Nathanson JA. Characterization of insect neuronal octopamine receptors (OA3 receptors). *Neurochem Res* 1993 Aug;18(8):921-5.
28. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 Mar;124(1-2):57-73.
29. Sitsen JMA, Vrijmoed -de Vries MC: ORG 5222- Preliminary clinical results. *Novel Antipsychotic Drugs: 15-18, 1992*. Raven Press Ltd NY.
30. Volz HP, Moller HJ, Gerebtzoff A, Bischoff S. Savoxepine versus haloperidol. Reasons for a failed controlled clinical trial in patients with an acute episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002 Apr;252(2):76-80.
31. von dem Willenberg HM, Delbressine LP, Kaspersen FM, Wagenaars GN, Jacobs PL. Biotransformation of trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1-H-dibenz[2,3:6,7]oxepin o [4,5-c]pyrrolidine maleate in rats. *Arzneimittelforschung* 1990 May;40(5):540-4.
32. Vrijmoed de Vries MC: A European placebo-controlled, dose-finding study in schizophrenic patients with a potentially antipsychotic drug (ORG 5222). *Eur Psychiatry* 9 (suppl. 1): 156 S, 1994.
33. Wetzel H, Wiedemann K, Holsboer F, Benkert O. Savoxepine: invalidation of an "atypical" neuroleptic response pattern predicted by animal models in an open clinical trial with schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;103(2):280-3.

IX. Dibenzazepinas

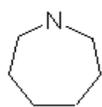
Este subgrupo reúne compostos nos quais o anel tricíclico heterocíclico possui apenas um átomo de nitrogênio, conservando o grupo azepano ou *metil-azepano* central



IMINODIBENZIL OU 5H-DIBENZ(b,f)AZEPINA, 10,11-DIIDRO

(carpipramina, clocapramina, eresepina, mosapramina) ou ainda um grupo

3,4,5,6-tetraidro-2H-azepino, sem a presença de um segundo átomo de nitrogênio (caso da fluperlapina e perlapina).

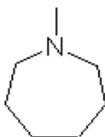


AZEPANO

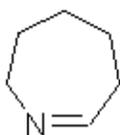
nitrogênio, dá lugar ao grupo central binitrogenado *2,3,6,7-tetraidro-1H-*

(1,4)diazepina, compartilhado por dibenzodiazepinas (clozapina) e tienobenzodiazepinas

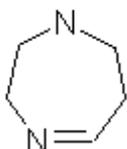
(olanzapina). Quando o segundo átomo é oxigênio, forma-se o grupo *2,3,6,7-tetraidro-(1,4)oxazepina* próprio das dibenzoxazepinas (amoxapina, loxapina) e finalmente, sendo enxofre, o anel central *2,3,6,7-tetraidro-(1,4)tiazepina* característico das dibenzotiazepinas (metiapina, quetiapina).



1-METIL-AZEPANO



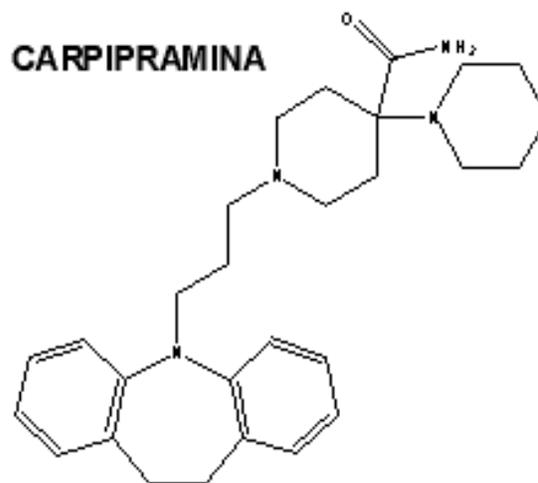
3,4,5,6-TETRAIDRO-2H-AZEPINA



2,3,6,7-TETRAIDRO-1H-(1,4)DIAZEPINA

CARPIPRAMINA

(CARPIPRAMINE, CARBADIPIMIDINE)



5-(3-(4-Piperidino-4-carbamoil-piperidino)propil)-10,11-diidro-5(H)-dibenz(b,f)azepina ou:
5H-Dibenz(b,f)azepina, 10,11-diidro-5-(3-(4-piperidino-4-carbamoilpiperidino)propil)- ou:
1-[3-(10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-il)-propil]-4-piperidino-piperidina-4-carboxamida

diidrodato ou:

(PZ-1511), (RP 21679), (Bay b 4343).

(CAS RNs: 5942-95-0, base; 7075-03-8, dicloridrato)

FM: $C_{28}H_{38}N_4O$

DD: 50 a 300 mg (47); 75 a 225 mg (82); 50 a 400 mg (12); 400 a 800 mg (03)

Introduzida no final da década de 60 no Japão, como potencial antipsicótico (57) associa a subestrutura benzazepínica com uma subestrutura carboxamídica presente nas butirofenonas.

Um dos primeiros ensaios clínicos foi um estudo duplo-cego, comparativo com a pimozida (40). Foi a seguir introduzida na Europa, na hoje República Checa e outros países do antigo bloco soviético, nos quais recebeu o nome-fantasia de DEFEKTON[®] (64).

Nos primeiros ensaios na Alemanha mostrou padrão de antipsicótico semi-atípico, embora com rápida ação sobre sintomas produtivos dos esquizofrênicos agudos, como as alucinações, com baixo potencial para efeitos extrapiramidais e sedação e apenas moderados efeitos anticolinérgicos (03). No estudo “double-blind, cross-over”, de Eckmann com esquizofrênicos crônicos mostrar-se-ia

significativamente superior ao placebo, sem distinção entre sintomas positivos e negativos (16). *Woggon & Angst*, todavia, preferiram classificar a carpipramina como um “antidepressivo com propriedades antipsicóticas” ao encontrar boa resposta em 37 de um total de 60 pacientes deprimidos (a maioria com *Depressão (“endógena”) com Sintomas Psicóticos* e alguns poucos casos de esquizoafetivos e esquizofrênicos com depressão secundária) resultados semelhantes aos da doxepina usada como comparação, na extensão duplo-cega do estudo inicial aberto com 46 pacientes (88). Já *Deniker* e colaboradores viram um perfil ativador da substância que a tornava especialmente útil em pacientes hebefrênicos e com depressão secundária mais do que paranóides. Pela marcada ação ativadora, pouco sedativa e sem efeitos extrapiramidais, eles preferiram adotar uma classificação especial para a nova substância, intermediária entre as classes dos antidepressivos e dos antipsicóticos (12, 13, 14).

Tudo isto nos faz lembrar a similaridade estrutural entre antidepressivos tricíclicos e os antipsicóticos benzazepínicos, a velha discussão sobre a verdadeira classificação da amoxepina, além da confirmação da especial utilidade da clozapina e outros atípicos de segunda geração sobre sintomas depressivos secundários dos esquizofrênicos, depressões psicóticas, bem como sua ação eficaz como coadjuvantes aos estabilizadores do humor no *Transtorno Bipolar refratário*.

Também foi ensaiada em crianças e adolescentes na França, aparentemente com bons resultados (83), mas deve ser lembrado que, atualmente, recomenda-se um especial cuidado no emprego prolongado de antipsicóticos, especialmente os típicos, nesta faixa etária pelo desconhecimento que ainda se têm da extensão dos riscos sobre o crescimento corporal e diferenciação sexual secundária, entre outros possíveis efeitos neuromotores e neurocognitivos desconhecidos, a longo prazo.

Foi ainda adicionalmente proposta, pelos clínicos franceses, para manejo dos sintomas da abstinência (inclusive depressivos) nos dependentes de opiáceos, para os quais teria demonstrado uma razoável eficácia com tolerabilidade muito boa (04).

Mas apesar de um recrudescimento dos sintomas produtivos não ter sido verificado por *Deniker* e colaboradores em seus ensaios, apesar das ações antidepressivas, este foi um fator limitante da utilidade da carpipramina no tratamento do “*defeito*” (sintomas residuais,

essencialmente negativos) esquizofrênico por parte de *Lange* e colaboradores, na Alemanha (44).

Já foi relacionada à taquicardia ventricular que remitiu espontaneamente em 6 horas, num caso de superdosagem com 2.4 g de carpipramina, que havia mostrado-se refratária à infusão de solução de lactato de sódio, recurso terapêutico eficaz na taquicardia induzida nas superdosagens de antidepressivos tricíclicos (65). Contudo, há um caso de êxito letal com concentrações de 2mg/L em associação com ingestão de álcool (105mg/dL) (25).

Quanto a sua farmacocinética, mostra-se bem absorvida por via oral sendo eliminada por via renal e fecal, após ser extensamente metabolizada no fígado, dando lugar a cerca de 25 metabólitos diferentes, por 3 vias metabólicas principais: hidroxilação do anel *iminodibenzílico*, hidroxilação do grupo *piperidil* terminal na cadeia lateral *2-piperidinol* e pela desidrogenação do grupo *2-piperidonol* (05).

Dos três antipsicóticos iminodibenzílicos (carpipramina, clocapramina e mosapramina) é o que apresenta menor afinidade por D_2 , mas teria afinidades potentes para os receptores serotoninérgicos $5Ht_2$ e $5HT_3$ (47, 66), e do mesmo modo que a clocapramina, por receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos cerebrais (27, 74).

Comporta-se *in vitro* e *in vivo* em roedores como um inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina (10) o que confirmaria seu perfil ativador na clínica, útil no tratamento e reabilitação de pacientes esquizofrênicos pseudo-psicopáticos com evolução insidiosa, conforme a experiência dos psiquiatras soviéticos *Niss & Shibakova* (61).

Costuma determinar ganho de peso a longo prazo (47).

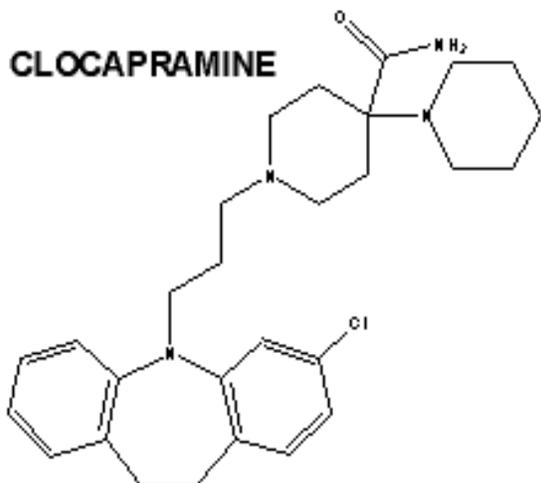
Não disponível no Brasil.

No Exterior:

DEFEKTON® (Japão) (*Yoshitomi*) (países da antiga União Soviética).

PRAZINIL® (França) (Itália) (*Pierre Fabre*) – comp 50mg.

CLOCAPRAMINA
(3-CHLOROCARPIPRAMINE,
CLOROCARPIPRAMINE, CCP,
CLOCAPRAMIN, CLOCAPRAMINE)



1'-(3-(3-Cloro-10,11-diidro-5H-dibenz(b,f)azepin-5-il)propil)(1,4'-bipiperidino)-4'-carboxamida
ou:

3-Cloro-5-(3-(4-piperidino-4-carbamoilpiperidino)propil)-10,11-diidro-5H-dibenz(b,f)azepina dicloridrato monoidratado ou:

3-cloro-5-[3-(4-carbamoil-4-piperidino piperidino) propil]-10, 11-diidro-5H-dibenzo[b, f]azepina ou:

(Y 4153).

(CAS RNs 47739-98-0, base; 28058-62-0, dicloridrato; 65016-29-7, dicloridrato monoidratado)

FM: C₂₈H₃₇Cl-N₄-O

DD: 30 a 150mg (82); 30 a 100mg (47)

É o derivado clorado da carpipramina e, como ela, um antipsicótico *iminodibenzílico/butiروفenônico (carboxamídico)* misto. Distingue-se por efeitos sedativos mais marcantes, estando registrada no bancos de dados *ChemidPlus* como tranqüilizante (09).

Foi introduzida no início da década de 70 (56) pelos mesmos pesquisadores japoneses e vista como sucessora da carpipramina, embora sem atividade antidepressiva marcante, mas com ação de bloqueio *D₂* mais intensa (42). Mais tarde confirmaria também, fortes afinidades pelos receptores *alfa₂* e *alfa₁*-adrenérgicos cerebrais, especialmente os primeiros (maior do que a da clorpromazina) (74, 84). Com relação a sua razão de bloqueio *5Ht₂/D₂*, em estudo de neuroimagem com radioisótopos, comportou-se como um antipsicótico semi-atípico, situando-se em posição

intermediária, ao lado da zotepina, com relação a haloperidol e a pimozida, como típicos, e clozapina e tiospirona como atípicos (79). Foi, contudo, superado pela risperidona em termos de atipicidade definida segundo o mesmo critério, de acordo com estudo conduzido pelo grupo de *Paul Janssen* (71).

Possui $\frac{1}{2}$ vida plasmática de 5h, após sofrer metabolismo de primeira passagem, no próprio intestino, formando parcialmente por oxidação o composto *Y-516* ou mosapramina (3-cloro-5-[3-(2-oxo-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-octaidroimidazo [1,2-a] piridina-3-espiro-4'-piperidino) propil]-10, 11-diidro-5H-dibenzo[b, f]azepina) (36).

Estudo multicêntrico, comparativo, duplo-cego, serviu para marcar o lançamento da timiperona (então uma nova butiروفenona) por investigadores japoneses no início dos anos 80. Este estudo, envolvendo 2 grupos paralelos com 44 esquizofrênicos cada, constatou eficácia equivalente para as duas substâncias, com tendência maior, estatisticamente significativa, no desencadeamento de discinesias, constipação, náuseas e insônia, por parte da clocapramina (58).

Um outro ensaio de desenho “*cross-over*”, comparativo com haloperidol em esquizofrênicos crônicos, com longo prazo (28 semanas) não revelaria diferenças entre as duas substâncias em termos de eficácia, mas registrou melhor tolerabilidade (frequência dos efeitos adversos) para a clocapramina (90).

Estudo comparativo com a sulpirida, não duplo-cego, envolvendo 52 esquizofrênicos crônicos por 8 semanas, voltou a mostrar ausência de diferenças estatisticamente significativas em eficácia, porém com frequência maior de efeitos adversos por parte da clocapramina (91).

Pouco se sabe sobre sua toxicidade em altas doses em seres humanos, mas há um relato pelo menos, de êxito letal em intoxicação com fins suicidas com múltiplas drogas no Japão (clorpromazina=0.61; prometazina=1.23; clotiazepam=0.09mcg/mL) em que clocapramina estava presente em concentrações de 0.39mcg/mL (38).

Disponível comercialmente apenas no Japão:

CLOFEKTON® (*Yoshitomi*) – comp 10 e 25mg. (como base, pela *Sumika Fine Chemicals Co., Ltd*)

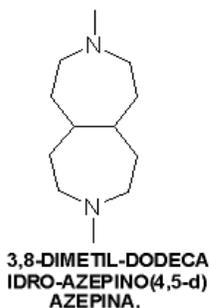
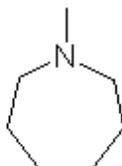
ERESEPINA

(ERESEPIN, ERESEPINE, ERIZEPINE)



1, 2, 3, 4, 5, 10-hexaidro-3, 10-dimetilazepino[4, 5-d]dibenz[b, f]azepina ou:
(CGP 15.564B)
(CAS RN 96645-87-3)
FM: C₂₀H₂₂N₂

O grupo central 1-metil-azepano funde-se a outro, formando agora um grupo 3,8-Dimetil-dodecaidro-azepino(4,5-d)azepina que, com os dois benzenos laterais, forma a estrutura 3,10-Dimetil-1,2,3,4,5,5a,10,14b-octaidro-3,10-diaza-dibenzo(a,d)heptaleno ou 1, 2, 3, 4, 5, 10-hexaidro-3, 10-dimetilazepino[4, 5-d]dibenz[b, f]azepina ou erizepina ou ainda eresequina.



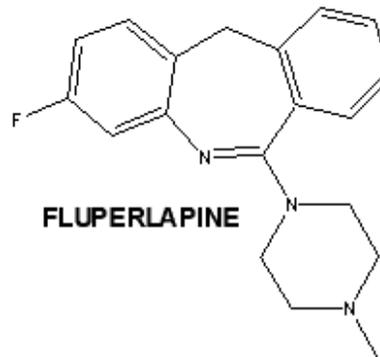
Introduzida na segunda metade da década de 80, a substância teria mostrado, de acordo com ensaios farmacodinâmicos laboratoriais, marcados efeitos antidopaminérgicos (06, 86) com perfil de um antipsicótico atípico pela baixa propensão a efeitos extrapiramidais. Contudo, não há maiores informações sobre seu possível desenvolvimento farmacêutico, nesta ou em outras indicações, nos bancos de dados ou na literatura especializada.

Sua patente pertence à *Ciba Geigy* (47).

Não disponível comercialmente.

FLUPERLAPINA

(FLUPERLAPIN, FLUPERLAPINE)

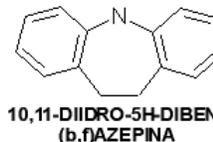


3-Fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil) morfantridina ou:
3-Fluor-6-(4-Metil-1-piperazinil)-11H-dibenz(b,e)azepina ou:
(NB 106-689)
(CAS RN 67121-76-0)
FM: C₁₉H₂₀F-N₃
DD: 300 a 800mg (47)

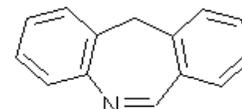
Aqui a subestrutura dibenzazepínica sofre modificação com o grupo azepano central transformando-se num grupamento 3,4,5,6-tetraidro-2H-azepina pela mudança de posição do átomo de nitrogênio com formação de dupla ligação. A cadeia lateral (piperidínica) também muda de posição e agora vincula-se ao átomo de carbono do anel central em dupla ligação com o nitrogênio. A diferença entre a fluperlapina e a perlapina consiste apenas na presença do átomo adicional de fluor.



Como veremos a seguir, a presença de um átomo de nitrogênio em dupla ligação no anel central (como ocorre também com a clozapina, olanzapina, loxapina e outros compostos assemelhados) pode ter grande importância na determinação do risco para agranulocitose.



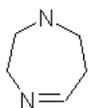
Com esta mudança mencionada, a estrutura tricíclica central



dibenzazepínica sem dupla ligação (10,11-Diidro-5H-dibenz(b,f)azepina), encontrada na

carpipramina, na clocapramina e na mosapramina, transforma-se num grupamento *11H-Dibenzo(b,e)azepina*, com o nitrogênio em nova posição, em dupla ligação, como na perlapina.

Nas dibenzodiazepinas (clozapina) e nas tienobenzodiazepinas (olanzapina), permanece o primeiro nitrogênio sem dupla ligação formando um anel central *2,3,6,7-tetraidro-1H-(1,4)diazepínico*.



2,3,6,7-TETRAIDRO-1H-(1,4)DIAZEPINA

A fluperlapina foi introduzida no início da década de 80 como um novo análogo e sucessor da clozapina, com ainda menor afinidade por D_2 , menor tendência à elevação da prolactina, além de ações antidepressivas mais intensas (18), mas acabaria tendo o desenvolvimento interrompido pelo risco de leucopenia e agranulocitose.

Farmacodinamicamente comporta-se como um antipsicótico atípico com afinidade para os receptores dopaminérgicos D_1 , D_2 e serotoninérgicos $5HT_2$ além de considerável afinidade para $5HT_7$ (19, 34) $5HT_6$ (68) e $5HT_{1C}$ (67). A experimentação com animais comprovou as fortes propriedades antisserotonérgicas centrais (48).

Recentemente foi demonstrado que estaria entre os atípicos que compartilham, embora em menor intensidade, das propriedades de agonismo colinérgico muscarínico seletivo nos receptores subtipo M_4 da clozapina (93), o que parece constituir uma nova e promissora linha de investigação para a terapêutica da *Esquizofrenia* e outras doenças degenerativas do *SNC*. É também um dos poucos atípicos que iguala os efeitos da clozapina em provas de discriminação de estímulos em primatas (08).

Quanto aos demais receptores colinérgicos e adrenérgicos, mostra, na clínica, o mesmo perfil sedativo e com efeitos atropínicos da clozapina e muitos antidepressivos tricíclicos iminodibenzílicos, confirmando as propriedades já antecipadas nestes receptores pela experimentação animal *in vivo* e *in vitro* (50, 60, 69).

É bem absorvida por via oral, sofrendo intenso metabolismo de primeira passagem (96% por hidroxilação), com a excreção se dando predominantemente por via biliar (11, 33). Seu metabolismo, assim como o da clozapina, se daria predominantemente por ação da isoenzima *2D6* do citocromo *P 450* (22).

No pioneiro ensaio aberto conduzido de 20 dias por *Woggon e cols.*, com 85 pacientes esquizofrênicos, com faixas de doses médias

diárias de 400mg, registraram-se ação antipsicótica e antidepressivas significativas com efeitos extrapiramidais desprezíveis (89). Resultados confirmados, em linhas gerais, pelo ensaio aberto *Fase II* de *Dieterle* e colaboradores envolvendo 28 pacientes psicóticos agudos (15).

O ensaio aberto multicêntrico com 104 pacientes de *Fischer-Cornelssen* embora ressaltando a excelente tolerabilidade extrapiramidal, o rápido início de ação e a boa ação antipsicótica, registra também a ocorrência de anormalidades eletroencefalográficas em diversos pacientes, crises convulsivas por superdosagem em 2 e agranulocitose (um caso em paciente com granulocitopenia prévia e que remitiu com a suspensão do tratamento) (23).

Aumento de ondas lentas, diminuição do ritmo *alfa* e tendência à diminuição do ritmo *beta* no *EEG* foram os achados mais frequentes nos ensaios iniciais (21).

Pelo excelente perfil extrapiramidal foi ensaiada com sucesso e sugerida para o tratamento de pacientes com *Distonia* e *Discinesia Tardia* e para controle de sintomas psicóticos induzidos por antiparkinsonianos (39, 63, 70).

O perfil ativador da substância em esquizofrênicos anérgicos e abúlicos teria particularmente impressionado *Mann* e colaboradores no seu ensaio aberto, “*cross-over*” para comparação com o haloperidol (49).

A semelhança de outros atípicos de estrutura dibenzazepínica, a fluperlapina costuma determinar hiper e dislipidemias no plasma (triglicérides, colesterol e ésteres) (24, 53).

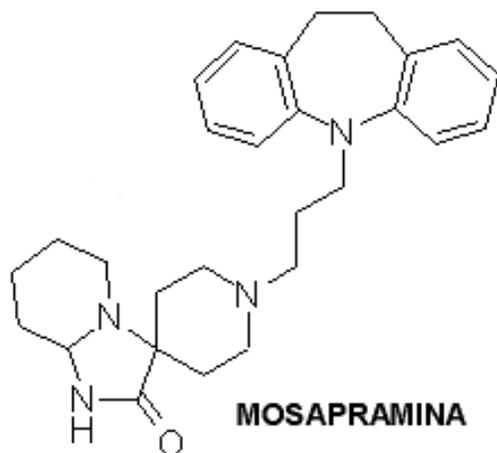
Mas acabaria tendo seu desenvolvimento definitivamente interrompido quando da confirmação do alto risco de leucopenia e agranulocitose (43, 47, 55) o que poderia ser risco exclusivo dos compostos com pontes de nitrogênio (e não de enxofre ou oxigênio) no anel central que formariam radicais livres por oxidação, segundo teoria recentemente proposta (46, 85). No caso da fluperlapina, relativamente resistente à oxidação, este risco seria determinado por seu principal metabólito em seres humanos (*7-hidróxi-fluperlapina*) que mostrou mimetizar na mesma intensidade a ligação à *mieloperoxidase* por parte da clozapina, com a ligação permanente dos radicais livres aos neutrófilos determinando o aparecimento da agranulocitose (43).

Sua patente está em poder da *Sandoz*.

Não disponível comercialmente.

MOSAPRAMINA

(CLOSPIPRAMINE, MOSAPRAMIN,
MOSAPRAMINE)



Espiro(imidazo(1,2-a)piridino-3(2H),4'-piperidin)-2-ona, 1'-(3-(3-cloro-10,11-diidro-5H-dibenz(b,f)azepin-5-il)propil)hexaidro-, dicloridrato ou:

Espiro(imidazo(1,2-a)piridino-3(2H),4'-piperidin)-2-ona, hexaidro-1'-(3-(3-cloro-10,11-diidro-5H-dibenz(b,f)azepin-5-il)propil)-, dicloridrato, (+)- ou:

(+/-)1'-[3-(3-cloro-10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)propil]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-octaidroimidazo[1, 2-a]piridino-3-espiro-4'-piperidin-2-ona ou:

(+/-)-3-cloro-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidroimidazo[1,2-a]piridino-3-espiro-4'-piperidino)propil]-10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]azepina ou:

(Y 516).

(CAS RN 98043-60-8)

FM: C₂₈-H₃₅-Cl-N₄-O.2Cl-H

DD: 25 a 75 mg.

Introduzida no Japão durante os anos 80, constitui o principal metabólito ativo da clozapina, formado ainda no trato gastrointestinal (36), e mostrou possuir ação antidopaminérgica mais intensa que a droga-mãe dentro do padrão de um neuroléptico ou antipsicótico típico sedativo (27, 35, 54, 71, 74).

Após a administração oral, atinge picos de concentração em torno de 5 horas, com ½ vida plasmática de 15 ± 2h (37, 41, 47).

Um átomo assimétrico de carbono na posição 8a do anel iminodibenzílico dá lugar a

formação de 2 enantiômeros ambos com atividade biológica equivalente (81).

Numa escala de atipicidade, definida conforme a proporção das taxas de ocupação dos receptores D₂ no *striatum* e 5H₂ no córtex cerebral de roedores, situou-se numa posição intermediária, ao lado da clozapina e da zotepina em relação à clozapina, tiospirona e RMI-81512 (mais atípicos) e ao haloperidol e pimozida (menos atípicos) (79).

Há outras evidências de que não se comporta inteiramente como um antipsicótico convencional, do ponto de vista farmacodinâmico, tais como na seletiva indução da expressão da proteína *C-fos* no córtex medial préfrontal, com menor intensidade no *nucleus accumbens*, e não no *striatum* dorso-lateral em roedores (26), bem como a equivalência dos resultados clínicos nas comparações com antipsicóticos não-convencionais, tanto no estudo japonês “*add-on*” comparativo com risperidona, em 10 esquizofrênicos tratados com antipsicóticos típicos (80) quanto no ensaio neozelandês, *Fase III*, de 8 semanas, comparativo com a perospirona (um atípico em desenvolvimento) e envolvendo 159 esquizofrênicos, ainda que com menor tolerabilidade extrapiramidal (62).

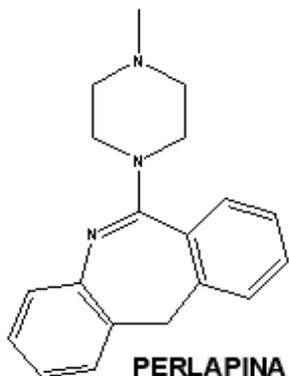
Entre os 3 subtipos de receptores dopaminérgicos da família D₂-like (D₂, D₃ e D₄), demonstra forte afinidade pelo subtipo D₃ presente maciçamente em áreas mesolímbicas como *nucleus accumbens* e nas áreas conhecidas como “*Ilhas de Caleija*” do tubérculo olfatório, de acordo com a capacidade em deslocar o isótopo radioativo [³H]7-OH-DPAT (ligante de estrutura tetralínica, seletivo para este subtipo de receptor) de seus sítios de ligação, em maior intensidade do que observado com haloperidol ou clozapina (29). Estes achados foram confirmados pelos mesmos autores em seguida, utilizando o isótopo tritiado da espiperona (28).

Só disponível comercialmente no Japão:

CREMIN[®] (Japão) (Yoshitomi) – comp 10, 25mg; granulado 10%.

PERLAPINA

(PERLAPIN, PERLAPINE)



6-(4-Metil-1-piperazinil)-11H-dibenz(b,e)azepina
ou:

6-(4-Metil-1-piperazinil)morfantridina ou:
Morfantridina, 6-(4-metil-1-piperazinil)- ou:
11H-Dibenz(b,e)azepina, 6-(4-metil-1-
piperazinil)- ou:
(AW 14"2333) (HF 2333) (MP-11).
(CAS RN 1977-11-3)
FM: C₁₉-H₂₁-N₃

Introduzida ainda no início da década de 70 como um novo tricíclico com propriedades sedativas e hipnoindutoras (01, 77), está classificado no banco de dados *ChemidPlus* (09) apenas como medicamento sedativo-hipnótico. Todavia, no registro do *Institute Lundbeck* (47), figura como antagonista D₁ e D₂ e “neuroléptico atípico” com o perfil farmacológico situando-se entre os antipsicóticos e os ansiolíticos benzodiazepínicos, com moderada ação anticolinérgica, mas sem mostrar padrão característico dos neurolépticos no eletroencefalograma. *Burke* e colaboradores comprovaram ausência de aumentos nas concentrações de dopamina estriatal, além da indução de catalepsia em roedores por parte da perlapina, do mesmo modo que tioridazina e haloperidol e diferentemente da clozapina. Apenas a perlapina, no entanto, mostrou aumentar o “turn-over” de serotonina cerebral, confirmando assim ação serotoninérgica importante, como a clozapina (07). *Wilk & Stanley*, com base na constatação de que a perlapina comportava-se com potência equivalente à da clorpromazina, em termos da elevação das concentrações no *striatum* e tubérculo olfatório de roedores, dos ácidos *homovanílico* e *3,4-diidroxiifenilacético* (3,4-*dihydroxyphenylacetic acid* ou *DOPAC*, em inglês, ambos subprodutos do metabolismo da dopamina, e cujas concentrações constituem

medida indireta do bloqueio dopaminérgico), propuseram que a classificação da perlapina fosse revista, com a substância passando a ser reconhecida de fato, como um antipsicótico e não um sedativo-hipnótico (87).

Mostrou elevar as taxas de prolactina no plasma, de forma mais intensa do que clozapina e clotiapina, pela ordem, embora menos intensa do que a loxapina (52). Em experimento baseado em testes comportamentais em roedores e primatas, revelou-se como um antipsicótico atípico com ação dopaminérgica mais branda, equivalente à da clozapina, e diferenciando-se nestes testes, da loxapina e clotiapina (76).

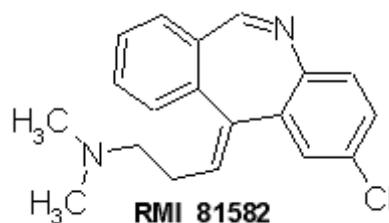
A partir de uma revisão de estudos com isótopos radioativos, *Seeman e cols.* incluíram a perlapina entre os antipsicóticos (clozapina, quetiapina, melperona e remoxiprida), que mostravam elevadas constantes de dissociação dos receptores D₂, e segundo eles, a principal característica farmacodinâmica definidora dos antipsicóticos atípicos (72, 73).

A patente da perlapina está em poder da *Dorsey*, divisão da *Sandoz-Warner* norte-americana.

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:
HYPNODIN®

RMI 81582



2-Cloro-11-(3-dimetilaminopropilideno)
morfantridina ou:

1-Propanamina, 3-(2-cloro-11H-
dibenz(b,e)azepin-11-ilideno)-N,N-dimetil- ou:
2-cloro-11-[3-(dimetilamino)propilideno]
morfantridina ou:

(EX 11.582A) (Rmi 81,582) (Rmi 81582)
(CAS RN 39051-50-8)
FM: C₁₉-H₁₉-Cl-N₂
DD: 10 a 200mg (47).

Seu emprego inaugural na clínica como um novo potencial antipsicótico atípico foi em

dois ensaios abertos não controlados, na década de 70 conduzidos por *Simpson e cols* (75) e por Heinz Lehmann, Thomas Ban e Deutsch, com pacientes esquizofrênicos crônicos (45).

A seguir, um outro ensaio nas mesmas condições no ano de 1980, levou *Young & Meltzer*, com base nos resultados obtidos em 12 pacientes esquizofrênicos, a concluir pela boa eficácia da substância tanto em sintomas agudos quanto crônicos com efeitos anticolinérgicos, boa tolerabilidade extrapiramidal e elevação apenas moderada e transitória e dose-dependente da prolactina no plasma (92).

Estruturalmente trata-se de uma dibenzazepina com parentesco próximo da perlapina e fluperlapina e como elas, com padrão farmacodinâmico assemelhado ao da clozapina, apresentando estereoseletividade e grande afinidade pelos receptores D_1 (02, 17, 20, 30, 31, 32, 51, 59, 78).

Os direitos deste composto pertencem aos consórcios *Richardson-Merrell* da Itália e *Merrell-Dow* dos Estados Unidos.

Não disponível comercialmente.

Referências Bibliográficas (Dibenzazepinas)

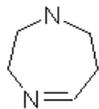
- Allen SR, Oswald I. The effects of perlapine on sleep. *Psychopharmacologia* 1973 Aug 22;32(1):1-9.
- Altar CA, Boyar WC, Wasley A, Gerhardt SC, Liebman JM, Wood PL. Dopamine neurochemical profile of atypical antipsychotics resembles that of D-1 antagonists. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1988 Aug;338(2):162-8.
- Athen D, Bente D, Bikadorow V, Feder J, Muller-Oerlinghausen B. Clinical effects of moderate and high doses of carpipramine. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1975 Sep;8(5):269-309.
- Benyacoub A, Roux JM. Carpipramine and drug addiction. *Encephale* 1978;4(5 Suppl):596-600.
- Bieder A, Decouvelaere B, Gaillard C, Gaillot J, Depaire H, Raynaud L, Snozzi C. Carpipramine metabolism in the rat, rabbit and dog and in man after oral administration. *Xenobiotica* 1985 May;15(5):421-35.
- Bischoff S, Vassout A, Delini-Stula A, et al: Interactions of ciproxapine, citatepine, eresepine, and maroxepine with central dopamine (DA) receptors: effects on in vivo [3H]-spiperone binding, DA metabolites, and behavioral parameters. *Pharmacopsychiatry* 19: 306-307, 1986.
- Burki HR, Ruch W, Asper H. Effects of clozapine, thioridazine, perlapine and haloperidol on the metabolism of the biogenic amines in the brain of the rat. *Psychopharmacologia* 1975;41(1):27-33.
- Carey GJ, Bergman J. Discriminative-stimulus effects of clozapine in squirrel monkeys: comparison with conventional and novel antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Aug;132(3):261-9.
- CHEMIDPLUS DATABASE (Disponível em: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
- Dagonneau H, Fonlupt P, Pacheco H. Effects, in rats, of metapramine and carpipramine on the uptake of catecholamines and serotonin; relationship with 3H-imipramine binding. *C R Seances Soc Biol Fil* 1986;180(1):43-8.
- Dain JG, Jaffe JM. Effect of diet and gavage on the absorption and metabolism of fluperlapine in the rat. *Drug Metab Dispos* 1988 Mar-Apr;16(2):238-42.
- Deniker P, Loo H, Zarifian E, Verdeaux G, Garreau G. A new psychotropic drug: carpipramine, intermediate compound between 2 therapeutic classes. *Encephale* 1977;3(2):133-48.
- Deniker P, Loo H, Zarifian E, Garreau G, Benyacoub A, Roux JM. Carpipramine, a specific psychotropic drug between neuroleptics and anti-depressive drugs. *Ann Med Psychol (Paris)* 1978 Nov;136(9):1069-80.
- Deniker P, Poirier MF. The place of carpipramine among the psychotropic agents. *Encephale* 1978;4(5 Suppl):553-67.
- Dieterle D, Eben E, Einhaupl K, Hippus H, Klein H, Ruther E, Schmauss M. The effect of fluperlapine in acute psychotic patients. *Pharmacopsychiatry* 1984 Mar;17(2):57-60.
- Eckmann F. Double-blind clinical study of carpipramine/placebo. *Arzneimittelforschung* 1976;26(12):2224-6.
- Edwards E, Ashby CR Jr, Wang RY. The effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the stimulation of phosphoinositide hydrolysis produced by the 5-HT₂ receptor agonist 2-methyl-serotonin. *Brain Res.* 1991 Apr 5;545(1-2):276-8.
- Eichenberger E. Pharmacology of fluperlapine compared with clozapine. *Arzneimittelforschung* 1984;34(1A):110-3.
- Farber NB, Foster J, Duhan NL, Olney JW: Olanzapine and fluperlapine mimic clozapine in preventing MK-801 neurotoxicity. *Schizophrenia Research* 21: 33-37, 1996.
- Fenton HM, Leszczak E, Gerhardt S, Liebman JM. Evidence for heterogeneous rotational responsiveness to apomorphine, 3-PPP and SKF 38393 in 6-hydroxydopamine-denervated rats. *Eur J Pharmacol.* 1984 Nov 13;106(2):363-72.
- Ferber G, Matejcek M, Krebs E, Friedmann R. Investigation of the effect of fluperlapine on the EEG in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1987;18(1):43-50.
- Fischer V, Vogels B, Maurer G, Tynes RE. The antipsychotic clozapine is metabolized by the polymorphic human microsomal and recombinant cytochrome P450 2D6. *Pharmacol Exp Ther* 1992 Mar;260(3):1355-60.
- Fischer-Cornelissen KA. Fluperlapine in 104 schizophrenic patients. Open multicenter trial. *Arzneimittelforschung* 1984;34(1A):125-30.
- Fleischhacker WW, Stuppach C, Moser C, Schubert H, Hinterhuber H. Fluperlapine vs haloperidol: a comparison of their neuroendocrinological profiles and the influence on serum lipids. *Pharmacopsychiatry* 1986 May;19(3):111-4.
- Fraser AD, Isner AF. A carpipramine related fatality. *J Forensic Sci* 1987 Jul;32(4):1103-8.
- Fujimura M, Hashimoto K, Yamagami K. The effect of the antipsychotic drug mosapramine on the expression of Fos protein in the rat brain: comparison with haloperidol, clozapine and risperidone. *Life Sci* 2000 Oct 27;67(23):2865-72.
- Fukuda T, Setoguchi M, Morimoto Y, Shoji H, Tsumagari T, Maruyama Y. Neuroleptic properties of Y-516, a new iminodibenzyl derivative. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1985 Sep;86(3):197-208.
- Futamura T, Ohashi Y, Yano K, Takahashi Y, Haga K, Fukuda T. The affinities of mosapramine for the dopamine receptor subtypes in human cell lines expressing D₂, D₃ and D₄ receptors. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1996 May;107(5):247-53.

29. Futamura T, Shimokawa T, Morio Y, Haga K, Fukuda T. Quantitative autoradiographic analysis of the binding of mosapramine to dopamine D3-receptors. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1995 Nov;106(5):339-46.
30. Gudelsky GA, Berry SA, Meltzer HY. Actions of typical and atypical antipsychotics on tuberoinfundibular dopamine neurons. *Psychopharmacol Bull.* 1989;25(3):377-82.
31. Gudelsky GA, Meltzer HY. Activation of tuberoinfundibular dopamine neurons following the acute administration of atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* 1989 Mar;2(1):45-51.
32. Gudelsky GA, Nash JF, Berry SA, Meltzer HY. Basic biology of clozapine: electrophysiological and neuroendocrinological studies. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;99 Suppl:S13-7.
33. Guillouzo A, Begue JM, Maurer G, Koch P. Identification of metabolic pathways of pindolol and fluperlapine in adult human hepatocyte cultures. *Xenobiotica* 1988 Feb;18(2):131-9.
34. Imperato A, Angelucci L. The effects of clozapine and fluperlapine on the in vivo release and metabolism of dopamine in the striatum and in the pré-frontal cortex of freely moving rats. *Psychopharmacol Bull* 1989;25(3):383-9.
35. Ishida-Tokuda K, Ohno Y, Sakamoto H, Ishibashi T, Wakabayashi J, Tojima R, Morita T, Nakamura M. Evaluation of perospirone (SM-9018), a novel serotonin-2 and dopamine-2 receptor antagonist, and other antipsychotics in the conditioned fear stress-induced freezing behavior model in rats. *Jpn J Pharmacol* 1996 Oct;72(2):119-26.
36. Ishigooka J, Murasaki M, Wakatabe H, Miura S, Hikida K, Shibata M, Nobunaga H. Pharmacokinetic study of iminodibenzyl antipsychotic drugs, clocapramine and Y-516 in dog and man. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;97(3):303-8.
37. Ishigooka J, Murasaki M, Miura S & al: Pilot study of plasma concentrations of mosapramine, a new iminobenzyl antipsychotic agent, after multiple oral administration in schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 55(3): 331-342, 1994.
38. Koreeda A, Yonemitsu K, Ng'walali PM, Muraoka N, Tsunenari S. Clocapramine-related fatality. Postmortem drug levels in multiple psychoactive drug poisoning. *Forensic Sci Int* 2001 Oct 15;122(1):48-51.
39. Korsgaard S, Noring U, Gerlach J. Fluperlapine in tardive dyskinesia and parkinsonism. *Psychopharmacology (Berl)* 1984;84(1):76-9.
40. Kudo Y. A double-blind comparison of pimozide with carpipramine in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Belg* 1972 Nov;72(6):685-97.
41. Kudo Y: Clinical effects of perospirone on schizophrenia: A double blind study with mosapramine. *Biol Psychiatry* 42/1S: 232S (abst. 88-4), 1997.
42. Kurihara M, Tsumagari T, Setoguchi M, Fukuda T. A study on the pharmacological and biochemical profile of clocapramine. *Int Pharmacopsychiatry* 1982;17(2):73-90.
43. Lai WG, Gardner I, Zahid N, Utrecht JP. Bioactivation and covalent binding of hydroxyfluperlapine in human neutrophils: implications for fluperlapine-induced agranulocytosis. *Drug Metab Dispos* 2000 Mar;28(3):255-63
44. Lange E, Konig L, Eymann B. Peculiarities and difficulties in the systematic drug therapy of chronic schizophrenics (schizophrenic "defect"). *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 1981 Jan;33(1):34-8.
45. Lehmann HE, Ban TA, Deutsch M. An uncontrolled clinical study with EX 11-582A in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull.* 1977 Jul;13(3):7-9.
46. Liegeois JF, Bruhwiler J, Petit C, Damas J, Delarge J, Geczy J, Kauffmann JM, Lamy M, Meltzer H, Mouithys-Mickalad A. Oxidation sensitivity may be a useful tool for the detection of the hematotoxic potential of newly developed molecules: application to antipsychotic drugs. *Arch Biochem Biophys* 1999 Oct 1;370(1):126-37.
47. LUNDBECK INSTITUTE DATABASE MONOGRAPHS. (Disponível em www.luinst.org).
48. Maj J, Chojnacka-Wojcik E, Lewandowska A, Tatarczyńska E. Central antiserotonin action of fluperlapine. *Pol J Pharmacol Pharm* 1985 Jul-Aug;37(4):517-24.
49. Mann K, Bartels M, Gartner HJ, Schied HW, Wagner W, Heimann H. Differential effects of a new dibenzo-epine neuroleptic compared with haloperidol. Results of an open and crossover study. *Pharmacopsychiatry* 1987 Jul;20(4):155-9.
50. 43. Matejcek M, Neff G, Tjeerdsma H, Krebs E. Pharmacology-EEG studies with fluperlapine. *Arzneimittelforschung* 1984;34(1A):114-20.
51. Matsubara S, Meltzer HY. Effect of typical and atypical antipsychotic drugs on 5-HT2 receptor density in rat cerebral cortex. *Life Sci.* 1989;45(15):1397-406.
52. Meltzer HY, Fessler RG, Fang VS. Perlapine: relationship between stimulation of prolactin secretion and antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)* 1977 Oct 20;54(2):183-6.
53. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):369-74.
54. Mikuni M, Yamashita I, Matsubara S, Odagaki Y, Setoguchi M, Fukuda T. Pharmacological and biochemical properties of iminodibenzyl antipsychotic drugs including Y-516 and clocapramine. *Clin Neuropharmacol* 1986;9 Suppl 4:319-21.
55. Muller-Oerlinghausen B. A short survey on untoward effects of fluperlapine. *Arzneimittelforschung* 1984;34(1A):131-4.
56. Nakanishi M, Kato Y, Fukuda T, Arima N. Studies on psychotropic drugs. XII. Metabolic fate of Y-4153. *I Yakugaku Zasshi* 1971 Oct;91(10):1042-6.
57. Nakanishi M, Tsumagari T, Okada T, Kase Y. Pharmacological studies on 5-(3-(4-piperidino-4-carbamoyl-piperidino)-propyl)-10,11-dihydro-5(H)-dibenz-(b,f)-azepine (carpipramine) dihydrochloride, a new psychotropic agent. *Arzneimittelforschung* 1968 Nov;18(11):1435-41.
58. Nakazawa T, Ohara K, Sawa Y, Edakubo T, Matsui H, Sawa J, Kawaguchi K, Hattori S, Nakajima M. Comparison of efficacy of timiperone, a new butyrophenone derivative, and clocapramine in schizophrenia: a multiclinic double-blind study. *J Int Med Res* 1983;11(5):247-58.
59. Neale R, Gerhardt S, Liebman JM, et al: Effects of the novel antipsychotics, RMI 81582 and clopipazan, on predictors of extrapyramidal liability in squirrel monkeys. *Drug Dev Res* 1983; 3: 171-176.
60. Nielsen EB. Cholinergic mediation of the discriminative stimulus properties of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;94(1):115-8.
61. Niss AI, Shibakova TL. Clinical picture, therapy and rehabilitation of patients with slowly-progressive (psychopathic-like) schizophrenia with a loss of work capacity. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1986;86(6):914-8.
62. Onrust SV, McClellan K. Perospirone. *CNS Drugs* 2001;15(4):329-37; discussion 338.
63. Pakkenberg H, Pedersen B. Medical treatment of dystonia. *Psychopharmacology Suppl* 1985;2:111-7.
64. Pislova J, Pisl I, Petranova T, Petrova M. Clinical experience with carpipramine (Defekton). *Act Nerv Super (Praha)* 1974 Aug;16(3):168-9.
65. Raclé JP, Maman G, Beligon C, Curabet D. Acute voluntary carpipramine poisoning with ventricular tachycardia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984;3(1):52-3.
66. Raffaitin F, Narboni V: The 5-HT2 antagonists: A new therapeutic class. The clinician's point of view. *9th World Cong Psychiatry (Rio de Janeiro)* Abs 246, 1993.
67. Roth BL, Ciaranello RD, Meltzer HY. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to transiently expressed 5-

- HT1C receptors. *Pharmacol Exp Ther* 1992 Mar;260(3):1361-5.
68. Roth BL, Craig SC, Choudhary MS, Uler A, Monsma FJ Jr, Shen Y, Meltzer HY, Sibley DR. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Mar;268(3):1403-10.
69. Rudeberg C, Urwyler S, Schulthess C, Herrling PL. Biochemical and pharmacological effects of fluperlapine on noradrenaline and acetylcholine systems in some rodent, bovine and crustacean preparations. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1986 Apr;332(4):357-63.
70. Scholz E, Dichgans J. Treatment of drug-induced exogenous psychosis in parkinsonism with clozapine and fluperlapine. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985;235(1):60-4.
71. Schotte A, Bonaventure P, Janssen PF, Leysen JE. In vitro receptor binding and in vivo receptor occupancy in rat and guinea pig brain: risperidone compared with antipsychotics hitherto used. *Jpn J Pharmacol* 1995 Dec;69(4):399-412.
72. Seeman P, Corbett R, Nam D, Van Tol HH. Dopamine and serotonin receptors: amino acid sequences, and clinical role in neuroleptic parkinsonism. *Jpn J Pharmacol* 1996 Jul;71(3):187-204.
73. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998 Mar;3(2):123-34.
74. Setoguchi M, Sakamori M, Takehara S, Fukuda T. Effects of iminodibenzyl antipsychotic drugs on cerebral dopamine and alpha-adrenergic receptors. *Eur J Pharmacol* 1985 Jun 19;112(3):313-22.
75. Simpson GM, Zoubok B, Lee JH. An early clinical and toxicity trial of EX 11-582A in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1976 Jan;19(1):87-98.
76. Spealman RD. Effects of some dibenzo-azepines on suppressed and nonsuppressed behavior of squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;85(2):129-32.
77. Stille G, Sayers A, Lauener H, Eichenberger E. 6-(4-Methyl-1-piperazinyl)morphanthridine (Perlapine), a new tricyclic compound with sedative and sleep-promoting properties. A pharmacological study. *Psychopharmacologia* 1973 Feb 20;28(4):325-37.
78. Sumiyoshi T, Kido H, Sakamoto H, Urasaki K, Suzuki K, Yamaguchi N, Mori H, Shiba K. Time course of dopamine1,2 and serotonin2 receptor binding of antipsychotics in vivo. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994 Sep;49(1):165-9.
79. Sumiyoshi T, Suzuki K, Sakamoto H, Yamaguchi N, Mori H, Shiba K, Yokogawa K. Atypicality of several antipsychotics on the basis of in vivo dopamine-D2 and serotonin-5Ht2 receptor occupancy. *Neuropsychopharmacology* 1995 Feb;12(1):57-64.
80. Takahashi N, Terao T, Oga T, Okada M. Comparison of risperidone and mosapramine addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999;39(2):81-5.
81. Tashiro C, Setoguchi S, Fukuda T, Marubayashi N. Syntheses and biological activities of optical isomers of 3-chloro-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine (mosapramine) dihydrochloride. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1993 Jun;41(6):1074-8.
82. TOKYO UNIVERSITY OF PHARMACY AND LIFE SCIENCE DRUG DATA BASE. Disponível em: <http://chrom.tutms.tut.ac.jp/JINNO/DRUGDATA/57clocapramine.html>.
83. Tridon P, Mises R. Carpipramine in child psychiatry. *Encephale* 1978;4(5 Suppl):587-94.
84. Tsukamoto T, Asakura M, Hirata N, Imafuku J, Matsui H, Hasegawa K. Interaction of neuroleptics and antidepressants with rat brain alpha 2-receptors: a possible relationship between alpha 2-receptor antagonism and antidepressant action. *Biol Psychiatry* 1984 Sep;19(9):1283-91.
85. Utrecht J, Zahid N, Tehim A, Fu JM, Rakhit S. Structural features associated with reactive metabolite formation in clozapine analogues. *Chem Biol Interact* 1997 May 2;104(2-3):117-29.
86. Waldmeier PC, Bischoff S, Bittiger H, et al: Pharmacological profiles of four new tetracyclic dopamine antagonists, maroxepine, citatepine, eresepine, and cipazoxapine. *Pharmacopsychiatry* 19: 316-317, 1986.
87. Wilk S, Stanley M. Perlapine and dopamine metabolism: prediction of antipsychotic efficacy. *Eur J Pharmacol* 1977 Jan 7;41(1):65-72.
88. Woggon B, Angst J. Activity profile of carpipramine. Results of an open trial and a double-blind trial versus doxepin. *Arzneimittelforschung* 1976;26(12):2226-30.
89. Woggon B, Heinrich K, Kufferle B, Muller-Oerlinghausen B, Poldinger W, Ruther E, Schied HW. Results of a multicenter AMDP study with fluperlapine in schizophrenic patients. *Arzneimittelforschung* 1984;34(1A):122-4.
90. Yamagami S. A crossover study of clocapramine and haloperidol in chronic schizophrenia. *J Int Med Res* 1985;13(6):301-10.
91. Yamagami S, Kiriike N, Kawaguchi K. A single-blind study of clocapramine and sulpirida in hospitalized chronic schizophrenic patients. *Drugs Exp Clin Res* 1988;14(11):707-13.
92. Young MA, Meltzer HY. RMI-81,582, a novel antipsychotic drug. *Psychopharmacology (Berl)*. 1980 Jan;67(1):101-6.
93. Zeng XP, Le F, Richelson E. Muscarinic m4 receptor activation by some atypical antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 1997 Mar 5;321(3):349-54.

X. Dibenzodiazepinas

Estruturalmente este grupo compartilha com as tienobenzodiazepinas (flumezapina, olanzapina), um cicloheptano central com duas substituições por nitrogênio, com um dos átomos em dupla ligação, configurando a subestrutura 2,3,6,7-tetraidro-1H-

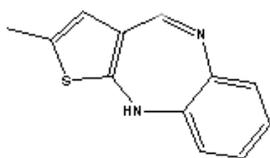


2,3,6,7-TETRAIDRO-1H-(1,4)DIAZEPINA

(1,4)diazepina no anel central da grande estrutura tricíclica heterocíclica presente nos dois grupos de antipsicóticos. No caso das tienobenzodiazepinas porém, um dos benzenos foi substituído por um grupo tiofeno.

Todavia, o único representante do grupo das dibenzodiazepinas que tem emprego

TIENOBENZODIAZEPINA

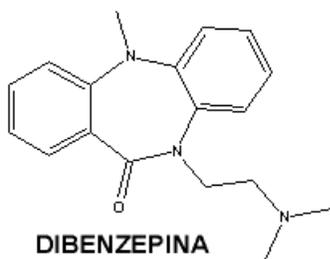


consagrado como medicamento antipsicótico é a clozapina.

No capítulo final deste livro (Cap. XVIII. Outros

Antipsicóticos) são examinadas três substâncias, as duas primeiras sintetizadas por investigadores da empresa europeia *Kalio-Chemie* e a terceira pela *Ciba-Geigy*, e que estruturalmente, poderiam ser consideradas parentes estruturais, embora não consagrados como antipsicóticos: as pirazinobenzodiazepinas *KC-5944* e *KC-7507* (timelotem) e a pentiapina, uma benzotiadiazepina (*CGS-10746B*).

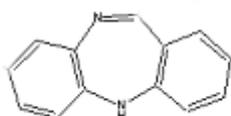
Finalmente, embora seja uma dibenzodiazepina, (2 átomos de nitrogênio no cicloheptano ladeado por dois anéis benzênicos), a dibenzepina não mostra a dupla ligação, não possui substituição por cloro e sua cadeia lateral é alifática (dimetilamínica) e



DIBENZEPINA

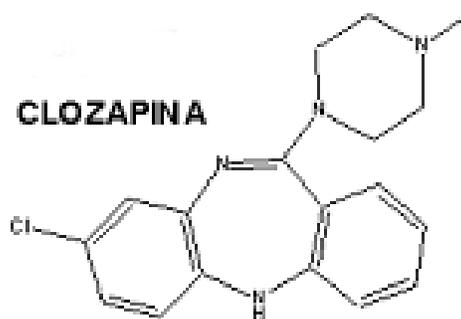
não aromática (piperazínica) como na clozapina. Como já mencionado, não demonstrou utilidade como antipsicótico, sendo comercializada na Europa como antidepressivo (*NOVERIL®*, *Sandoz*).

DIBENZODIAZEPINA



CLOZAPINA

(CLOZAPIN, CLOZAPINE)



5H-Dibenzo(b,e)(1,4)diazepina, 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)- ou:

8-Cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo(b,e)(1,4)diazepina ou:
(*HF-1854*) (*W-801*) (*LX 100-129*)
(*CAS RN 5786-21-0*)

FM: C₁₈H₁₉Cl-N₄

*DD: para adultos fisicamente saudáveis: 12,5mg a 450 mg (iniciar com 12,5mg/d, subir de 25 a 50mg/d de 2 em 2 dias durante 2 semanas, até alcançar de 300 a 450mg, com acréscimos adicionais de 50 a 100mg por semana até o máximo de 900mg); para crianças com mais de 9 anos, adolescentes, adultos fisicamente debilitados e idosos: 12,5 a 300mg (iniciar com 6,25mg e subir com gradualidade ainda maior se necessário até o máximo de 450mg) (62).
NT (Esquizofrenia Refratária): acima de 550ng/mL (175); 200 a 450 ng/mL (271).*

Introdução

A clozapina encontra-se em comercialização em alguns países da Europa (Suíça, Áustria, Alemanha) há mais de três décadas como um “neuroléptico atípico” (28, 69). Sua utilização no entanto, se tornou muito limitada na segunda metade da década de 70, após cair em desgraça e ter o registro negado em muitos países, em função de alguns casos de agranulocitose registrados com sua utilização. Só mais recentemente, foi reabilitada, após comprovação de sua eficácia inédita na *Esquizofrenia Crônica Refratária* com ótima tolerabilidade extrapiramidal.

A partir desta reabilitação, liderada por *John Kane* e colaboradores nos Estados Unidos no final dos anos 80 (144), o emprego da clozapina difundir-se-ia mundialmente após obter licenciamento ou relicenciamento na maioria dos

países, em todos os continentes, após obter a aprovação da *FDA (Food and Drug Administration)* na indicação “*Esquizofrenia Refratária*” muito embora com prescrição rigidamente condicionada a estritas normas de segurança.

Fora originalmente desenvolvida em *Berna*, Suíça, na mesma época das butirofenonas e fenotiazínicos mais recentes (sintetizada em 1958, experimentada em animais em 1960, com eficácia clínica como antipsicótico comprovada em 1962) recebendo o primeiro artigo por *Gross & Langner* na *Revista Médica de Viena (Wien Med Wochenschr)*, Áustria, ainda no ano de 1966 (119). Na mesma época desta publicação, seriam apresentados ao *V Congresso do Colégio Internacional de Neuropsicofarmacologia (CINP)* em *Washington* os resultados do primeiro estudo multicêntrico europeu, conduzido por investigadores austríacos e alemães (*Bente, Engelmeier, Heinrich, Hippus & Schmitt*) (29).

A clozapina revelava à comunidade internacional de especialistas pela primeira vez, ser possível dissociar inteiramente as “ações antipsicóticas” dos “efeitos motores extrapiramidais”, associação considerada tão inevitável, que definia, caracterizava e serviu para nomear estes medicamentos (“neurolépticos”). Por esta razão, esses resultados terapêuticos iniciais foram recebidos com muito ceticismo e, até mesmo, indiferença. Assim, somente em 1972 a substância alcançaria, na Europa, licenciamento comercial como antipsicótico. Além do descrédito para com a eficácia de um neuroléptico que não “impregnava”, o emprego inicial da substância sem obediência à gradualidade necessária e aos limites máximos recomendados de doses diárias, especialmente nos mais idosos, fez elevar muito o registro de reações hipotensivas graves com síncope (30% ou mais) e convulsões, que constituiriam razões poderosas para que se postergasse seu licenciamento nas Américas até o final dos anos 80 (168). Finalmente, sua plena aceitação clínica sofreria um golpe definitivo com o relato de 18 casos de agranulocitose na Finlândia, feito por *Idanpaan-Heikkila e cols.* na edição de setembro de 1975 do *Lancet*, com 8 desses casos tendo desfechos fatais (135).

Contudo, no final da década de 80, com o já clássico estudo de *Kane* (144), além das numerosas comprovações que se seguiriam, ficou confirmada sua inédita eficácia terapêutica na *Esquizofrenia Refratária*. Foi por este motivo reabilitada, sendo definitivamente aprovada pela *FDA* na histórica sessão de 26 de setembro de 1989 (inicialmente o *CLOZARIL®*, da *Novartis*, e

após a queda da patente em 1998, duas apresentações genéricas), mas para uso apenas nesta indicação e debaixo de um rigoroso e prolongado algoritmo prevendo hemogramas periódicos e vinculado a um sistema nacional específico de farmacovigilância, o que permitiu reduzir nos anos seguintes, o risco da discrasia a um nível inferior a 1%.

O conceito de atípico surgira inicialmente nos anos 60 e 70, a partir da observação de que certos antipsicóticos, embora comportando-se como neurolépticos em quase todos os parâmetros da experimentação animal definidores desta classe de fármacos (antagonismo das estereotípias da anfetamina e da apomorfina entre outros) e com ação antipsicótica clinicamente comprovada (tioridazina, sulpirida), falhavam nas doses terapêuticas, na indução da típica reação de imobilização motora hipertônica provocada experimentalmente nos animais (catalepsia) além de mostrar na clínica, nos seres humanos, efeitos extrapiramidais menores ou virtualmente ausentes. Estas constatações mais tarde viriam a ser explicadas, alternativa ou conjuntamente, por

- menor ação de bloqueio dopaminérgico D_2 sobre a via nigro-estriatal (isto é, ações seletivas sobre a via dopaminérgica mesolímbica);

- baixas taxas de ocupação em D_2 (ou altas constantes de dissociação) neste subtipo de receptor;

- potente e simultânea capacidade de bloqueio serotoninérgico $5HT_{2A}$, levando à inibição da atividade colinérgica e conseqüente aumento relativo da atividade dopaminérgica no *striatum*, e/ou finalmente,

- ação sobre auto-receptores dopaminérgicos pré-sinápticos levando a aumento na liberação de dopamina com atenuação dos efeitos do bloqueio pós-sináptico clássico.

Atualmente o conceito clínico de atipicidade estaria identificado não só com demonstração de valor terapêutico na sintomatologia esquizofrênica considerada refratária aos antipsicóticos típicos -agindo os atípicos tanto sobre os sintomas positivos (idéias delirantes, alucinações, agitação, heteroagressividade) quanto os negativos (embotamento afetivo, apatia, isolamento)- como também na melhora do desempenho cognitivo e adaptação social dos pacientes, assim como, elevações menores, dose-dependentes e temporárias nas taxas de prolactina (por menor ação de bloqueio na via túbero-infundibular) e,

finalmente, e mais importante, menor propensão aos efeitos extrapiramidais (acatisia, parkinsonismo, distonias agudas, *Discinesia Tardia*).

A grande descoberta viria desencadear, desde então, a intensa busca ainda vigente na atualidade, por medicamentos com ações terapêuticas antipsicóticas mais amplas, intensas e específicas e com menores efeitos adversos motores extrapiramidais, cognitivos e neuroendócrinos.

O grupo de *Kane* trabalhou originalmente com definição de refratariedade adstrita à ausência de resposta no passado a três antipsicóticos convencionais e a 6 semanas protocolares preliminares de tratamento com haloperidol. Melhoras nos sintomas e escores globais foram registrados em 30% deste tipo de pacientes tratados com a clozapina por 6 semanas, enquanto que apenas 4% dos pacientes tratados com a clorpromazina melhoraram. É bom lembrar, porém, que na maioria dos protocolos atuais a refratariedade tem sido definida, de forma mais flexível e aberta, como “*casos em que dois ou mais antipsicóticos convencionais de grupos químicos diferentes, em doses clinicamente eficazes por prazos suficientes, não tenham sido capazes de produzir melhoras clínicas satisfatórias*” (214).

Na época da sua aprovação nos Estados Unidos, também seria reintroduzida amplamente na Europa, tanto na Grã-Bretanha como nos países continentais. No Brasil, foi pioneiramente ensaiada ainda na década de 70 por *Romildo Bueno & Roberto Piedade*, além de *Souza* (43, 252), mas só muitos anos depois, mais exatamente em agosto de 1992, teria iniciada sua comercialização (LEPONEX® - *Novartis*), permitindo a primeira avaliação sistemática de médio prazo (6 meses) no país, conduzida por *Rocha e Silva & Elkis* com esquizofrênicos crônicos do *Centro Psiquiátrico Pedro II*, no *Rio de Janeiro* (236) cujos resultados ajudariam a consubstanciar sua inclusão, logo a seguir, na relação de medicamentos excepcionais do *Ministério da Saúde* na indicação *Esquizofrenia Refratária* com dispensação pelas unidades do *Sistema Único de Saúde (SUS)* (105, 106).

No final de 2001, nos Estados Unidos, dois genéricos da clozapina, um da *Ivax Corporation* (antiga *Sandoz*) e outro da *Mylan Pharmaceutical*, ainda enfrentavam uma acesa disputa comercial com a *Novartis*, que questionara seu licenciamento com base nos resultados de um ensaio clínico por ela financiado, além das dúvidas, vez por outra, levantadas na literatura

sobre a eficácia e bioequivalência destas formulações em relação ao preparado de marca (72, 151, 199, 266). O ensaio clínico de *Ereshefsky* e colaboradores, patrocinado pela *Novartis*, que foi alvo de imediato criticismo e argüição de tendenciosidade pelas concorrentes, teria mostrado reduções superiores a 18% nas concentrações plasmáticas, entre os pacientes que tiveram a clozapina de marca substituída pela formulação genérica, conforme resultados inicialmente apresentados ao congresso anual da *Associação Psiquiátrica Americana (APA)* em *Chicago*, em 2000 e mais tarde publicados e discutidos no *Journal of Clinical Psychiatry* no ano seguinte (89, 90, 161). As conclusões de *Ereshefsky* todavia, não vieram ser confirmadas por *Sajbel* e colaboradores, do *Instituto de Saúde Mental do Colorado*, em março de 2001, após submeter 17 esquizofrênicos à conversão semelhante, quando não foram capazes de encontrar qualquer diferença clínica ou laboratorial, inclusive nas concentrações plasmáticas (243). Em fevereiro de 2002 o *Psychiatric Times* noticiava a intensa disputa que então ainda se travava (27), com os técnicos da *Novartis* tendo protocolado questionamento formal junto à *FDA* sobre a bioequivalência dos genéricos da *Ivax Corporation* (anteriormente *Zenith Goldline Pharmaceuticals*) e da *Mylan* (267).

Há grande expectativa mundial em torno da aceitação definitiva destas formulações, inclusive no Brasil, pelos altos custos diretos do medicamento de marca e da matéria-prima no mercado internacional (181).

Mas, apesar dos encargos financeiros diretos, tem sido possível comprovar relação custo-benefício favorável ao emprego da clozapina na *Esquizofrenia Refratária* (91, 125, 229, 230). As vantagens tornaram-se possíveis em muitos levantamentos apesar do preço elevado pelos notáveis efeitos do medicamento em termos de:

-redução da sintomatologia negativa e melhor funcionamento social dos pacientes (273);

-melhor insight e desempenho cognitivo global (108, 217, 220, 221);

-sensível melhora na adesão ao tratamento (238, 274);

-redução na frequência e intensidade do eventual abuso paralelo de tabaco, álcool e outras substâncias (65, 117, 218);

-redução das tentativas de suicídio (187);

-redução de comportamentos auto-mutilantes, violentos e transgressões legais (39, 55, 56, 60, 86, 101, 124) além de

-consistentes reduções na frequência das reinstitucionalizações (71, 250), tanto em pacientes esquizofrênicos quanto em esquizoafetivos.

Nunca é demais lembrar a importância que a prevenção das reagudizações pode ter numa enfermidade que se caracteriza por deterioração cognitivo-afetiva residual, que tende a se acentuar inexorável e irreversivelmente a cada novo surto (169).

Atualmente, tamanho é o interesse pelo medicamento, que está em andamento um grande esforço mundial de pesquisa farmacogenômica, envolvendo diversos centros e instituições de pesquisa e empresas de todo o mundo, com o objetivo de mapear os polimorfismos genéticos que permitam identificar os pacientes em maior risco de agranulocitose e assim melhor selecionar os candidatos ao tratamento (07, 79, 80, 231). A empresa norte-americana *Genaisance Pharmaceuticals Inc.*, desenvolve atualmente um *kit* para análise genotípica individual com alguns polimorfismos já identificados (HAP CLOZAPINE®) que a companhia espera estar disponibilizando comercialmente por volta de 2005 (207).

Outra linha próxima de pesquisa envolve polimorfismos com expressão em receptores adrenérgicos, histaminérgicos ou serotoninérgicos que poderiam estar na base de ganhos ponderais mais expressivos (21).

Já é sabido, por exemplo, que os indivíduos com o polimorfismo *T102C* ligado a variantes dos receptores serotoninérgicos *5Ht_{2A}* estariam em maior risco para *Discinesia Tardia* quando medicados com antipsicóticos típicos (259), tornando-se de saída, candidatos preferenciais ao uso de clozapina.

Também já foram identificadas mutações, embora com expressão em termos populacionais mundiais ainda não estabelecida, que foram vinculadas a uma melhor resposta sintomatológica à clozapina como, por exemplo, o polimorfismo *GRIN2B C2664T* potencialmente determinante de desbalanceamentos na transmissão glutamatérgica (131, 160). É grande a expectativa que cerca a nova disciplina da Farmacogenética, que certamente adotou a clozapina como uma de suas linhas prioritárias de pesquisa (12, 22, 88, 180).

Mas o que importa destacar é que hoje a clozapina ainda deve ser considerada a substância-mater dos antipsicóticos atípicos pelo excepcional

perfil de eficácia antipsicótica e tolerabilidade extrapiramidal (24, 41, 49). Existe crescente argumentação em favor dos compostos mais recentes, atípicos de segunda geração mesmo para formas refratárias (265), baseada sobretudo em sua maior segurança hematológica que permite emprego mais generalizado e menos restritivo do ponto de vista clínico-laboratorial.

Mas a clozapina continua lentamente a ampliar a amplitude de sua utilização clínica.

Em dezembro de 2002, após o acompanhamento dos resultados de amplo e metodologicamente rigoroso estudo internacional custeado pela *Novartis* e liderado pelo *Prof. Herbert Y Meltzer* do Departamento de

Psiquiatria da

Universidade de Vanderbilt, e

contando com a participação do próprio *John M. Kane, Guy*

Chouinard e

outros especialistas do *InterSePT Study*

Group, estudo que a própria *FDA*

ajudou a elaborar e aperfeiçoar, a

clozapina tornar-se-ia o primeiro medicamento aprovado pela agência governamental norte-americana na indicação “prevenção do suicídio”. A clozapina comprovou promover significativas reduções (de até 26%) nas taxas de suicídio, em esquizofrênicos e pacientes esquizoafetivos (185, 186, 187, 224). Aguarda-se para breve seu licenciamento na nova indicação em diversos outros países.



Herbert Y Meltzer

Farmacocinética

A clozapina é rapidamente absorvida por via oral, sem sofrer a influência de alimentos e com intenso metabolismo de primeira passagem (apenas de 30 a 50% de uma dose oral alcançando a circulação sistêmica em forma não-modificada). Apesar da presença de alimentos no estômago não influir na absorção, uma retrocirculação êntero-hepática pode ser intensificada logo após as refeições. As concentrações plasmáticas podem mostrar considerável variação interindividual em relação às doses ingeridas, de acordo com fatores

como hábito de tabagismo (concentrações de clozapina são reduzidas em até 32% por indução da isoenzima *CYP 450 1A2* pelos hidrocarbonetos poliaromáticos do fumo e não pela nicotina), cafeinismo (efeitos opostos por inibição da mesma isoenzima) (210), variações individuais na intensidade do metabolismo hepático, capacidade de absorção gástrica, idade e possivelmente sexo (sexo feminino e idade avançada elevam as concentrações) (62, 77).

Distribui-se amplamente, atravessando com facilidade a barreira hematoencefálica. Liga-se às proteínas do plasma em proporções de até 95% e concentrações estáveis somente são alcançadas por volta de 7 a 10 dias ou mais. Sua $\frac{1}{2}$ vida plasmática pode variar de 6 a 30 h (média de 12h), com 50% sendo excretados na urina e 33% nas fezes, mas somente em pequena proporção em forma inalterada (62).

Como acontece com a maioria dos antipsicóticos, as concentrações plasmáticas não constituem parâmetro confiável *per se* para a resposta clínica e carece de qualquer utilidade para monitorar risco de agranulocitose, mas podem ser úteis para garantir que faixas terapêuticas mínimas tenham sido alcançadas ou para segurança dos pacientes nos quais alguns dos efeitos adversos dose-dependentes possam requerer particular atenção como as convulsões, ou elevação da prolactina, por exemplo.

Levantamento de longo prazo conduzido recentemente por psiquiatras do *Instituto de Psiquiatria de Nápoles*, buscando correlacionar o início das melhoras clínicas com as concentrações plasmáticas em 32 esquizofrênicos refratários em tratamento com doses fixas de 600mg/d de clozapina por 1 ano, revelou que dentre os inicialmente não-respondedores, 4 viriam a fazê-lo na 4ª semana, + 7 na 8ª, + 6 na 12ª e finalmente + 6 na 24ª, sempre correlacionando-se o aparecimento da melhora clínica com elevação dos níveis plasmáticos de clozapina e *clozapina-N-óxido*. Dos 9 que nunca responderam, todos sem exceção, mostravam concentrações de clozapina abaixo de 260ng/ml e tinham a *N*-desmetilação como via metabólica preferencial (92).

Contudo, a melhora clínica pode levar várias semanas com os resultados definitivos podendo levar meses para serem alcançados. Melhoras graduais crescentes podem ser registradas por períodos tão longos quanto 1 ou 2 anos (62), ou períodos até mais prolongados.

A clozapina é metabolizada em *desmetilclozapina (DCLZ ou norclozapina)* (25% do metabolismo da droga-mãe) e em *N-*

*óxido*clozapina (*NO-CLZ*, ou *CLZ-NO* em inglês) (20%). De acordo com estudo *in vitro*, as isoenzimas *CYP1A2* (30%), *3A4* (22%), *2C19* (24%), *2C9* (12%) e *2D6* (6%) participam da formação da norclozapina, mas nas faixas de concentração mais elevadas de clozapina, a *3A4* chega a contribuir com 37% da norclozapina formada (208). A formação do metabólito *N-óxido* é comandada exclusivamente pela família *CYP 3A*. A clozapina e a *N-óxido*clozapina são intercambiáveis o que explicaria parte da grande variabilidade inter e intraindividual observada nas concentrações plasmáticas da droga-mãe, sugerindo a razão entre as duas como um parâmetro mais representativo (51, 95, 174). *Aravargiri & Marder* encontraram proporções de 58% ± 14% para a norclozapina e 17% ± 6% para clozapina, no plasma de pacientes em tratamento regular com clozapina (11).

São ainda esparsos os estudos clínicos sistemáticos sobre o emprego de clozapina e outros atípicos em crianças e adolescentes (98, 227). Da mesma forma, os ensaios farmacocinéticos nesta faixa etária embora já se saiba, por exemplo, que o risco de agranulocitose ou de diabetes e ganho de peso costumam ser maiores neste grupo do que nos adultos saudáveis. Recente estudo conduzido por *Frazer* e colaboradores da *Harvard (Hospital Geral de Massachusetts e McLean)* e do *Instituto Nacional de Saúde Mental norte-americano (NIMH)* com seis pacientes de 9 a 16 anos com *Esquizofrenia* iniciada na infância, tratados com clozapina 200mg/d (3,4mg/kg), em média, encontrou concentrações plasmáticas de norclozapina, clozapina-*N-óxido* e da droga-mãe, respectivamente de 410, 63 e 289ng/mL, o que difere muito do padrão adulto quando a norclozapina costuma situar-se em concentrações 10 a 25% menores que a droga-mãe. Eles puderam confirmar que o grau de eficácia assim como a frequência e intensidade da maioria dos efeitos adversos, estavam positivamente correlacionados, de forma razoavelmente precisa, às concentrações de clozapina livre e seu metabólito ativo (norclozapina) (103).

Farmacodinâmica

A clozapina tem ações em múltiplos receptores (dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos) configurando um singular e complexo perfil farmacodinâmico. Tem sido hipotetizado que as

ações terapêuticas únicas da substância se deveriam, ao menos em parte, a mecanismos gabaérgicos adicionais (aumento do *turn-over* de *GABA* no *nucleus accumbens* com inibição indireta da transmissão dopaminérgica).

A clozapina, naqueles receptores mais freqüentemente relacionados à ação terapêutica dos atípicos, comporta-se como um antagonista serotoninérgico/dopaminérgico misto e peculiar. Seu bloqueio dopaminérgico D_2 é brando, mas são potentes os antagonismos serotoninérgicos $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_{1C}$, $5HT_3$, $5HT_6$ e $5HT_7$. O bloqueio dopaminérgico nos subtipos D_1 e D_4 é mais intenso, especialmente em D_4 (pelo menos 3 vezes mais) do que em D_2 (15, 54). Esta grande afinidade da clozapina por D_4 desencadeou uma intensa busca por antagonistas seletivos deste subtipo de receptor que já redundou em novos potenciais antipsicóticos (140, 270), mas com resultados clínicos em geral decepcionantes, como recente ensaio negativo com a fananserina.

Em estudos de neuroimagem com técnicas autorradiográficas quantitativas, comporta-se de modo completamente diferente do haloperidol, induzindo a proliferação (“*up-regulation*”) de receptores D_1 , mas não de D_2 , com decréscimo (“*down-regulation*”) dos serotoninérgicos $5HT_2$ (15).

Age como bloqueador α_1 -adrenérgico central o que explica a sedação, o relaxamento muscular, taquicardia, hipotensão e pequenas alterações no eletrocardiograma.

Mostra intensa afinidade pelos receptores muscarínicos M_4 e M_5 como antagonista ocasionando intensos efeitos anticolinérgicos, mas seu papel como agonista pleno no subtipo M_4 seria responsável, pela freqüente constatação de sialorréia. Todavia, o uso da pirenzepina (um antagonista M_4 seletivo não disponível comercialmente no Brasil) não se mostrou eficaz em ensaio duplo-cego contra placebo (18), ao contrário do que se observa com a clonidina (agonista/antagonista alfadrenérgico) que sugere a existência de mecanismos adrenérgicos na gênese do fenômeno. Há também evidências recentes provenientes da experimentação animal com roedores que sugerem ação agonista nos receptores colinérgicos nicotínicos do tipo α_7 hipocámpais, fato que estaria na base de seus efeitos terapêuticos na correção do déficit de inibição do processamento dos potenciais evocados por estímulos auditivos, típico de pacientes esquizofrênicos (249).

Eficácia e papel terapêutico

Hoje, a despeito de pequena controvérsia residual no que diz respeito a uma eficácia global superior entre os antipsicóticos em geral (típicos e atípicos), que inclua ação sobre sintomas positivos e formas agudas da *Esquizofrenia*, a clozapina goza, indiscutivelmente de sólido prestígio terapêutico nas formas refratárias e segurança nos casos em que se deva particularmente temer, efeitos adversos motores extrapiramidais e elevações da prolactina, inevitavelmente registrados com os neurolépticos ou antipsicóticos típicos (16, 61, 240). Este seria o caso, por exemplo, dos pacientes com propensão a formas particularmente graves de distonia aguda (trismo, distonia diafragmática ou laringo-faringéia (166), levando a movimentos respiratórios irregulares, apnéia obstrutiva ou dificuldades na deglutição), *Catatonia* medicamentosa, portadores de discinesias e distonias tardias, hipertermia maligna e *Síndrome Neuroléptica Maligna*, em tratamentos prévios com antipsicóticos típicos. O desenvolvimento de acatisia aguda com grave risco de suicídio também pode constituir-se em sério problema clínico, pelo menos para um subgrupo de pacientes, tornando-se a clozapina nestes casos, o antipsicótico de escolha.

Estima-se conservadoramente que cerca de 30 a 50% dos pacientes refratários sejam beneficiados (144). Deve ser recordado, porém, que a revelação de *Meltzer* e colaboradores (189) de que com prazos maiores de seis meses ou mais, seria possível alcançar melhoras em até 60% dos casos, tem encontrado respaldo em outros estudos de longa duração, como os de *Wilson* (6 meses, 62%)(283), *Breier* e colaboradores (1 ano, 60%)(37) e *Conley* e colaboradores (mais de 1 ano, 68%)(68). No entanto, não se pôde precisar até que ponto diferenças nos critérios empregados para *refratariedade* e *melhora*, além da diferente duração dos ensaios, teria tido influência nos resultados citados, todos eles bem superiores aos do estudo original de *Kane* com seis semanas.

Há evidências provenientes de estudos abertos de sua utilidade na manutenção da *Esquizofrenia* recidivante, com redução da freqüência de reagudizações e aumento da adesão ao tratamento, mesmo sem estar disponível na forma *dépôt*, uma alternativa eficaz embora menos segura, com os antipsicóticos típicos (116). No estudo de *Meltzer*, pacientes que não haviam melhorado previamente com 3 antipsicóticos diferentes, após 1 ano de tratamento com a clozapina, tiveram a taxa de re-hospitalização

reduzida em 83% em relação ao ano anterior (188). Em período maior, de dois anos e meio, Miller e colaboradores (195), encontraram redução significativa em relação a igual período prévio. No estudo já citado de Breier e colaboradores (37) também foi verificada redução significativa nas recaídas e hospitalizações na comparação com o ano precedente, entre pacientes tratados com clozapina. Alguns dos estudos foram capazes de demonstrar adicionalmente, melhoras no desempenho social, ocupacional e na qualidade de vida dos pacientes. Acumulam-se evidências, algumas reunidas como achados inesperados em pesquisas com outras finalidades, que a clozapina pode melhorar muito o desempenho cognitivo de esquizofrênicos crônicos (108). Recentemente, por exemplo, McLean e colaboradores de Hamilton, Canadá constataram em análise *post hoc*, durante a busca por fatores discriminativos, que a incapacidade em filtrar estímulos irrelevantes que tanto prejudica o desempenho de esquizofrênicos crônicos em tarefas cognitivas, se correlacionava positivamente, em grau estatisticamente significativo, a tratamento com clozapina (179).

Também têm sido observadas reduções estatisticamente significativas do comportamento suicida (“taxas de suicidalidade”) além da heteroagressividade (39, 50) em pacientes esquizofrênicos e esquizoafetivos, mesmo em comparações randomizadas, duplo-cegas com atípicos similares como a olanzapina, culminando na recente aprovação pelo FDA desta nova indicação (prevenção do suicídio) para a clozapina, despertando grande interesse dos neurocientistas pelos possíveis mecanismos farmacodinâmicos envolvidos (187, 254).

Embora a co-morbidade com abuso de álcool e outras substâncias deva se constituir em contra-indicação relativa para o tratamento com a clozapina pelos riscos envolvidos, as evidências reunidas até o momento parecem indicar que a clozapina reduz tais comportamentos de forma significativa e superior a outros antipsicóticos, inclusive atípicos como a risperidona (117, 218, 219).

Há relatos esporádicos na literatura de utilidade no controle da polidipsia e hiponatremia de esquizofrênicos e pacientes não-esquizofrênicos com doença degenerativa orgânico-cerebral (182).

Surpreendentemente, a despeito da necessidade de hemogramas freqüentes, a adesão ao tratamento com clozapina tem se revelado superior à observada com antipsicóticos típicos, especialmente naqueles pacientes com boa

resposta clínica (238) e até mesmo comparações de custo/benefício em pacientes crônicos lhe têm sido favoráveis.

Ampla e rigorosa metanálise registrada na *Cochrane Organization*, conduzida por Wahlbeck e colaboradores, revisada periodicamente pelos autores conforme as normas da organização, tem sido capaz de manter a superioridade da clozapina no tratamento da *Esquizofrenia* em comparação com os antipsicóticos típicos, de forma cabal (273).

Outras Indicações

Entre as possíveis indicações da clozapina, além da *Esquizofrenia Refratária*, intolerabilidade aos neurolépticos e prevenção do suicídio, têm sido relacionadas pela literatura especializada (59, 134, 211, 240):

- *Transtorno Esquizoafetivo;*
- *Transtorno Esquizotípico;*
- *Mania refratária ou Depressão grave com sintomas psicóticos;*
- *prevenção e controle de conduta heteroagressiva contumaz grave em pacientes com Esquizofrenia, Transtorno Esquizoafetivo, Transtorno Afetivo Bipolar refratário, Deficiência Mental ou Demência;*
- *sintomatologia psicótica induzida pela levodopa em pacientes com Doença de Parkinson;*
- *psicose como co-morbidade ou sintomas psicóticos em transtornos orgânicos da senilidade;*
- *Transtornos Invasivos do desenvolvimento em crianças e adolescentes;*
- *como coadjuvante no tratamento de manutenção do Transtorno Bipolar;*
- *Discinesia e Distonia Tardias.*

Quando se considera o emprego da clozapina não se deve deixar de levar em consideração os altos custos do medicamento, os riscos envolvidos (em termos de tolerabilidade e possível superdosagem), bem como obter do paciente e familiares o compromisso em cumprir rigorosamente as exigências de segurança impostas pelo tratamento em função de:

-risco de agranulocitose, especialmente em idosos, adultos fisicamente debilitados, crianças e adolescentes;

-necessidade de vigilância permanente pelo risco de superdosagens potencialmente letais com finalidade suicida, acidentais em crianças ou tóxica por interação indevida com medicamentos não autorizados, álcool e outras substâncias de abuso, bem como a

-existência de alternativas mais seguras e econômicas dadas pelo uso mais racional dos antipsicóticos típicos, associações destes com benzodiazepínicos, antidepressivos e anticolinérgicos para melhores respostas ou ajuste nas doses de levodopa nos parkinsonianos, por exemplo, ou ainda, para aqueles em condições econômicas a

-existência de novas alternativas em atípicos de segunda geração como amisulprida, risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona, já licenciados no país (apenas a amisulprida e a ziprasidona ainda não incorporados a dispensação na rede pública em nosso país), e livres de riscos hematológicos significativos (104).

Algumas das indicações suplementares mencionadas devem ser tomadas como sugestões promissoras, sem suficiente conhecimento acumulado até agora para autorizar o emprego generalizado da clozapina (281).

É o momento de lembrar que, a despeito da onda atual de otimismo terapêutico, uma palavra de cautela contra a extensão do emprego da clozapina muito além das fronteiras das formas refratárias foi dada recentemente por quem teria autoridade de sobra para fazê-lo. Em estudo randomizado, duplo-cego, de seis meses (29 semanas), comparativo com o haloperidol em doses moderadas, envolvendo esquizofrênicos parcialmente refratários tratados na comunidade, Kane e colaboradores confirmaram uma significativa superioridade da clozapina em termos de abandono de tratamento (51% haloperidol, 12% clozapina) e melhora clínica (57% clozapina, 25% haloperidol), mas teriam sido incapazes de confirmar a superioridade sobre o clássico neuroléptico, entretanto, em termos de melhoras de sintomas negativos conforme as definições tanto da BPRS quanto da PANSS (145).

Duração do Tratamento

Quando não se obtém qualquer melhora nas semanas iniciais, convém estabelecer um

prazo para continuar insistindo com a clozapina. O protocolo nacional prevê um prazo máximo de 12 semanas para a obtenção de melhora mínima de 30% nos escores da BPRS (106, 196) para prosseguir com um tratamento caro e que envolve riscos.

No levantamento de Pickar e colaboradores (214) o tempo para obtenção de resultados ótimos situou-se em torno de 107 dias (ou 15 semanas), cifras inferiores aos achados de Lieberman e colaboradores (171) que verificaram picos de resposta entre 12 e 24 semanas. No estudo já citado de Conley e colaboradores, de 1997 (68) constatou-se que havia pouco ganho com o prolongamento do tratamento além de 8 semanas, em qualquer faixa de dose, quando nenhuma melhora fora até então registrada. Este também, aliás, foi o tempo médio (7,6 semanas) no consenso de 185 renomados especialistas para interromper um tratamento ineficaz com a clozapina (183). Stern e colaboradores (255) lograram demonstrar que a inexistência de qualquer melhora nos escores da BPRS já no final da primeira semana de tratamento poderia possuir valor prognóstico.

Zito e colaboradores, em estudo randomizado envolvendo 202 pacientes refratários hospitalizados, e com resultados globais inferiores aos demais, a partir de uma melhora inicial de 19% dos pacientes ao final de 6 semanas de tratamento, lograram alcançar 29% com 12 semanas, um resultado que pouco se alteraria ao final de 1 ano de tratamento (33%) (287).

Apesar do que acabamos de mencionar, é preciso lembrar que há sólida evidência de que as melhoras iniciais da clozapina nos esquizofrênicos crônicos, mostram-se cumulativas e prolongadamente graduais na experiência de outros autores, intensificando-se por longos intervalos de 1, 2 ou, até mesmo, 3 anos (82).

Na ausência de previsores de boa resposta universalmente consagrados (269), esforços têm sido feitos no sentido de estabelecer algumas diretivas que, consideradas *a priori*, pudessem evitar o desperdício e os riscos de ensaios desnecessários com maior duração. Além dos testes baseados em polimorfismos genéticos, já citados, vêm sendo recolhidas evidências, por exemplo, de que assimetrias intra (anterior maior que posterior) e inter-hemisférica (esquerda maior do que direita) em todas as faixas de frequência no eletroencefalograma de repouso, mostram-se boas previsoras da resposta ao tratamento de longo prazo da clozapina em esquizofrênicos (152). Konicki e colaboradores, em pacientes de unidade da Veterans Administration em

Cleveland, Ohio, verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os escores de resposta à clozapina nos esquizofrênicos com alargamentos dos sulcos frontais (não-respondedores) e com sulcos preservados (respondedores), em avaliação cega (157) sugerindo a necessidade de integridade do córtex frontal para boa resposta ao medicamento.

No estudo de *Lieberman* e colaboradores com duração de 1 ano e envolvendo 84 esquizofrênicos hospitalizados (66 refratários e 18 com intolerabilidade), comportaram-se como previsores de má resposta, fatores como sexo feminino e início precoce da doença e, ao contrário de boa resposta, a sub-forma paranóide e a preexistência de efeitos extrapiramidais com antipsicóticos convencionais (171).

Controle Hematológico

A clozapina e outras benzo-heteroepinas como loxapina, olanzapina e quetiapina, além de fenotiazínicos como a clorpromazina, proclorperazina, promazina, tioridazina e mepazina podem induzir, como fenômeno transitório de início de tratamento, quedas nas contagens de leucócitos e granulócitos numa frequência que pode variar de 5 até 15% dos casos, sem maiores conseqüências ou significado clínico. Entretanto, registro de infecções repetidas (especialmente estomatites, glossites, faringites e laringites), dores de garganta e/ou febres de origem obscura, associadas às anormalidades do hemograma, devem servir de alerta para a imediata suspensão do antipsicótico e instituição de acompanhamento clínico especializado.

Fala-se em *leucopenia* quando a contagem dos leucócitos situa-se abaixo de $3500/mm^3$, *granulocitopenia* como contagem de granulócitos abaixo de $1500/mm^3$, e *agranulocitose* quando abaixo de $500/mm^3$. *Trombocitopenia* caracterizaria-se por contagens de plaquetas abaixo de $100.000/\mu l$ (hemorragias espontâneas ocorrendo apenas com níveis inferiores a 20.000), mas muito raramente é registrada com o uso de clozapina (194, 240).

Abstraindo-se de seu perfil terapêutico inédito e da virtual ausência dos efeitos adversos neuroendócrinos e neuromotores comuns aos antipsicóticos convencionais, o tratamento com a clozapina não pode dispensar prolongado controle laboratorial hematológico, mais intenso no período inicial (hemogramas repetidos no mínimo semanalmente nos 6 primeiros meses e

mensalmente por pelo menos um ano) pelo importante risco de agranulocitose. Deve ser lembrado contudo que, embora ocorrências excepcionais, está descrito o súbito aparecimento de leucopenia e mesmo agranulocitose em tratamentos de longa duração até então bem tolerados (257). Foi registrado pela literatura médica o caso de um paciente branco com 41 anos de idade, em tratamento com clozapina por mais de 88 meses, que após 1 semana da associação com risperidona desencadeou agranulocitose que evoluiu, felizmente, para remissão com a suspensão do medicamento e instituição de sargramostima (um fator estimulante da produção de granulócitos não disponível comercialmente no país) (212).

Nos Estados Unidos, a prevalência da agranulocitose com a clozapina foi inicialmente estimada em 1 a 2% (240), com base no registro de 17 casos em 1780 pacientes durante os ensaios clínicos norte-americanos prévios ao seu licenciamento (63), mas há registro de prevalências tão altas quanto 7% em algumas casuísticas européias antigas. Atualmente, com a instituição dos protocolos clínicos e laboratoriais ligados a programas específicos de farmacovigilância, teria se estabilizado segundo últimos levantamentos em menos de 1% (0,38% a 0,73%) (111, 132, 240). De qualquer maneira, são taxas ainda superiores às observadas com as fenotiazinas mais implicadas com maior frequência nesta grave iatrogenia. O risco de agranulocitose não se mostra fenômeno dose-dependente e portanto, do mesmo modo que para controle da eficácia terapêutica, a mensuração de concentrações plasmáticas carecem de maior utilidade em sua prevenção (240).

Quanto aos parâmetros de controle hematológico, *Phillip Janicak* na edição de 1999 de seu manual de psicofarmacoterapia (139) é de opinião que contagens leucocitárias abaixo de $5000/mm^3$ no decorrer do tratamento devam impor hemogramas mais frequentes (até 3 vezes por semana) e, abaixo de $3500/mm^3$ (ou contagem granulocitária abaixo de $1500/mm^3$), a imediata suspensão da clozapina. Para este consagrado psicofarmacologista, contagem leucocitária normal prévia seria mandatória para o ingresso no tratamento. Contudo, a maioria dos protocolos e algoritmos, não estabelece critérios tão rigorosos, com o protocolo do *Ministério da Saúde* vigente para as unidades do *SUS* em nosso país, considerando excludentes apenas contagens de leucócitos inferiores a $3000cels/mm^3$, de granulócitos inferiores a $1500cels/mm^3$ e de plaquetas inferiores a $100.000/mm^3$ (196).

A bula do produto nacional autoriza iniciar tratamento nos pacientes com contagem prévia de leucócitos igual ou superior a $3000/mm^3$ e de neutrófilos igual ou superior a $2000/mm^3$ (205).

Mas na verdade, do mesmo modo que altos níveis plasmáticos de clozapina, baixos valores na contagem leucocitária basal não se mostram necessariamente bons previsores do risco da agranulocitose (04, 13, 191). Hoje, em muitos protocolos alcançou-se consenso em dispensar valores preliminares rigorosamente normais, tornando-se admissível iniciar o tratamento com contagens leucocitárias a partir de $3500/mm^3$ (isto é, ausência de leucopenia) desde que a contagem de granulócitos situe-se acima de $2000/mm^3$ (10, 24, 63, 240) e não haja história prévia de transtorno mieloproliferativo, leucopenia ou agranulocitose. Atualmente, consagra-se cada vez mais uma tendência a valorizar mais quedas bruscas e acentuadas (de 30% ou mais) de um exame para outro que venham a ocorrer durante o tratamento, mesmo em pacientes cujos valores ainda se situam dentro da normalidade ou estejam apenas levemente reduzidos.

Ao estabelecerem o período dos três meses iniciais como o de maior risco para o desenvolvimento da agranulocitose, *Alvir & Lieberman*, 1994, observaram que, curiosamente, um aumento (picos de 15% ou mais) nos valores basais nos primeiros 75 dias de tratamento revelava-se um fator predictor bastante sensível, embora não específico, para o desenvolvimento posterior da discrasia (05, 06). Picos semelhantes entre a terceira e a décima semana foram observados por *Bourin* e colaboradores em 3 casos de leucopenia (um de agranulocitose) em sua casuística (36).

De acordo com o protocolo canadense, uma vez iniciado o tratamento, se a contagem leucocitária cair até $2000/mm^3$ e/ou granulocitária até $1500/mm^3$, e/ou ocorrer uma queda total diferencial ou global (soma das quedas) de 3000 ou mais céls/ mm^3 nas últimas 4 semanas, mesmo com contagens finais de 3500 leucócitos/ mm^3 ou mais, ou queda de 1500 ou mais granulócitos/ mm^3 mesmo com contagens finais iguais ou superiores a $1500/mm^3$, e/ou sinais clínicos sugestivos de imunossupressão, o tratamento pode continuar, mas sob estreito acompanhamento clínico, passando os hemogramas a serem realizados, no mínimo, duas vezes por semana (63).

Na maioria dos protocolos, diante de contagens leucocitárias inferiores a $2000/mm^3$ e/ou granulocitárias inferiores a $1500/mm^3$ o tratamento deve ser imediatamente interrompido,

e embora haja relato de reinstituição com êxito, a clozapina não deve ser reinstituída após eventual normalização, uma vez que a discrasia costuma recorrer, ainda mais cedo e com menores doses diárias de clozapina (240).

Nos extremos das faixas etárias e no sexo feminino (em média 2:1), o risco mostra-se consistentemente maior. A agranulocitose costuma ter uma alta mortalidade (de 20% a 40%) e sua prevalência, além do sexo feminino e da idade, também aumenta significativamente na presença de doença sistêmica importante ou condições fisicamente debilitantes.

Em 14 de julho de 1997, em reunião presidida por *John Kane* e com a participação entre outros, de *Stephen Marder*, *Ming Tsuang* como membros, e de *Carol Tamminga* e *Daniel Casey*, como consultores, o *Comitê Consultivo para Psicofármacos (Psychopharmacological Drugs Advisory Committee)* da *FDA* decidiu tornar menos rígidas as rotinas de controle laboratorial formuladas inicialmente (1 ano), passando a exigir hemogramas com periodicidade semanal apenas nos 6 primeiros meses. Findo este período, os pacientes com contagens leucocitárias normais, passariam a realizar hemogramas quinzenais e, após um ano de acompanhamento, com resultados satisfatórios, a vinculação ao programa poderia deixar de ser mandatória para tornar-se voluntária (99).

No Reino Unido o protocolo prevê hemogramas semanais apenas nas 18 primeiras semanas, quinzenais de 19 a 52 semanas, com flexibilidade para exames mensais a partir de então, prevendo-se uma frequência maior, de duas vezes por semana, em qualquer etapa, apenas diante do registro de leucopenia. A suspensão definitiva da clozapina estaria recomendada nas contagens de leucócitos abaixo de $3000/mm^3$ e de neutrófilos abaixo de $1500/mm^3$, com a realização obrigatória de hemograma de "follow-up", transcorridas 4 semanas após interrupção por qualquer outro motivo (24).

A bula do fabricante no Brasil recomenda o prazo de 18 meses para a periodicidade semanal dos hemogramas, que passam a serem realizados mensalmente, no mínimo, durante toda sua duração com exame final obrigatório, 30 dias após o término do tratamento (205). O protocolo do *Ministério da Saúde* para as unidades do *SUS* (196) prevê a realização do hemograma ao se iniciar ou reiniciar o tratamento, semanalmente também apenas nas 18 primeiras semanas e, estando normais, mensalmente a partir de então, durante todo o tratamento. O protocolo sugerido pelo *Programa de Esquizofrenia da Universidade*

Federal do Estado de São Paulo, prevê, do mesmo modo que a portaria federal, exames semanais nas primeiras 18 semanas, com exames mensais daí em diante. No caso de interrupção do tratamento por período de 3 dias até 4 semanas, por motivo não hematológico, pacientes em tratamento com clozapina por mais de 18 semanas e portanto, já em controle mensal, voltam a se submeter a hemograma semanais nas 6 primeiras semanas após a reintrodução. Pacientes cuja interrupção tenha durado mais do que 4 semanas voltam a cumprir todo o período de controle semanal de 18 semanas. (53).

O protocolo norte-americano mencionado por *Sadock & Sadock* adota uma postura mais rígida, recomendando a retomada dos hemogramas semanais por novo período de seis meses a todos os pacientes que interromperem a medicação por mais de 36 horas. (240).

É importante não esquecer de advertir paciente e familiares da necessidade de repetir o hemograma trinta dias após eventual abandono ou interrupção do tratamento e manter-se em contato com o sistema de farmacovigilância, já que o risco de agranulocitose não costuma cessar imediatamente com a suspensão.

Posologia e Outros Efeitos Adversos

Antes de mais nada, é importante lembrar que alguns dos efeitos adversos mais problematizantes da clozapina, podem ser inteiramente evitados respeitada a gradualidade nas doses iniciais e em eventuais reinícios do tratamento após interrupções com mais de 24h. A dose inicial deve situar-se obrigatoriamente em 12,5 a 25mg à noite, no primeiro dia, seguindo-se aumentos de 25 a 50mg a cada 2 a 3 dias, até se atingir de 250 a 450mg/d. Raramente são necessárias doses acima de 600mg/dia que freqüentemente se relacionam ao aparecimento de convulsões. Recomenda-se que a dose diária seja fracionada em 2 a 4 tomadas, com até 200mg de cada vez no máximo, reservando-se sempre a dose maior para o horário noturno. A dose máxima tolerável situa-se em 900mg/dia (240, 241).

No Brasil, o protocolo do *Ministério da Saúde* (196), prevê uma dose inicial de 12,5mg à noite no dia 1, com aumentos de 25mg a cada 1 a 2 dias, até alcançar-se de 300 a 400mg/d. Aumentos adicionais de 50mg a cada 3 ou 4 dias

poderão ser feitos até atingir-se a dose máxima prevista na portaria (800mg/d), quando nos primeiros 30 dias não houver registro de melhoras. O protocolo pioneiro no Brasil, proposto por *Chaves & Shirakawa* da *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)* também limita-se a 12,5mg como dose inicial, com aumentos de apenas 25mg a cada 1 ou 2 dias até atingir doses entre 300 a 400mg que deverão ser mantidas por 4 semanas, findas as quais, poderão ser aumentadas se necessário, de acordo com a tolerabilidade, com acréscimos de 50mg a cada 2 ou 3 dias até se atingir faixas terapêuticamente eficazes, sem ultrapassar o limite, menor, de 600mg/dia (53).

Já a bula do produto nacional (LEPONEX® - *Novartis Biociência SA*) prevê dose inicial de 12,5mg a 25mg em 1 ou 2 tomadas no primeiro dia, 25 a 50mg/d no segundo dia, com acréscimos diários de 25 a 50mg durante 2 a 3 semanas até se atingir 300mg/dia. Se necessário, a partir de então, são feitos aumentos adicionais de 50 a 100mg em intervalos de 3 a 4 dias ou, preferencialmente, de uma semana até a dose máxima permitida, de 900mg/d. (205). Como se pode constatar, os protocolos oficiais aqui examinados, prevem posologia e escalonamentos diários e dose máxima, de modo mais conservador.

Além de sedação e hipotensão, um dos efeitos adversos dose-dependentes mais freqüentes, aqui já sem o desenvolvimento de tolerância, são alterações da bioeletrogênese cerebral registradas no eletroencefalograma. Elas consistem em predomínio das faixas de freqüência *delta* e *teta* em todas as áreas, com predomínio frontal, central e parietal, no registro do eletroencefalograma (48, 58, 143, 153). Essas alterações podem redundar em convulsões generalizadas tônico-clônicas ou manifestações mioclônicas (83, 120). Convulsões em geral, ocorrem em 2,8% dos pacientes em média, chegando a atingir cifras de 4.4% nas doses acima de 599 mg/dia, caindo para 1 a 2% em doses inferiores a 300 mg/dia. Este risco pode aumentar com a duração do tratamento e no levantamento de *Devinsky e cols.* de 1994, comprovou-se que chegava a alcançar 10% dos pacientes em tratamento por mais de 3 ½ anos (81). Paroxismos também têm sido relacionados, no entanto, a aumentos rápidos nas doses diárias. Na ocorrência de convulsões o antiepiléptico a ser empregado preferencialmente é o valproato de sódio (ácido valpróico) estando contra-indicados, a carbamazepina pelo perfil mielossupressor definido e os barbitúricos pela acentuada ação

depressora sobre o sistema nervoso central. Convém lembrar que o ácido valpróico é potencialmente hepatotóxico, havendo caso relatado de encefalopatia hepática em associação com a clozapina (284). Outras opções mais recentes são dadas pela lamotrigina e talvez pela gabapentina. Acumulam-se evidências recentes de que a lamotrigina (LAMICTAL[®]) pode se constituir em alternativa válida ao potencializar efeitos antipsicóticos da clozapina (84), mas esta substância também tem mostrado efeitos mielossuppressores. No *status epilepticus* deve ser evitada administração endovenosa de benzodiazepínicos (150).

Entretanto, com tudo isto, recentemente foi descrita de forma, aliás, surpreendente, uma redução na frequência das convulsões em 3 dos 6 epiléticos com psicose, que neurologistas do *Instituto de Neurologia de Londres* resolveram tratar com clozapina (165). Também não foram reunidas evidências de que o tratamento simultâneo com eletroconvulsoterapia (*ECT*) possa embutir riscos maiores. De qualquer forma, antecedentes de epilepsia, traumatismo craniencefálico ou importantes alterações no *EEG*, são motivos para suscitar cuidadosa análise individual do possível risco/benefício antecipado para o uso de clozapina em tais pacientes (215).

Outros efeitos adversos menos graves, embora mais frequentes em início de tratamento, e que, em geral, demandam atenção clínica, especialmente em idosos e nos já predispostos, são:

- sedação e sonolência,
- hipotensão ortostática com risco de síncope,
- palpitações, taquicardia e aumento da variabilidade na frequência cardíaca (64),
- constipação, boca seca ou sialorréia,
- enurese noturna ou incontinência urinária,
- congestão nasal,
- hiperglicemia,
- hiperlipidemias,
- ganhos de peso superiores a 4% e
- transtornos da termorregulação.

Queixas de constipação costumam ser frequentes (até 33%), e como já foi registrado para outros antipsicóticos com forte ação anticolinérgica, podem culminar na instalação de íleo paralítico, eventualmente com desfecho fatal (170). Todavia, na maioria dos casos a constipação pode ser contornada com aumento na ingestão de líquidos e com dieta rica em fibras.

Diante de formas mais graves com possibilidade de formação de fecalomas e oclusão intestinal, laxantes eficazes como as soluções de fosfato de sódio ou, em medida extrema, manitol (FLEET[®] ENEMA, MANITOL[®] sol 20%) podem ser instituídos. Oclusão intestinal por íleo paralítico é complicação grave que exige cuidados especializados em ambiente hospitalar (260) do mesmo modo que os raros casos de pancreatite já relatados (110, 277).

Leve hipotermia, no início do tratamento, seria tão comum (87%), como com a clorpromazina. Como seu mecanismo é hipotalâmico, casos mais renitentes podem ser manejados com 500 µg de hormônio liberador da tireotrofina (*TRH*) por via parenteral ou benzodiazepínicos (*v. interações*) (240). Uma hipertermia benigna e transitória (elevações pouco acima de 38°C) pode ocorrer no início do tratamento, especialmente nas três primeiras semanas. A intensidade e frequência do fenômeno aumenta com a idade, mas não costuma interferir com a adesão ao tratamento a médio prazo (261). Febres de início mais tardio, mais intensas ou persistentes, devem advertir para risco de agranulocitose, miocardite ou instalação de *Síndrome Neuroléptica Maligna*, esta última especialmente entre os pacientes em uso simultâneo de outros antipsicóticos ou de sais de lítio.

Embora hipotensão e taquicardia ocorram sempre no início do tratamento (aumento médio de 10 a 15 batimentos/min em 25% dos pacientes) só uma minoria apresenta alterações da repolarização miocárdica dose-dependentes no eletrocardiograma, como as que podem ser observadas com outros antipsicóticos (depressão do segmento *ST*, achatamento ou inversão da onda *T* e prolongamento do intervalo *QT* corrigido (*QTc*)) que se mostram benignas e reversíveis (146). Só excepcionalmente complicações cardiovasculares levam à suspensão do tratamento em pacientes previamente hígidos. Recente levantamento cobrindo a esmagadora cifra de 2.8 milhão/pacientes/ano em uso de clozapina em todo o mundo, comprova uma excepcional tolerabilidade por parte da clozapina entre outros antipsicóticos com relação ao risco de prolongamento do intervalo *QTc* no *EKG* e/ou arritmias do tipo *Torsade de Pointes*, com registro de apenas 3 casos (64, 276)! A taquicardia e as palpitações, quando muito perturbadoras quando não acompanhadas de sinais sugestivos de miocardite, podem ser manejadas com betabloqueadores, de preferência o atenolol

(ATENOL[®]) que diferentemente do propranolol (INDERAL[®]), não se mostra miotóxico.

No caso da hipotensão, é comum que se desenvolva rápida tolerância, e a redução das doses ao nível anterior, ou aumento da ingestão de cloreto de sódio e, até eventualmente o uso da fludrocortisona (FLORINEFE[®]), são medidas, em geral, suficientes para contorná-la. Deve ser evitado sempre o uso da epinefrina (ADRENALINA 1:1000[®], EPINEFRINA[®]) que, na vigência do bloqueio alfa adrenérgico, pode acentuar ainda mais a hipotensão.

Excepcionalmente, foi relatada ocorrência de hipertensão, associada ou não a aplicações de eletroconvulsoterapia (247).

A clozapina e outros atípicos de segunda geração têm sido relacionados ao agravamento ou desencadeamento de *Diabetes Mellitus*, instalando-se muitas vezes de forma súbita, já com ceto-acidose descompensada (14, 114, 126, 172, 197, 200, 204, 246, 282). Há evidências de que pacientes mais jovens estão mais expostos ao problema (155, 156, 177, 262), assim como afro-americanos em relação a caucasianos e hispânicos (08). Diversas hipóteses, em termos de causalidade, embora nenhuma ainda conclusiva, foram levantadas para a hiperglicemia dose-independente, reversível com a suspensão e recorrente com a readministração, que se verifica com as benzo-heteroepinas. Tanto com o uso de clozapina quanto de olanzapina e também provavelmente, de quetiapina:

- 1) *sensibilidade diminuída à insulina, independente do antipsicótico;*
- 2) *resistência à insulina, dependente do antipsicótico;*
- 3) *bloqueio serotoninérgico;*
- 4) *superutilização da insulina devido ao ganho ponderal* (173).

Hoje já se sabe que os pacientes psiquiátricos em geral (particularmente os portadores de *Transtorno Bipolar do Tipo I* e *Transtorno Esquizoafetivo*) mostram-se mais propensos a desenvolver *Diabetes do Tipo II* do que a população em geral (226). Um levantamento recente, feito a partir de novos casos de diabetes, embora comprovando risco leve, mas estatisticamente significativo para “uso prévio de antipsicóticos”, não conseguiu comprovar a correlação específica para a clozapina, sugerindo uma possível superestimulação deste risco pela literatura (275). De qualquer forma, casos com maior evidência de risco devem suscitar controle laboratorial regular rotineiro (184). Para manejar

eventuais elevações da glicemia, devem ser evitados hipoglicemiantes orais sulfonamídicos como a clorpropamida (DIABENCONTROL[®], DIABINESE[®], GLICOBEN[®], GLICORP[®]) ou a gliclazida (DIAMICRON[®]) que são potencialmente mielossupressores, preferindo-se nos casos leves, em primeiro lugar, restrições dietéticas e exercícios físicos. Há relatos, porém, de casos mais graves que impõem a suspensão do tratamento e emprego de insulina (137, 235, 278).

A clozapina e outros atípicos benzo-heteroepínicos também têm sido responsabilizados por aumento dos níveis dos lipídeos no sangue (colesterol, ésteres e triglicérides) (193, 285) risco que parece ser intensificado quando se usa simultaneamente medicamentos betabloqueadores, em especial o propranolol (INDERAL[®]) (23). Aqui, do mesmo modo que na prevenção e controle do eventual ganho de peso e/ou hiperglicemias, as hiperlipidemias devem ser monitoradas por exames regulares e, se preciso, combatidas com exercícios físicos e restrição alimentar, evitando-se o emprego de anorexígenos anfetamínicos. A fenilpropanolamina (um vasoconstritor simpaticomimético usado como descongestionante) (DESCON[®]) mostrou-se, porém, ineficaz em ensaio randomizado, placebo-controlado, duplo-cego conduzido com a finalidade (33). O emprego de orlistat (XENICAL[®]) pode se constituir em alternativa válida, tanto para o controle ponderal quanto da redução de hiperlipidemias, sem trazer risco de interações medicamentosas, agindo apenas como inibidor local das lipases entéricas e impedindo a absorção das gorduras da dieta (129). Finalmente, técnicas de psicoterapia cognitivo-comportamental (268) podem mostrar-se de decisiva utilidade, ampliando e consolidando os ganhos iniciais do tratamento medicamentoso.

Recente levantamento mostrou que, pelo menos em alguns pacientes, o ganho de peso pode estar relacionado a episódios de “*binge eating*” (libações alimentares compulsivas) durante o tratamento com clozapina e olanzapina (263) sendo estes dois atípicos considerados como os de maior risco para ganho ponderal com base nos dados disponíveis (19, 202). Entretanto, foi verificada uma correlação positiva entre ganho de peso e melhora psicopatológica com a clozapina o que levou à hipótese de que o antagonismo serotoninérgico em receptores que podem contribuir para ganho ponderal (*5HT_{1A}* e *5HT_{2C}*), juntamente com a presença de polimorfismos genéticos, poderia explicar esta correlação, pelo menos em alguns pacientes (47, 73, 190, 239).

Para a sialorréia, que costuma afetar de 31 a 54% dos pacientes, já havendo pelo menos dois casos de parotidite relatados (01), pode recorrer-se, à clonidina (ATENSINA[®]) (0.1 a 0.15 mg), um agonista/antagonista *alfa*₂-adrenérgico, ou aos efeitos anticolinérgicos da amitriptilina (TRYPTANOL[®]), desde que em doses baixas (até 25mg) pelo potencial miotóxico desta substância, ambas administradas em dose única à noite quando a sialorréia costuma se acentuar (44, 75, 237). Envolver o travesseiro com uma toalha de rosto pode garantir algum conforto adicional ao despertar. Mais raramente a clozapina, por seus efeitos anticolinérgicos inespecíficos em receptores muscarínicos, pode determinar a ocorrência de xerostomia (ou “boca seca”). Nos casos mais incômodos deve-se recorrer ao cloreto de betanecol (LIBERAN[®]), em doses de 2,5 a 5mg, três vezes ao dia, tomados 2 horas após as principais refeições.

A incontinência urinária ou enurese noturna eventualmente observadas com fenotiazinas alifáticas, também pode se manifestar com a clozapina. Para seu controle deve ser usada a desmopressina (DESMOPRESSINA[®]), em doses diárias variando entre 0.2 a 1.2mg. Em outros países também se recorre à oxibutinina (*não disponível no Brasil*), em doses de 5mg, 2 a 3 vezes ao dia (87). Pelos efeitos anticolinérgicos, também pode ser registrada eventualmente retenção urinária, especialmente nos idosos com hipertrofia prostática. Ambos são efeitos dose-independentes, e pelo menos para a retenção urinária leve do início do tratamento, costuma se desenvolver tolerância.

Embora possa haver elevação transitória e benigna das enzimas hepáticas no início do tratamento, são poucos os casos relatados de icterícia colestática que poderiam ser atribuídos com segurança à clozapina (107, 167, 240).

Finalmente, há relatos de:

- priapismo (66),
- Delirium por ação anticolinérgica central (245),
- piora ou desencadeamento de *sintomatologia obsessivo-compulsiva* (57, 178, 244),
- acatisia,
- hipertermia maligna e Síndrome *Neuroléptica Maligna* (mais raramente registrada com clozapina de forma isolada) (17, 30, 31, 35, 78, 203) além de
- mioclonias e perdas localizadas do *tônus muscular* (232),
- trombo-embolismo (121, 123, 136, 154),

- miocardite (70, 148, 213) ou
- pericardite (201),
- hiperidrose (234) e, finalmente como ocorre com outros antipsicóticos, relatos de
- morte súbita de causa obscura (198, 264).

A *Síndrome Neuroléptica Maligna* pode ocorrer subitamente, em qualquer ocasião de um tratamento de longa duração (250mg/dia por 7 anos) e não retornar com a reinstalação da clozapina após sua resolução (133).

O risco de miocardite com a clozapina (5 a 96.6 casos/100.000 pacientes com óbito em 2.8 a 32.2/100.000 em diferentes países, com letalidade em torno de 50%) fez com que a *FDA* em fevereiro de 2002 recomendasse à *NOVARTIS* expedir carta de advertência sobre o fato à classe médica, com modificações e acréscimos correspondentes na bula do produto norte-americano. A companhia emitiu o documento (206) recomendando uma atenção especial para com os pacientes com queixas persistentes de fadiga, taquicardia ou palpitações, outros sinais de insuficiência cardíaca, dores precordiais, febre e/ou sintomas de resfriado no primeiro mês de tratamento, recomendando a imediata suspensão do produto nas situações mais suspeitas. Dos casos documentados pelo sistema internacional de farmacovigilância da *Organização Mundial da Saúde*, 79% deles teriam se instalado nas primeiras seis semanas de tratamento (122). Casos confirmados vão exigir corticoterapia, além de medidas de suporte, preferencialmente em unidade de terapia intensiva especializada.

Outra condição que só recentemente ganhou atenção na literatura é a nefrite intersticial, ainda que até agora, observada apenas de forma muito esporádica (102, 251).

Interações

A associação, com outros medicamentos que inibam a medula óssea como carbamazepina (CARBAZOL[®], CARMAZIN[®], TEGRETARD[®], TEGRETOL[®], TEGREX[®]), clorpromazina (CLORPRAZIN[®], AMPLICTIL[®]), aminopirina, dapsona (HANSEOTRAT[®]), analgésicos e antiinflamatórios não-esteróides como dipirona (ANADOR[®], BARALGIN[®], CONMEL[®], MAGNOPYROL[®], NOVALGINA[®]) ou fênibutazona (BUTAZOLIDINA[®], BUTAZONIL[®], NEOBUTAZOL[®]), assim como certos antibióticos e quimioterápicos, especialmente a associação sulfametoxazol +

trimetoprina (BACTRIN[®]) e o cloranfenicol (CLORANFENIL[®], NEO-FENICOL[®], QUEMICETINA[®]) (v. *Relação de Medicamentos Miellossupressores ao final*) estaria contraindicada nos pacientes em maior risco.

Tratamento em curso com a carbamazepina figura, por exemplo, como um critério de exclusão no protocolo da *Associação Psiquiátrica Americana* (10). Entretanto, sabe-se que há fatores predisponentes individuais e não se pôde reunir ainda dados suficientes para estabelecer cifras precisas para o risco real com essas associações, havendo, por exemplo, caso descrito na literatura médica italiana de paciente em tratamento com a clozapina em doses máximas às quais foi necessário associar-se cisplatina (quimioterápico) (BIOPLATINO[®], CISPLATEX[®], CISPLATYL[®], PLATINIL[®], PLATIRAN[®], PLATISTINE[®], TECNOPLATIN[®]) em doses máximas e sessões de radioterapia para tratamento de um câncer, que não apresentou nem mesmo leucopenia (20).

Como a clozapina liga-se intensamente às proteínas plasmáticas, guarda potencial para interações medicamentosas via deslocamento por competição com fármacos dotados desta afinidade como anticoagulantes e digitálicos, podendo a administração simultânea gerar aumentos súbitos da fração livre de uma das substâncias e conseqüente intensificação de efeitos adversos ou tóxicos.

Ação sobre as isoenzimas do complexo do citocromo *P 450* constitui-se em importante mecanismo para interações medicamentosas. Os “metabolizadores pobres” de debrisoquina e *S*-mefenitoína (deficientes respectivamente da ação da *CYP 2D6* e *CYP 2C19*) como era de se esperar, não demonstram diferenças nas concentrações da clozapina (74), substância majoritariamente metabolizada pela *CYP 1A2*. Esta isoenzima é fortemente inibida pela fluvoxamina (93, 159, 176, 209), fluoxetina (97), ciprofloxacina (CIPROFLOXACINA NEOVITA[®], antibiótico fluorquinolônico) (222) e cafeína (46). Essas associações, podem determinar sensíveis elevações das concentrações plasmáticas de clozapina (até o dobro com fluvoxamina e fluoxetina). Também atuariam no mesmo sentido com potencial toxidez, a cimetidina (CARBOSTRITE[®], CIMETIDAN[®], CIMETIN[®], DUOMET[®], PROMETIDINE[®], STOMAKON[®], TAGALIV[®], TAGAMET[®]) (256), nefazodona (moderadamente por inibição da *3A*) (147), outros antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptção de serotonina como a paroxetina (09, 113, 253). O valproato costuma

ser bem tolerado, apesar das ligeiras elevações das concentrações de clozapina por mecanismos enzimáticos ainda obscuros, mas há também raros relatos isolados de interações idiossincrásicas (67, 94). A literatura registra óbito súbito por causas cardiovasculares de paciente em uso de clozapina e sertralina (por inibição da *1A2* e *3A*) embora ainda não haja evidência clínica suficiente para contra-indicar esta associação de forma absoluta (130, 253). A associação com citalopram mostrou-se segura e bem tolerada (40). Os benzodiazepínicos devem ser evitados. O diazepam tem sido responsável por *Delirium*, risco de depressão respiratória, comprometimento cognitivo, síncope e alterações eletrocardiográficas (138) havendo caso de morte súbita pela administração de lorazepam endovenoso em paciente em tratamento com clozapina (150). O antibiótico eritromicina e o cetoconazol (antimicótico) também poderiam determinar elevações. Ao contrário, a carbamazepina e a fenitoína, como potentes indutores enzimáticos, chegam a reduzir as concentrações de clozapina em até 50%. A risperidona como fraco inibidor da *CYP 2D6* não determina grandes elevações nas concentrações da clozapina, e essa associação tem sido sugerida com sucesso em pacientes com resposta insatisfatória ao uso isolado de um desses antipsicóticos atípicos (02, 225). O hábito do fumo está associado à indução da atividade da isoenzima *CYP 1A2* por ação dos hidrocarbonetos poliaromáticos do tabaco, determinando sensíveis reduções nas concentrações plasmáticas de seus substratos, entre os quais clozapina, entre os fumantes. O efeito costuma ser intenso a ponto de se fazer acompanhar por quadros de intoxicação, devido a rápidas elevações nas concentrações com a súbita interrupção do hábito, como já foi relatado, em tabagistas e usuários de maconha (192, 288). Já a ingestão de suco de toranja (“grapefruit juice”), potente inibidor da *3A4*, sem efeitos sobre a *1A2* e que interage fortemente com diversos medicamentos, não parece afetar as concentrações de clozapina (163, 164).

Uma interação importante, especialmente com pacientes mais idosos ou no início do tratamento, se dá com medicamentos depressores do sistema nervoso central, como antipsicóticos de baixa potência e antidepressivos sedativos, barbitúricos, benzodiazepínicos e álcool, além de anti-histamínicos e medicamentos anticolinérgicos que podem potencializar os efeitos sedativos e antimuscarínicos da clozapina, eventualmente agravando a sedação, causando *Delirium* e, até mesmo, estados comatosos com depressão

respiratória, tendo assim contra-indicação no mínimo relativa.

A maior parte dos casos de *Síndrome Neuroléptica Maligna* registrados com clozapina devem-se à associação com outros antipsicóticos ou com o carbonato de lítio o que tem gerado recomendações de cautela com a associação nos pacientes com histórico da síndrome. Por outro lado, sabe-se que os sais de lítio têm o poder de aumentar a contagem dos granulócitos no hemograma e esta associação já foi utilizada com sucesso para iniciar tratamento com clozapina em paciente previamente leucopênico (34).

Não há evidências de interações importantes com os contraceptivos orais.

Uma interação potencialmente perigosa é a que se daria com a cocaína, já tendo sido demonstrado que pacientes em uso de clozapina teriam, de forma dose-dependente, as concentrações de cocaína significativamente elevadas, mas com inibição dos efeitos euforizantes, o que pode induzir os aditos a, involuntariamente, atingirem doses fatais. Há registro também da ocorrência de síncope (96).

O uso de eletroconvulsoterapia na vigência de tratamento com a clozapina, teoricamente aumentaria o risco de convulsões e de acentuação de efeitos cardiovasculares, mas não está formalmente contra-indicada havendo muitos relatos do emprego da associação em casos refratários a estes tratamentos isoladamente, ou com *Síndrome Neuroléptica Maligna* prévia, alcançando-se sucesso duradouro com bom perfil de segurança clínica (26, 52, 100, 118, 149, 162, 233, 242).

A associação com antipsicóticos típicos ou semi-atípicos tem-se mostrado um recurso válido diante de refratariedade ao uso isolado da clozapina, bem como da necessidade de alcançar melhor resposta clínica possível com menores riscos em certos casos. A associação com a risperidona já demonstrou vantagens em termos de uma eficácia adicional significativa ainda que acompanhando-se de elevações moderadas da prolactina (76, 127), para casos de refratariedade total ou parcial à clozapina isolada. Recentemente foi comprovado que a risperidona não determinaria simplesmente aumentos nas concentrações de clozapina como se chegou a pensar, sugerindo que as vantagens desta associação devem-se mais a mecanismos farmacodinâmicos ainda não inteiramente elucidados do que a razões farmacocinéticas (223). Associações com atípicos análogos como a olanzapina e a quetiapina carece de maior racionalidade e pode envolver risco maior de

sedação, hipotensão, transtornos metabólicos e talvez, discrasias.

Diversas tentativas de aumentar a eficácia da clozapina com outros fármacos em pacientes refratários têm sido tentadas (42), mas das pouco que têm se sobressaído como comprovadamente úteis e bem toleradas, deve ser destacada a com a lamotrigina (LAMICTAL[®]), anticonvulsivante inibidor da liberação do glutamato excedente no *SNC* (84, 85).

Resultados promissores com melhoras significativas na sintomatologia negativa, sustentadas mesmo após a suspensão, por outro lado, também foram obtidos na associação de olanzapina ou clozapina à glicina (NEUTROFER[®]) em altas doses, segundo estudo conduzido por pesquisadores do *Programa de Esquizofrenia e Neurociência Cognitiva do Instituto Nathan Kline de Nova Iorque* (141, 142). Registre-se que a glicina é um aminoácido que age como agonista nos receptores do tipo *NMDA* (um dos 3 subtipos de receptores glutamatérgicos do *SNC*).

Substituição do Tratamento em Curso

A decisão de implementar tratamento com a clozapina ou outro antipsicótico atípico pode impor alguns problemas e possíveis dilemas ao clínico, tendo em vista a obrigatória gradualidade nas doses, a possibilidade de recaídas com a interrupção abrupta do tratamento prévio ou de interações indesejáveis quando se opta por uma substituição gradual. Segundo *Weiden* e equipe (279, 280) uma vez estabelecida indicação para o emprego de atípicos, haveria três formas de implementá-lo, com riscos decrescentes de reagentizações:

1. *Suspensão abrupta da droga atual com a imediata administração da nova.*
2. *Acréscimo da nova droga ao esquema preexistente iniciando-se simultaneamente a redução do antipsicótico em uso.*
3. *Acréscimo da nova droga ao esquema preexistente com a redução do antipsicótico em uso iniciada num segundo momento.*

Viguera e colaboradores, da *Harvard*, (272) revendo dados de 1200 pacientes submetidos à retirada de antipsicóticos convencionais, encontraram recidivas mais precoces entre aqueles com suspensão abrupta (6

semanas em média) do que entre aqueles com suspensão gradual (10 semanas em média), com os primeiros mantendo maiores taxas de recidiva mesmo 6 meses após a suspensão.

Carpenter & Tamminga sugerem uma suspensão gradual e lenta com intensificação do acompanhamento clínico e apoio ao paciente no período imediato à suspensão completa (45).

Documento recente, reunindo as recomendações de vários especialistas renomados (183), ao se referir à substituição do tratamento convencional pelos novos antipsicóticos atípicos, estabelece duas alternativas:

1. *gradual redução da medicação vigente com paralela introdução da nova medicação em doses simultaneamente crescentes (“Cross-titration”)* e

2. *introdução gradual da medicação nova até doses plenas e, somente então, iniciando a redução da medicação convencional em uso (“overlap and taper”)*.

Aliás, a substituição da clozapina por outro atípico quando o paciente vai bem, não se justificaria apenas pela comodidade de dispensar os exames de controle hematológico. *Weiden* calcula que metade dos pacientes com resposta à clozapina submetidos a esta substituição, não tendo êxito, são obrigados a retornar a ela. *Henderson* e colaboradores em ensaio aberto com 19 pacientes (10 com *Esquizofrenia* e 9 com *Transtorno Esquizoafetivo*) observaram numa tentativa de substituição da clozapina por olanzapina que mesmo a gradualidade na suspensão da clozapina não constituiu proteção suficiente para todos, com 7 pacientes tendo recaídas suficientemente graves para impor hospitalização e outros 4 a ponto de obrigar o retorno a clozapina (128). Adicione-se que muitos autores, como *Borison* (32); *Shore* (248); *Gardner* e colaboradores (109), têm chamado a atenção para a intensidade das recaídas observadas com a suspensão da clozapina, especialmente tratando-se de pacientes refratários, com sua reinstalação, nem sempre garantindo o nível prévio de melhora alcançado.

Ocorrência de contrações musculares distônicas e outras manifestações extrapiramidais em pacientes previamente parkinsonianos ou não, têm sido registradas com a suspensão mais ou menos abrupta da clozapina (03, 286). Também recorde-se aqui a necessidade de manter anticolinérgicos eventualmente associados aos antipsicóticos típicos de alta potência, por um tempo adicional à sua suspensão, especialmente

quando se trata de preparados *dépôt*, pelo risco de distonias agudas ou outros efeitos extrapiramidais. Muitos insucessos na substituição, certamente, devem-se a ausência desses cuidados ou a sintomas de abstinência equivocadamente atribuídos à nova medicação, como recrudescimento inicial de discinesias prévias incipientes, cólicas, diarreia, náuseas, sialorréia ou mesmo agitação e insônia quando se retiram rapidamente altas doses de um antipsicótico convencional de baixa potência, com bloqueio muscarínico e alfadrenérgico e efeitos sedativos acentuados. Aliás, pacientes em uso de altas doses exigiriam tempo mais prolongado para substituição ou retirada, como bem observam *Weiden* e seus colaboradores (279, 280).

Superdosagens

Apesar dos efeitos já comprovados na redução das taxas de suicídios entre pacientes esquizofrênicos e esquizoafetivos é preciso lembrar que superdosagens de clozapina são potencialmente letais e a necessidade de garantias de vigilância por parte dos familiares próximos sobre pacientes predispostos, especialmente recém-desinstitucionalizados (258). A bula do fabricante no Brasil menciona uma mortalidade de 12% sendo a maioria em casos de ingestão acima de 2g. (205).

Os sinais e sintomas da intoxicação aguda seriam sonolência, letargia, confusão, agitação, *delirium*, arreflexia, convulsões e coma. São comuns a sialorréia, midríase com transtornos de acomodação, labilidade térmica corporal, choque vascular periférico, arritmias e parada cardiorrespiratória. Óbito tem sido registrado com doses superiores a 2500mg, mas há casos descritos com recuperação em intoxicações com doses tão altas quanto 4g (228).

Carvão ativado juntamente com sorbitol pode ser tão eficaz quanto a lavagem ou vômitos forçados, mas somente com o paciente ainda lúcido com preservação de todos os reflexos para não incorrer no risco de graves complicações decorrentes de eventual aspiração traqueobrônquica (240). Recurso a manobras ou substâncias eméticas, portanto, só deve ser utilizado nos momentos imediatos à ingestão, com o paciente plenamente lúcido e cooperativo. Medidas gerais de suporte deverão incluir além da desobstrução das vias respiratórias com garantia de oxigenação e ventilação adequadas, esquema de hidratação e reposição hidroeletrólita

parenteral com balanço ácido-básico, controle dos sinais vitais e monitoramento cardiovascular. Para tratar a hipotensão, a epinefrina deve ser evitada (ADRENALINA 1:1000[®]), como já foi mencionado, bem como a quinidina (QUINIDINE DURILES[®]) e a procainamida (PROCAMIDE[®]) para o manejo das arritmias (63).

Pela alta taxa de ligação às proteínas do plasma, a diálise peritoneal e a hemodiálise carecem de utilidade. Rigorosa supervisão médica deve ser mantida por pelo menos cinco dias, dada a possibilidade de reações retardadas. Ainda não foi desenvolvido um antídoto específico para a clozapina.

RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE MIELO- SUPRESSORES:

-antiepilépticos e estabilizadores do humor: carbamazepina (TEGRETOL[®] e outros), difenil-hidantoína (EPELIN[®], FENITOÍNA[®] e outros), oxcarbazepina (AURAM[®], TRILEPTAL[®]), lamotrigina (LAMICTAL[®]);

-antidepressivos: amitriptilina (TRYPTANOL[®] e outros), clomipramina (ANAFRANIL[®]), mianserina (TOLVON[®]);

-antipsicóticos: clorpromazina (AMPLICTIL[®] e outros), tioridazina (MELLERIL[®]), mepazina, proclorperazina, olanzapina (ZYPREXA[®]), quetiapina (SEROQUEL[®]);

-antibióticos e quimioterápicos: cloranfenicol (QUEMICETINA[®] e outros), associações com sulfametoxazol e trimetropina (BACTRIN[®] e outros), gentamicina (GARAMICINA[®]), ampicilina (BINOTAL[®] e outros), cefotaxima (CEFOTAX[®] e outros), cefadroxil (CEFAMOX[®] e outros); ciprofloxacina (CIPRO[®] e outros);

-antilepromatoso: dapsona (HANSEOTRAT[®]);

-antimalárico e antirreumático: hidroxicloroquina (PLAQUINOL[®]);

-analgésicos e antiinflamatórios não-esteróides: dipirona ou metamizol (NOVALGINA[®], BARALGIN[®] e outros), indometacina (INDOCID[®] e outros), paracetamol (BUSCOPAN[®], DÔRICO[®], TYLENOL[®] e outros), ibuprofeno (DANILON[®] e outros), diclofenato sódico

(BESEROL[®], CATAFLAN[®] e outros), aceclofenaco (PROFLAM[®]), auranofina (RIDAURA[®] e outros);

-diuréticos sulfonamídicos: acetazolamida (DIAMOX[®]);

-anti-histamínicos fenotiazínicos: prometazina (FENERGAN[®] e outros), mequitazina (PRIMASONE[®]);

-antiglaucomasos sulfonamídicos: dorzolamida (COSOPT[®], TRUSOPT[®]);

-medicamentos antiúlcera: cimetidina (TAGAMET[®] e outros);

-anti-hipertensivos: quinapril (ACCUPRIL[®]), nifedipina (ADALAT[®]), captopril (CAPOTEN[®] e outros), tandrolapril (GOPTEN[®]);

-betabloqueadores: nadolol (CORGARD[®]); propranolol (INDERAL[®]);

-antineoplásicos: aminoglutetimida (ORIMETEN[®], indicado no carcinoma metastático de mama, próstata e adrenocortical), metotrexato (METHOTREXATE[®], METOTREX[®]);

-anorexígenos: anfepramona (HIPOFAGIN[®] e outros);

-antitireoidianos: propiltiouracila (PROPILTIOURACIL[®]), tiamazol (TAPAZOL[®]);

-hipoglicemiantes orais: clorpropamida (DIABINESE[®] e outros), gliclazida (DIAMICRON[®]).

No Brasil:

LEPONEX[®] (Novartis) - comp 25mg cx c/ 20; comp 100mg, cx c/ 30.

NOVARTIS Biociências S/A. (Serviço de Informações ao Cliente: 0800-113003).

No Exterior:

ALEMOXAN[®] (Arzneimittel werke Dresden) (Alemanha)(retirado). CLOZAPINE (genérico da Ivax) (USA) – comp 25, 100mg. CLOZARIL[®] (Sandoz) (Canadá) (Irlanda) (USA) (Novartis) (Austrália) (Nova Zelândia) (Reino Unido) – comp 25, 100mg. ELCRIT[®] (Parke-Davis) (Alemanha) comp 25, 50, 100mg. FROIDIR[®] (Orion) (Finlândia) - comp 25, 100mg. KLOZAPOL[®] (Anpharm) (Polônia) – comp 25, 100mg. LEAPONEX[®] (Romênia) (Novartis) (Alemanha) (Holanda) (Albânia) (Rep Checa) (Lituânia) (Dinamarca) (Hungria) (Bélgica) (Espanha) (Grécia) (Itália) (França) (Portugal) (Eslovênia) (Suécia) (Finlândia) - comp 25, 50mg (Alemanha, Hungria), 100mg - amps. 50mg/2ml (exceto Espanha, Noruega, Finlândia, Dinamarca,

França, Portugal, Slovênia, Polônia, Rep Checa, Itália, Grécia, Bélgica, Romênia, Hungria, Suécia). LEPONEX®/CLOZARIL® (Sandoz/Novartis) - comp 25, 100mg.

Referências Bibliográficas (Dibenzodiazepinas)

01. Acosta-Armas AJ. Two cases of parotid gland swelling in patients taking clozapine. *Hosp Med* 2001 Nov;62(11):704-5.
02. Adesanya A, Pantelis C Adjunctive risperidone treatment in patients with 'clozapine-resistant schizophrenia'. *Aust N Z J Psychiatry* 2000 Jun;34(3):533-4.
03. Ahmed S, Chengappa KNR, Naidu VR, Baker RW, Parepally H, Schooler NR. Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskensias: a case series. *J Clin Psychiatry* 1998;59(9):472-477.
04. Alvir MJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329(3):162-7.
05. Alvir MJ, Lieberman JA. Agranulocytosis: incidence and risk factors. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):137-8.
06. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ. Do white-cell count spikes predict agranulocytosis in clozapine recipients? *Psychopharmacol Bull* 1995;31(2):311-4.
07. Amar A, Segman RH, Shtussberg S, Sherman L, Safirman C, Lerer B, Brautbar C. An association between clozapine-induced agranulocytosis in schizophrenics and HLA-DQB1*0201. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998 Jul;1(1):41-44.
08. Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S. Atypical antipsychotic drug use and diabetes. *Psychother Psychosom* 2002 Sep-Oct;71(5):244-54.
09. Anghelescu I, Szegedi A, Schlegel S, Weigmann H, Hiemke C, Wetzel H. Combination treatment with clozapine and paroxetine in schizophrenia: safety and tolerability data from a prospective open clinical trial. *European Neuropsychopharmacology*. 8(4):315-20, 1998.
10. APA on line - Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia. Clozapine. (<http://www.psych.org>).
11. Aravagiri M, Marder SR. Simultaneous determination of clozapine and its N-desmethyl and N-oxide metabolites in plasma by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry and its application to plasma level monitoring in schizophrenic patients. *J Pharm Biomed Anal* 2001 Sep;26(2):301-11.
12. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, Lesch KP, Meyer JF, Sham P, Collier DA, Murray RM, Kerwin RW. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000 May 6;355(9215):1615-6.
13. Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. The incidence of neutropenia and agranulocytosis in patients treated with clozapine in UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1996; 169(4):483-8.
14. Avram AM, Patel V, Taylor HC, Kirwan JP, Kalhan S. Euglycemic clamp study in clozapine-induced diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2001 Nov;35(11):1381-7.
15. Ayd FJ. *Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences*. 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 1104pp.
16. Azorin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Pere JJ, Giguere M, Bourdeix I. A double-blind comparative study of

clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001 Aug;158(8):1305-13.
17. Baciawicz AM, Chandra R, Whelan P. Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Ann Intern Med* 2002 Sep 3;137(5 Part 1):374.
18. Bai YM, Lin CC, Chen JY, Liu WC. Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Dec;21(6):608-11.
19. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA. Obesity and Related Metabolic Abnormalities during Antipsychotic Drug Administration: Mechanisms, Management and Research Perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002 Nov;35(6):205-19.
20. Bareggi C, Palazzi M, Locati LD, Cerrotta A, Licitral L. Clozapine and full-dose concomitant chemoradiation therapy in a schizophrenic patient with nasopharyngeal cancer. *Tumori* 2002 Jan-Feb;88(1):59-60.
21. Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:45-66.
22. Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet* 2002 Oct 1;11(20):2517-30.
23. Baymiller SP, Ball P, McMahon RP, Buchanan RW. Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment. *Schizophr Res* 2003 Jan 1;59(1):49-57.
24. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*. Snow Hill, Quay Books, 1999.
25. Beauchemin MA, Millaud F, Nguyen KA. A case of neuroleptic malignant syndrome with clozapine and risperidone. *Can J Psychiatry* 2002 Nov;47(9):886.
26. Benatov R, Sirota P, Megged S. Neuroleptic-resistant schizophrenia treated with clozapine and ECT. *Convulsive Ther* 1996; 12: 117-121.
27. Bender KJ. FDA Confronts Possible Generic Inequivalence. *Psychiatric Times*, feb 2001; 13(2)(disponível em: <http://www.psychiatrictimes.com/p010216.html>).
28. Benkert O, Hippus H. *Farmacoterapia Psiquiátrica. Trad espanhola 3ª ed alemã*. Pamplona, Eunsa, 1981.
29. Bente D, Engelmeier MP, Heinrich K, Hippus H, Schmitt W. Klinische untersuchungen uber eine neue Gruppe tricyclischer neuroleptika (substanzen mit 7-gliedrigen heterocyclischen Zentralringen. In: *Neuropsychopharmacology, Proceedings, 5th International Congress Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, International Congress Series No. 129. Excerpta Medica. Amsterdam. 1967; p 977-83.*
30. Biancosino B, Zanchi P, Agostini M, Grassi L. Suspected neuroleptic catatonia induced by clozapine. *Can J Psychiatry* 2001 Jun;46(5):458.
31. Blum MW, Siegel AM, Meier R, Hess K. Neuroleptic malignant-like syndrome and acute hepatitis during tolcapone and clozapine medication. *Eur Neurol* 2001;46(3):158-60.
32. Borison R. Changing antipsychotic medication: guidelines on the transition to treatment with risperidone. *The Consensus Study Group on Risperidone Dosing. Clin Ther* 1996; 18(4):592-607.
33. Borovicka MC, Fuller MA, Konicki PE, White JC, Steele VM, Jaskiw GE. Phenylpropranolamine appears not to promote weight loss in patients with schizophrenia who have gained weight during clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 2002 Apr;63(4):345-8.

34. Boshes RA, Manschreck TC, Desrosiers J, Candela S, Hanrahan-Boshes M. Initiation of clozapine therapy in a patient with preexisting leukopenia: a discussion of the rationale of current treatment options. *Ann Clin Psychiatry* 2001 Dec;13(4):233-7.
35. Bottlender R, Jager M, Hofschuster E, Dobmeier P, Moller HJ. Neuroleptic malignant syndrome due to atypical neuroleptics: three episodes in one patient. *Pharmacopsychiatry* 2002 May;35(3):119-21.
36. Bourin M, Guillon B, Dailly E, Hery P, Jolliet P. A follow-up study of a population of schizophrenic patients treated with clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001 Nov;25(8):1481-95.
37. Breier A, Buchanan RW, Irish D, Carpenter WT Jr. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and long-term response patterns. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44(12):1145-1149.
38. Bressan RA, Shirakawa I. Neurolépticos de Ação Prolongada e os Avanços da Psicofarmacologia da Esquizofrenia. *Psychiatry On-line Brazil* (5) 06 2000.
39. Brieden T, Ujeyl M, Naber D. Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2002 May;35(3):83-9.
40. Brosen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Aug;11(4):275-83.
41. Brown ES, Thomas NR, Carmody T, Mahadi S, Nejtek VA. Atypical antipsychotics in bipolar and schizoaffective disorders. *Pharmacopsychiatry* 2001 Mar;34(2):80-1.
42. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull* 2001;27(4):615-28.
43. Bueno JR, Piedade RAM. Emprego da clozapina no tratamento de pacientes esquizofrênicos. *F Med* 1976; 73(3):295-9.
44. Calderon J, Rubin E, Sobota WL. Potential use of ipatropium bromide for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 Jan;15(1):49-52.
45. Carpenter WT, Tamminga CA. Why neuroleptic withdrawal in schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:192-193.
46. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* 2000 Aug;39(2):127-53.
47. Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 7:4-10.
48. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002 Jan;159(1):109-15.
49. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001 Apr;158(4):518-26.
50. Chalasani L, Kant R, Chengappa KN. Clozapine impact on clinical outcomes and aggression in severely ill adolescents with childhood-onset schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001 Dec;46(10):965-8.
51. Chang WH, et al. Reversible metabolism of clozapine and clozapine N-oxide in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998 Jul;22(5):723-39.
52. Chanpattana W. Combined ECT and clozapine in treatment-resistant mania. *J ECT* 2000 Jun;16(2):204-7.
53. Chaves AC, Shirakawa I. Diretrizes clínicas para o uso da Clozapina. *Psychiatry On Line Brazil* (5) 08 2000 (Disponível em: <http://www.epm.br/polbr/>).
54. CHEMIDPLUS DATABASE (disponível em: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
55. Chen NC, Bedair HS, McKay B, Bowers MB Jr, Mazure C. Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Clin Psychiatry* 2001 Jun;62(6):479-80.
56. Chengappa KN, Vasile J, Levine J, Ulrich R, Baker R, Gopalani A, Schooler N. Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital. *Schizophr Res* 2002 Jan 1;53(1-2):1-6.
57. Cheung EF. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine in a patient with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2001 Oct;35(5):695-6.
58. Chung SJ, Jeong SH, Ahn YM, Kang UG, Koo YJ, Ha JH, Lee SG, Kim YS. A retrospective study of clozapine and electroencephalographic abnormalities in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Jan;26(1):139-44.
59. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S, Chiavacci MC, Fenzi M, Cassano GB. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000 May;61(5):329-34.
60. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001 Nov;52(11):1510-4.
61. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V, Klerman G. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:377-384.
62. CLÍNICAL PHARMACOLOGY 2000. Disponível em <http://cp.gsm.com/default.asp>.
63. CLOZAPINE Drug Monograph. Internet Mental Health Medications. (<http://www.mentalhealth.com/fr30.html>).
64. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry* 2001 Aug;179:167-71.
65. Combs DR, Advokat C. Antipsychotic medication and smoking prevalence in acutely hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2000 Dec 15;46(2-3):129-37.
66. Compton MT, Saldivia A, Berry SA. Recurrent priapism during treatment with clozapine and olanzapine. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4):659.
67. Conca A, Beraus W, Konig P, Waschgl R. A case of pharmacokinetic interference in comedication of clozapine and valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 2000 Nov;33(6):234-5.
68. Conley RR, Carpenter WT, Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *Amer J Psychiatry* 1997;154:1243-7.
69. Costall B, Naylor RJ. Antagonism of the hyperactivity induced by dopamine applied intracerebrally to the nucleus accumbens septi by typical neuroleptics and by clozapine, sulphirida and thioridazine. *Eur J Pharmacol* 1976 Jan;35(1):161-8.
70. Coulter DM, Bate A, Meyboom RH, Lindquist M, Edwards IR. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001 May 19;322(7296):1207-9.
71. Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2002;16(7):473-84.
72. Cutler NR. Pharmacokinetic studies of antipsychotics in healthy volunteers versus patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 5:10-3; discussion 23-4.

73. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Jun;22(3):244-51.
74. Dahl ML, Llerena A, Bondesson U, Lindstrom L, Bertilsson L. Disposition of clozapine in man: lack of association of debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation polymorphisms. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37(1):71-4.
75. Davydov L, Botts SR. Clozapine-induced hypersalivation. *Ann Pharmacother* 2000 May;34(5):662-5.
76. de Groot IW, Heck AH, van Harten PN. Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients. *J Clin Psychiatry* 2001 Feb;62(2):129-30.
77. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001;15(6):469-94.
78. Desai ND, Mundra VK, Gore YS, Diwan PJ, Jaydeokar SS, Jain V, Sutharsan R, Agarwal A, Moulick ND, Manocha SM. Neuroleptic malignant syndrome: an experience of four cases. *J Assoc Physicians India* 1998 Jul;46(7):653-4.
79. Dettling M, Cascorbi I, Roots I, Mueller-Oerlinghausen B. Genetic determinants of clozapine-induced agranulocytosis: recent results of HLA subtyping in a non-jewish caucasian sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Jan;58(1):93-4.
80. Dettling M, Schaub RT, Mueller-Oerlinghausen B, Roots I, Cascorbi I. Further evidence of human leukocyte antigen-encoded susceptibility to clozapine-induced agranulocytosis independent of ancestry. *Pharmacogenetics* 2001 Mar;11(2):135-41.
81. Devinsky D, Honigfeld G, Pacia SV. Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl B):153S-156S.
82. Drew LR, Griffiths KM, Hodgson DM. A five year follow-up study of the use of clozapine in community practice. *Aust N Z J Psychiatry* 2002 Dec;36(6):780-6.
83. Duggal HS, Jagadheesan K, Nizamie SH. Clozapine-induced stuttering and seizures. *Am J Psychiatry* 2002 Feb;159(2):315.
84. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *Psychopharmacol* 2001 Dec;15(4):297-301.
85. Dursun SM, Devarajan S. When treating patients with schizophrenia, what clinical points should be considered if lamotrigine is chosen to augment clozapine? *J Psychiatry Neurosci* 2001 Mar;26(2):168.
86. Dursun SM, Szemis A, Andrews H, Whitaker P, Reveley MA. Effects of clozapine and typical antipsychotic drugs on plasma 5-HT turnover and impulsivity in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *J Psychiatry Neurosci* 2000 Sep;25(4):347-52.
87. English BA, Still DJ, Harper J, Saklad SR. Failure of tolterodine to treat clozapine-induced nocturnal enuresis. *Ann Pharmacother* 2001 Jul-Aug;35(7-8):867-9.
88. Ensom MH, Chang TK, Patel P. Pharmacogenetics: the therapeutic drug monitoring of the future? *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):783-802.
89. Ereshefsky L, Glazer WM. Comparison of the bioequivalence of generic versus branded clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 5:25-7.
90. Ereshefsky L, Lam YWF, Toney GB et al. Clozapine bioequivalence in patients. *New Research* 710. Presented at the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Chicago; May 18th 2000.
91. Essock SM, Frisman LK, Covell NH, Hargreaves WA. Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Oct;57(10):987-94.
92. Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, Esposito G, Pinto A, De Simone L, Bencivenga R, Maj M. Is the time course of clozapine response correlated to the time course of clozapine plasma levels? A one-year prospective study in drug-resistant patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002 Dec;27(6):1050-5.
93. Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, Mennella R, Esposito G, Pinto A, Maj M. Fluvoxamine increases plasma and urinary levels of clozapine and its major metabolites in a time- and dose-dependent manner. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Dec;20(6):708-10.
94. Facciola G, Avenoso A, Scordo MG, Madia AG, Ventimiglia A, Perucca E, Spina E. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit* Jun 1999; 21(3):341-5.
95. Fang J, et al. Elucidation of individual cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of clozapine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1998 Nov;358(5):592-9.
96. Farren CK, Hameedi FA, Rosen MA, Woods S, Jatlow P, Kosten TR. Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts. *Drug Alcohol Depend* 2000 May 1;59(2):153-163.
97. Ferslew KE, Hagardorn AN, Harlan GC, McCormick WF. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci* Sep 1998; 43(5):1082-5.
98. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL. Paediatric uses of atypical antipsychotics. *Expert Opin Pharmacother* 2000 Jul;1(5):935-45.
99. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center For Drug Evaluation And Research. *Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee. Meeting # 48. Monday, July 14, 1997.*
100. Frankenburg FR, Suppes T, McLean PE. Combined clozapine and electroconvulsive therapy. *Convulsive Ther* 1993; 9: 176-180.
101. Frankle WG, Shera D, Berger-Hershkovitz H, Evins AE, Connolly C, Goff D, Henderson DC. Clozapina-Associated Reduction in Arrest Rates of Psychotic Patients with Criminal Histories. *Am J Psychiatry* 2001 Feb;18(2):270-4.
102. Fraser D, Jibani M. An unexpected and serious complication of treatment with the atypical antipsychotic drug clozapine. *Clin Nephrol* 2000 Jul;54(1):78-80.
103. Frazier JA, Cohen LG, Jacobsen L, Grothe D, Flood J, Baldessarini RJ, Piscitelli S, Kim GS, Rapoport JL. Clozapine Pharmacokinetics in Children and Adolescents with Childhood-Onset Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2003 Feb;23(1):87-91.
104. Friedman JH. Atypical antipsychotics in the EPS-vulnerable patient. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:39-51.
105. Frota LH, Ferreira F^o J, Versiani M, Bueno JR. Padronização de medicamentos psicoativos no Rio de Janeiro. *Jornal Bras Psiq* 1998;47(1):29-38.
106. Frota LH, Brasil MAA, Silva Filho JF. Um Protocolo Nacional para a Clozapina: Comentários e Sugestões ao Anexo I da Portaria 286 do Ministério da Saúde. *Jornal Bras Psiquiatria* 2001; 50(3/4):99-119.
107. Gaertner I, Altendorf K, Batra A, Gaertner HJ. Relevance of liver enzyme elevations with four different neuroleptics: a retrospective review of 7,263 treatment courses. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Apr;21(2):215-22.
108. Gallhofer B. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with typical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6 (2 Suppl):13S-25S.
109. Gardner DM, Baldessarini R, Benzo J, Zarate CA Jr, Tohen M. Switching between clozapine and risperidone treatment. *Can J Psychiatry* 1997;42(4):430-431.
110. Garlipp P, Rosenthal O, Haltenhof H, Machleidt W. The development of a clinical syndrome of asymptomatic

- pancreatitis and eosinophilia after treatment with clozapine in schizophrenia: implications for clinical care, recognition and management. *J Psychopharmacol* 2002 Dec;16(4):399-400.
111. Gaszner P, Makkos Z, Kosza P. Agranulocytosis during clozapine therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Apr;26(3):603-7.
112. GENAISSANCE PHARMACEUTICALS (disponível em <http://www.genaissance.com>).
113. George TP, Innamorato L, Sernyak MJ, Baldessarini RJ, Centorrino F. Leukopenia associated with addition of paroxetine to clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*. 59(1):31, 1998.
114. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct;63(10):920-30.
115. Gillespie JA. Comment: sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination. *Ann Pharmacother* 2001 Dec;35(12):1671-2.
116. Glazer WM, Kane JM. Depot neuroleptic therapy: a underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53:426-433.
117. Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmet SV, Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res* 2003 Mar 1;60(1):81-5.
118. Green AI, Zalma A, Berman I, DuRand CJ, Salzman C: Clozapine following ECT: A two-step treatment. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 388-390.
119. Gross H, Langner E. Das wirkungsprofil eines chemisch neuartigen breitbandneuroleptikums der dibenzodiazepingruppe. *Wien Med Wochenschr* 1966;116:814-6.
120. Haberfellner EM. Myoclonic and generalized tonic clonic seizures during combined treatment with low doses of clozapine and haloperidol. *Eur Psychiatry* 2002 Mar;17(1):55-6.
121. Hagg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002;16(11):765-76.
122. Hagg S, Spigset O, Bate A, Soderstrom TG. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):382-8.
123. Hagg S, Spigset O, Soderstrom TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000 Apr 1;355(9210):1155-6.
124. Hammock R, Levine WR, Schroeder SR. Brief report: effects of clozapine on self-injurious behavior of two risperidone nonresponders with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 2001 Feb;31(1):109-13.
125. Hayhurst KP, Brown P, Lewis SW. The cost-effectiveness of clozapine: a controlled, population-based, mirror-image study. *J Psychopharmacol* 2002 Jun;16(2):169-75.
126. Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2002;25(15):1107-16.
127. Henderson DC, Goff DC, Connolly CE, Borba CP, Hayden D. Risperidone added to clozapine: impact on serum prolactin levels. *J Clin Psychiatry* 2001 Aug;62(8):605-8.
128. Henderson DC, Nasrallah RA & Goff DC. Switching from clozapine to olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: safety, clinical efficacy, and predictors of response. *J Clin Psychiatry* 1998;59(11):585-588.
129. Hilger E, Quiner S, Ginzler I, Walter H, Saria L, Barnas C. The effect of orlistat on plasma levels of psychotropic drugs in patients with long-term psychopharmacotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Feb;22(1):68-70.
130. Hoehns JD, Fouts MM, Kelly MW, Tu KB. Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination. *Ann Pharmacother* 2001 Jul-Aug;35(7-8):862-6.
131. Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Cheng CY, Tsai SJ. Association analysis for NMDA receptor subunit 2B (GRIN2B) genetic variants and psychopathology and clozapine response in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2001 Dec;11(4):219-22.
132. Honigfeld G, Arellano F, Sehti J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 3:3-7.
133. Huang TL. Neuroleptic malignant syndrome associated with long-term clozapine treatment: report of a case and results of a clozapine rechallenge. *Chang Gung Med J* 2001 Aug;24(8):522-5.
134. Hummel B, Dittmann S, Forsthoef A, Matzner N, Amann B, Grunze H. Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders. A case series. *Neuropsychobiology* 2002;45 Suppl 1:37-42.
135. Idanpaan-Heikkila J, Alhava E, Olkimora M, Palva J. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975;Sept 27:611.
136. Ihde-Scholl T, Rolli ML, Jefferson JW. Clozapine and pulmonary embolus. *Am J Psychiatry* 2001 Mar;158(3):499-500.
137. Isakov I, Klesmer J, Masand OS. Insulin-resistant hyperglycemia induced by clozapine. *Psychosomatics* 2000 Jul-Aug;41(4):373-4.
138. Jackson CW, Markowitz JS, Brewerton TD. Delirium associated with clozapine and benzodiazepine combinations. *Ann Clin Psychiatry* sep 1995;7(3):139-41.
139. Janicak PG. Handbook of Psychopharmacotherapy. Lippincott, Williams & Wilkins Co, Philadelphia, 1999.
140. Jardemark K, Wadenberg ML, Grillner P, Svensson TH. Dopamine D3 and D4 receptor antagonists in the treatment of schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Jan;3(1):101-5.
141. Javitt DC. Management of negative symptoms of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2001 Oct;3(5):413-7.
142. Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, Shelley AM, Bark N, Park M, Lindenmayer JP, Suckow R, Zukin SR. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001 Dec;4(4):385-91.
143. Joutsiniemi SL, Gross A, Appelberg B. Marked clozapine-induced slowing of EEG background over frontal, central, and parietal scalp areas in schizophrenic patients. *J Clin Neurophysiol* 2001 Jan;18(1):9-13.
144. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY & the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double blind comparison with Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiat* 1988; 45:789-796.
145. Kane JM, Marder SR, Schooler NR, Wirshing WC, Umbricht D, Baker RW, Wirshing DA, Safferman A, Ganguli R, McMeniman M, Borenstein M. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Oct;58(10):965-72.
146. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, Kim YS. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000 Jun;61(6):441-6.
147. Khan AY, Preskorn SH. Increase in plasma levels of clozapine and nortclozapine after administration of nefazodone. *J Clin Psychiatry* 2001 May;62(5):375-6.
148. Kirpekar VC, Deshpande SM, Joshi PP. Reversible myocarditis in a patient receiving clozapine. *Indian Heart J* 2001 Nov-Dec;53(6):779-81.
149. Klapheke MM. Clozapine, ECT, and Schizoaffective Disorder, Bipolar Type. *Convuls Ther* 1991;7(1):36-39.

150. Klimke A, Klieser E Sudden death after intravenous application of lorazepam in a patient treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1994;151(5):780.
151. Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, Melstrom K. Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 5:14-7; discussion 23-4.
152. Knott V, Labelle A, Jones B, Mahoney C. EEG hemispheric asymmetry as a predictor and correlate of short-term response to clozapine treatment in schizophrenia. *Clin Electroencephalogr* 2000 Jul; 31(3):145-52.
153. Knott V, Labelle A, Jones B, Mahoney C. Quantitative EEG in schizophrenia and in response to acute and chronic clozapine treatment. *Schizophr Res* 2001 May 30;50(1-2):41-53.
154. Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet* 2000 Jul 15;356(9225):252-3.
155. Koller E, Malozowski S, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotic drugs and hyperglycemia in adolescents. *JAMA* 2001 Nov 28;286(20):2547-8.
156. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001 Dec 15;111(9):716-23.
157. Konicki PE, Kwon KY, Steele V, White J, Fuller M, Jurjus GJ, Jaskiw GE. Pré-frontal cortical sulcal widening associated with poor treatment response to clozapine. *Schizophr Res* 2001 Mar 30;48(2-3):173-6.
158. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli SS, Christodoulou GN. Toxic interaction between risperidone and clozapine: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Feb;26(2):407-9.
159. Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6(1):69-71.
160. Lahdelma L, Ahokas A, Andersson LC, Suvisaari J, Hovatta I, Huttunen MO, Koskimies S, Mitchell B, Balter Award. Human leukocyte antigen-A1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Feb;21(1):4-7.
161. Lam YW, Ereshefsky L, Toney GB, Gonzales C. Branded versus generic clozapine: bioavailability comparison and interchangeability issues. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 5:18-22; discussion 23-4.
162. Landy DA. Combined Use of Clozapine and Electroconvulsive Therapy. *Convuls Ther* 1991;7(3):218-221.
163. Lane HY, Chiu CC, Kazmi Y, Desai H, Lam YW, Jann MW, Chang WH. Lack of CYP3A4 inhibition by grapefruit juice and ketoconazole upon clozapine administration in vivo. *Drug Metabol Drug Interact* 2001;18(3-4):263-78.
164. Lane HY, Jann MW, Chang YC, Chiu CC, Huang MC, Lee SH, Chang WH. Repeated ingestion of grapefruit juice does not alter clozapine's steady-state plasma levels, effectiveness, and tolerability. *J Clin Psychiatry* 2001 Oct;62(10):812-7.
165. Langosch JM, Trimble MR. Epilepsy, psychosis and clozapine. *Hum Psychopharmacol* 2002 Mar;17(2):115-9.
166. Lanzaro M, Petrone R, D'Ambrosio A. Successful treatment with clozapine in a patient with neuroleptic-induced acute laryngeal dystonia. *Eur Psychiatry* 2001 Jun;16(4):261-2.
167. Larsen JT, Clemensen SV, Klitgaard NA, Nielsen B, Brosen K. Clozapine-induced toxic hepatitis. *Ugeskr Laeger* 2001 Apr 2;163(14):2013-4.
168. Lehmann HE, Ban TA. The History of the Psychopharmacology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42:152-162.
169. Levander S, Jensen J, Grawe R, Tuninger E. Schizophrenia--progressive and massive decline in response readiness by episodes. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2001;(408):65-74.
170. Levin TT, Barrett J, Mendelowitz A. Death from clozapine-induced constipation: case report and literature review. *Psychosomatics* 2002 Jan-Feb;43(1):71-3.
171. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P, Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994 Dec;151(12):1744-52.
172. Liebrecht KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Feb;11(1):25-32.
173. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:30-8.
174. Linnet K, et al. Metabolism of clozapine by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos.* 1997 Dec;25(12):1379-82.
175. Llorca PM, Lancon C, Disdier B, Fariuse J, Sapin C, Auquier P. Effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia: clinical response and plasma concentrations. *J Psychiatry Neurosci* 2002 Jan;27(1):30-7.
176. Lu ML, Lane HY, Chen KP, Jann MW, Su MH, Chang WH. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2000 Aug;61(8):594-9.
177. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Dec;58(12):1172-6.
178. MacCabe JH, Marks IM, Murray RM. Behavior therapy attenuates clozapine-induced obsessions and compulsions. *J Clin Psychiatry* 2002 Dec;63(12):1179-80.
179. MacQueen GM, Galway T, Goldberg JO, Tipper SP. Impaired distractor inhibition in patients with schizophrenia on a negative priming task. *Psychol Med* 2003 Jan;33(1):121-9.
180. Marchini M, Scorza R, Antonioli R, Scarone S, Grassi B, Epifani M, Dragoni C. HLA-A2 and B35 are strong predictors of responsiveness to clozapine: preliminary data in Italian schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2001 Mar 30;48(2-3):363-5.
181. Martin BC, Miller LS, Kotzan JA. Antipsychotic prescription use and costs for persons with schizophrenia in the 1990s: current trends and five year time series forecasts. *Schizophr Res* 2001 Mar 1;47(2-3):281-92.
182. Mauri MC, Volonteri LS, Fiorentini A, Dieci M, Righini A, Vita A. Efficacy of clozapine in a non-schizophrenic patient with psychogenic polydipsia and central pontine myelinolysis. *Hum Psychopharmacol* 2002 Jul;17(5):253-5.
183. McEvoy JP, Scheffler PL, Frances. *The Expert Consensus Guidelines Series: Treatment of Schizophrenia* 1999. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 11).
184. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001 Apr;46(3):273-81.
185. Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 2002 Aug;4(4):279-83.
186. Meltzer HY. Treatment of suicidality in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Apr;932:44-58; discussion 58-60.
187. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003 Jan;60(1):82-91.
188. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of

- chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:892-897.
189. Meltzer HY, Bastani B, Ramirez L, Matsubara S. Clozapine: new research on efficacy and mechanism of action. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989;238(5-6):332-9.
190. Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K. Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr Res* 2003 Jan 1;59(1):19-27.
191. Mendelowitz AJ, Gerson SL, Alvir JM et al. Clozapine induced agranulocytosis-risk-factors, monitoring and management. *CNS Drugs* 1995;4:412-21.
192. Meyer JM. Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Dec;21(6):569-74.
193. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):369-74.
194. Mihaljevic-Peles A, Jakovljevic M, Mrcic M, Sagud M. Thrombocytopenia associated with clozapine and fluphenazine. *Nord J Psychiatry* 2001;55(6):449-50.
195. Miller DD, Pery PJ, Cadoret R, Andreasen NC: A two and one-half year follow-up of treatment-refractory schizophrenics treated with clozapine (abstract). *Biol Psychiatry* 1992; 31 (March suppl):85A.
196. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Portaria nº 286, de 14 de Agosto de 2000. *Diário Oficial da União. Edição de 15/08/2000.*
197. Mir S, Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Mar;16(2):63-73.
198. Modai I, Hirschmann S, Rava A, Kurs R, Barak P, Lichtenberg P, Ritsner M. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Jun;20(3):325-7.
199. Mofsen R, Balter J. Case reports of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. *Clin Ther* 2001 Oct;23(10):1720-31.
200. Muench J, Carey M. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: new case report and review of the literature. *J Am Board Fam Pract* 2001 Jul-Aug;14(4):278-82.
201. Murko A, Clarke S, Black DW. Clozapine and pericarditis with pericardial effusion. *Am J Psychiatry* 2002 Mar;159(3):494.
202. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:83-96.
203. Nemets B, Geller V, Grisaru N, Belmaker RH. Olanzapine treatment of clozapine-induced NMS. *Hum Psychopharmacol* 2000 Mar;15(2):77-78.
204. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, Selke G. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Apr;59(4):337-45.
205. NOVARTIS Biociências SA – Bula do produto LEPONEX®, Brasil.
206. NOVARTIS CLOZARIL® Letter. Important Drug Warning, feb 2002.
207. Oestreicher P. Genaissance pharmaceuticals, inc. *Pharmacogenomics* 2002 Mar;3(2):273-6.
208. Olesen OV, Linnet K. Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *J Clin Pharmacol* 2001 Aug;41(8):823-32.
209. Olesen OV, Starup G, Linnet K. Serious drug interaction between clozapine-Leponex and fluvoxamine-Fevarin. *Ugeskr Laeger*, nov 1996;158(48):6931-2.
210. Ozdemir V, Kalow W, Posner P, Collins EJ, Kennedy JL, Tang BK, Albers LJ, Reist C, Roy R, Walkes W, Afra P. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):398-407.
211. Parker GF. Clozapine and borderline personality disorder. *Psychiatr Serv* 2002 Mar;53(3):348-9.
212. Patel NC, Dorson PG, Bettinger TL. Sudden late onset of clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Pharmacother* 2002 Jun;36(6):1012-5.
213. Phan KL, Taylor SF. Clozapine-associated cardiomyopathy. *Psychosomatics* 2002 May-Jun;43(3):248.
214. Pickar D, Owen RR, Lutman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapaport MH: Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia: crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:345-353.
215. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002;25(2):91-110.
216. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, Richmond G, Carreon D, Sitanggan K, Gerber B et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994 Sep;55 Suppl B:133-6.
217. Potkin SG, Fleming K, Jin Y, Gulasekaram B. Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standard neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Oct;21(5):479-83.
218. Procyshyn RM, Ihsan N, Thompson D. A comparison of smoking behaviours between patients treated with clozapine and depot neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Sep;16(5):291-4.
219. Procyshyn RM, Tse G, Sin O, Flynn S. Concomitant clozapine reduces smoking in patients treated with risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002 Feb;12(1):77-80.
220. Purdon SE, Labelle A, Boulay L. Neuropsychological change in schizophrenia after 6 weeks of clozapine. *Schizophr Res* 2001 Mar 1;48(1):57-67.
221. Purdon SE, Woodward ND, Mintz A, LaBelle A. Procedural learning improvements after six weeks of clozapine treatment. *Schizophr Res* 2002 Jan 1;53(1-2):165-6.
222. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 Nov;56(8):585-9.
223. Raaska K, Raitasuo V, Neuvonen PJ. Therapeutic drug monitoring data: risperidone does not increase serum clozapine concentration. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 Dec;58(9):587-91.
224. Ramsay L, Gray C, White T. A review of suicide within the State Hospital, Carstairs 1972-1996. *Med Sci Law* 2001 Apr;41(2):97-101.
225. Raskin S, Katz G, Zislin Z, Knobler HY, Durst R. Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Apr;101(4):334-6.
226. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002 Jun;70(1):19-26.
227. Remschmidt H, Hennighausen K, Clement HW, Heiser P, Schulz E. Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9 Suppl 1:19-19.
228. Renwick AC, Renwick AG, Flanagan RJ, Ferner RE. Monitoring of clozapine and norclozapine plasma concentration-time curves in acute overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(3):325-8.

229. Revicki DA. The new atypical antipsychotics: a review of pharmacoeconomic studies. *Expert Opin Pharmacother* 2000 Jan;1(2):249-60.
230. Revicki DA. Cost effectiveness of the newer atypical antipsychotics: a review of the pharmacoeconomic research evidence. *Curr Opin Investig Drugs* 2001 Jan;2(1):110-7.
231. Reznik I, Mester R. Genetic factors in clozapine-induced agranulocytosis. *Isr Med Assoc J* 2000 Nov;2(11):857-8.
232. Reznik I, Volchek L, Mester R, Kotler M, Sarova-Pinhas I, Spivak B, Weizman A. Myotoxicity and neurotoxicity during clozapine treatment. *Clin Neuropharmacol* 2000 Sep-Oct;23(5):276-80.
233. Rice J, Lebowitz PW, Bailine SH, Mowerman S. Malignant Hyperthermia and Electroconvulsive Therapy. *Convuls Ther* 1993;9(1):45-49.
234. Richardson C, Kelly DL, Conley RR. Biperiden for excessive sweating from clozapine. *Am J Psychiatry* 2001 Aug;158(8):1329-30.
235. Rigalleau V, Gatta B, Bonnaud S, Masson M, Bourgeois ML, Vergnot V, Gin H. Diabetes as a result of atypical antipsychotic drugs—a report of three cases. *Diabet Med* 2000 Jun;17(6):484-6.
236. Rocha e Silva CE, Elkis H. Tratamento de esquizofrênicos crônicos com clozapina num hospital psiquiátrico público: resultado de seis meses de acompanhamento. *J Bras Psiquiatr* 1999;48(10):441-447.
237. Rogers DP, Shramko JK. Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Pharmacotherapy* 2000 Sep;20(9):1092-5.
238. Rosenheck R, Chang S, Choe Y, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Charney D. Medication continuation and compliance: a comparison of patients treated with clozapine and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2000 May;61(5):382-6.
239. Russell JM, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15(7):537-51.
240. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed, CD-Rom, Folium Infobase, Lippincott Williams & Wilkins Co, 1999.
241. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B: Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1991; 17:247-261.
242. Safferman AZ, Munne R. Combining Clozapine with ECT. *Convuls Ther* 1992;8(2):141-143.
243. Sajbel TA, Carter GW, Wiley RB. Converting patients from brand-name clozapine to generic clozapine. *Ann Pharmacother* 2001 Mar;35(3):281-4.
244. Sanchez Bonome L, Barjau Romero JM, Lara Munoz Rd R, Marquez Tejero MC. Clozapine-induced obsessive-compulsive disorder: a case reported. *Actas Esp Psiquiatr* 2002 Sep-Oct;30(5):330-4.
245. Schuster P, Gabriel E, Kufferle B, Karobath M. Reversal by physostigmine of clozapine-induced delirium. *Lancet* 1976 Jan 3;1(7949):37-8.
246. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 Apr;159(4):561-6.
247. Shiwach RS. Treatment of clozapine induced hypertension and possible mechanisms. *Clin Neuropharmacol* 1998 Mar-Apr;21(2):139-40.
248. Shore D. Clinical implications of clozapine discontinuation: report of an NIMH workshop. *Schizophr Bull* 1995; 21(2):335-337.
249. Simosky JK, Stevens KE, Adler LE, Freedman R. Clozapine improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice, via a nicotinic cholinergic mechanism. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Nov 30; [epub ahead of print].
250. Snyder N, Goldstein G. Decreased psychopathology & family burden. Associated with clozapine treatment of patients with refractory schizophrenia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2002 May;40(5):34-9.
251. Southall KE. A case of interstitial nephritis on clozapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2000 Aug;34(4):697-8.
252. Souza F. Avaliação clínica de um novo neuroléptico dibenzodiazepínico: a clozapina. *J Bras Psiquiatr* 1975; 24(3):349-84.
253. Spina E, Avenoso A, Salemi M, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia A. Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2000 Nov;33(6):213-7.
254. Spivak B, Roitman S, Vered Y, Mester R, Graff E, Talmon Y, Guy N, Gonen N, Weizman A. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine. *Clin Neuropharmacol* 1998 Jul-Aug;21(4):245-50.
255. Stern RG, Kahn RS, Davidson M, Nora RM, Davis KL. Early response to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994 Dec;151(12):1817-8.
256. Szymanski S, Lieberman JA, Picou D, Masiar S, Cooper T A. Case report of cimetidine-induced clozapine toxicity. *J Clin Psychiatry* Jan 1991;52(1):21-2.
257. Tamam L, Kulan E, Ozpoyraz N. Late onset neutropenia during clozapine treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001 Oct;55(5):547-8.
258. Tamam L, Ozpoyraz N. Suicide during clozapine treatment: a case report. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2001;38(2):127-32.
259. Tan EC, Chong SA, Mahendran R, Dong F, Tan CH. Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor. *Biol Psychiatry* 2001 Jul 15;50(2):144-7.
260. Tang WK, Ungvari GS. Clozapine-induced intestinal obstruction. *Aust N Z J Med* 1999 Aug;29(4):560.
261. Tham JC, Dickson RA. Clozapine-induced fevers and 1-year clozapine discontinuation rate. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct;63(10):880-4.
262. Theisen FM, Linden A, Geller F, Schafer H, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J. Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J Psychiatr Res* 2001 Nov-Dec;35(6):339-45.
263. Theisen FM, Linden A, König IR, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J. Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. *J Neural Transm* 2003 Jan;110(1):111-21.
264. Tie H, Walker BD, Singleton CB, Bursill JA, Wyse KR, Campbell TJ, Valenzuela SM, Breit SN. Clozapine and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Dec;21(6):630-2.
265. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ; Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001 Jan 1;49(1):52-63.
266. Toney GB, Ereshefsky L, Lam YWF et al. Interchangeability of clozapine formulation in stabilized patients. *New Research 711*. Presented at the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Chicago; May 18th 2000.
267. Tse G, Thompson D, Procyshyn RM. Generic clozapine: a cost-saving alternative to brand name clozapine? *Pharmacoeconomics* 2003;21(1):1-11.
268. Umbricht D, Flury H, Bridler R. Cognitive behavior therapy for weight gain. *Am J Psychiatry* 2001 Jun;158(6):971.

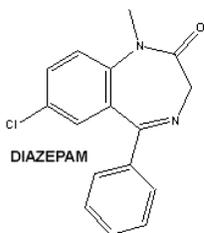
269. Umbricht DS, Wirshing WC, Wirshing DA, McMeniman M, Schooler NR, Marder SR, Kane JM. Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002 May;63(5):420-4.
270. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*. 1991 Apr 18;350(6319):610-4.
271. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine with three serum level ranges. *Amer J Psychiatry* 1996; 153:1579-84.
272. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(1):49-55.
273. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software.
274. Wahlbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, Leucht S. Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 May;155(3):230-3.
275. Wang PS, Glynn RJ, Ganz DA, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Clozapine use and risk of diabetes mellitus. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Jun;22(3):236-43.
276. Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002;21(4):189-203.
277. Wehmeier PM, Heiser P, Remschmidt H. Pancreatitis followed by pericardial effusion in an adolescent treated with clozapine. *Clin Psychopharmacol* 2003 Feb;23(1):102-3.
278. Wehring H, Alexander B, Perry PJ. Diabetes mellitus associated with clozapine therapy. *Pharmacotherapy* 2000 Jul;20(7):844-7.
279. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L & Standard JM. Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 10):63-72.
280. Weiden PJ, Aquila R, Emanuel M, Zygumt A. Long-term considerations after switching antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 19):36-49.
281. Weiss E, Hummer M, Koller D, Pharmed, Ulmer H, Fleischhacker WW. Off-label use of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Dec;20(6):695-8.
282. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2003 Jan 1;59(1):1-6.
283. Wilson WH. Clinical review of clozapine treatment in a state hospital. *Hosp Community Psychiatry* 1992; 43:700-3.
284. Wirshing WC, Ames D, Bisheff S, Pierre JM, Mendoza A, Sun A. Hepatic encephalopathy associated with combined clozapine and divalproex sodium treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Apr;17(2):120-1.
285. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct;63(10):856-65.
286. Zesiewicz TA, Borra S, Hauser RA. Clozapine withdrawal symptoms in a Parkinson's disease patient. *Mov Disord* 2002 Nov;17(6):1365-7.
287. Zito JM, Volavka J, Craig TJ, Czobor P, Banks S, Vitrai J. Pharmacoepidemiology of clozapine in 202 inpatients with schizophrenia. *Ann Pharmacother* 1993; 27:1262-1269.
288. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 May;17(3):141-3.

XI. Tienobenzodiazepinas

Este subgrupo é inteiramente formado por *benzo-heteroepinas* obtidas mais recentemente, nos anos 80, por pesquisadores da *Lilly* no Reino Unido e tem na olanzapina seu único representante a alcançar uso consagrado como antipsicótico atípico, já na década seguinte.

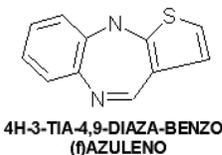
Estruturalmente falando, como mencionamos anteriormente, as

tienobenzodiazepinas e as *dibenzodiazepinas* (clozapina) são os únicos subgrupos que compartilham, em sua estrutura tricíclica, de um *cicloheptano* central duplamente substituído por nitrogênio, um deles em dupla ligação, formando a



2,3,6,7-tetraidro-1H-(1,4)diazepina.

Este anel central também está presente nos ansiolíticos benzodiazepínicos como se pode constatar examinando a fórmula estrutural do seu principal representante, o diazepam. Mas as *tienobenzodiazepinas* se diferenciam das *dibenzodiazepinas* pela substituição



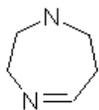
de um dos grupos fenila por um anel *tiofeno*, assim configurando a estrutura tricíclica heterocíclica 4H-3-tia-4,9, diaza-benzo(f)azuleno (ou

tienobenzodiazepina se for acrescentado um radical *metila* ao *tiofeno*). Esta mesma substituição de fenila por tiofeno quando levada a cabo na

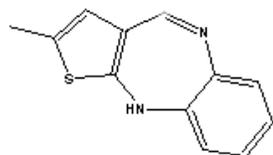
estrutura *benzodiazepínica* dá lugar ao ansiolítico bentazepam (disponível na Espanha como TIADIPONA® - Knoll, comps de 25mg).

Pela ausência de um segundo grupo *fenila* (benzeno) é incorreto incluir as

tienobenzodiazepinas dentre as *dibenzoepinas*,



TIENOBENZODIAZEPINA



sendo portanto a denominação correta para todo este conjunto de subgrupos aparentados (*dibenzoxazepinas*, *dibenzoxepinas*, *dibenzazepinas*, *dibenzodiazepinas*, *dibenzotiazepinas*, *dibenzotiepinas* e *tienobenzodiazepinas*) a expressão *benzoepinas* ou mais precisamente ainda, *benzo-heteroepinas*.

Uma substituição mais radical com a troca do segundo grupo *fenila* por *tiofeno* e a perda de um dos nitrogênios, faz com que a *tienobenzodiazepina* seja transformada num grupo 4H-2,6-ditio-8-aza-ciclopentazuleno. É o que se observa na estrutura da tenilapina, uma

ditiofenoazepina ((E)-5-(4-metil-1-piperazinil)-9H-ditieno [3, 4-b: 3', 4'-e]azepina-9, a-acetonitrila; 82650-83-7). Embora tenha demonstrado propriedades antidopaminérgicas centrais atípicas, a

tenilapina não chegou a alcançar desenvolvimento por razões que se desconhece, mas merece menção pelo parentesco estrutural.

A conformação básica deste subgrupo é dada, portanto, por uma molécula de *tienobenzodiazepina* à qual acrescentou-se uma cadeia lateral piperazínica, formando assim o conjunto 2-metil-10-(4-metil-piperazinil-1-il)-4H-3-tia-4,9-diaza-beno(f)azuleno.

Os quatro principais compostos deste subgrupo, selecionados pelos pesquisadores da *Lilly* como potenciais antipsicóticos, foram obtidos através de diferentes variações nos radicais 1 e 2 (*R*₁, *R*₂) apostos à grande estrutura comum como se pode examinar:

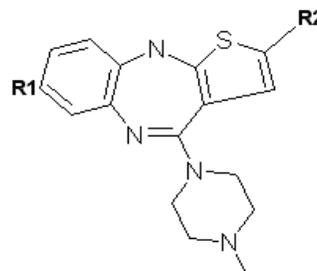
Composto LY 170053 ou olanzapina (*R*₁ = H, *R*₂ = CH₃);

Composto LY 120062 (*R*₁ = F, *R*₂ = Etil);

Composto LY 120362 ou flumezapina

(*R*₁ = F, *R*₂ = CH₃) e

Composto LY 120363 (*R*₁ = H, *R*₂ = Etil).



2-METIL-10-(4-METIL-PIPERAZIN-1-IL)-4H-3-TIA-4,9-DIAZA-BENZO(f)AZULENO

Em função de peculiaridades estruturais não inteiramente elucidadas (237), o composto *LY 120062* foi abandonado por produzir granulocitopenia no cão, o composto *LY 120363* por aumentar as taxas de colesterol e a flumezapina ou *LY 120362* ($R_1 = F$, $R_2 = \text{Metil}$), chegou a iniciar desenvolvimento clínico, mas foi descontinuada devido à hepatotoxicidade demonstrada nos seres humanos (52).

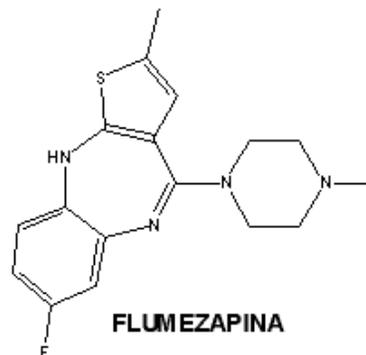
Dos quatro compostos originalmente promissores, portanto, apenas a olanzapina veio alcançar pleno desenvolvimento e licenciamento, para rapidamente assumir a liderança em vendas mundiais no setor, como veremos a seguir.

Afora estas quatro substâncias merece ser mencionado que mais tarde, no final da década, o mesmo grupo de investigadores se ocuparia da síntese de derivados aparentados, mas anunciados apenas como novos ansiolíticos *piperazino-pirazolo-benzodiazepínicos* e de cujo desenvolvimento posterior não se voltou a ter notícias (56).

Um outro grupo de pesquisadores, introduziria no ano de 2000 novo potencial antipsicótico atípico, relacionado em sua estrutura às tienobenzodiazepinas, o composto *Y-931* (*maleato de 8-fluor-12-(4-metilpiperazin-1-il)-6H-[1]benzotieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina*). Este composto, embora já tenha concluído todo o seu desenvolvimento pré-clínico, encontra-se ainda em fase preliminar (Fase I) de ensaios clínicos. É uma substância desenvolvida no Japão por pesquisadores da antiga *Welfide Co*, atualmente incorporada pela *Mitsubishi Pharma Corporation, Tokyo*. Durante o 30º *Encontro Anual da Sociedade de Neurociências*, em novembro de 2000, em *Nova Orleans* (155), este derivado piperazinil-benzotieno-benzodiazepínico foi apresentado como novo antipsicótico com perfil atípico e com ação em múltiplos receptores (dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos muscarínicos, adrenérgicos, histaminérgicos) mas com importantes propriedades glutamatérgicas e antagonismo D_2 central marcado embora, sem indução de catalepsia ou elevações duradouras da prolactina, nos animais de experimentação quando em comparação com a clozapina, olanzapina e haloperidol (228). Também demonstrou ausência de propriedades oxidantes nas culturas de leucócitos -um teste *in vitro* usado para prever o potencial para agranulocitose na clínica- de forma equivalente à olanzapina e em franco contraste com a clozapina (141, 159). Contudo, desconhece-se ainda, no presente, detalhes do desenvolvimento clínico desta nova substância.

FLUMEZAPINA

(FLUMEZAPIN, FLUMEZAPINE)



10H-Tieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepina, 7-fluor-2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)- ou:
7-Fluor-2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepina ou:
(*LY 120362*)
(*CAS RN 61325-80-2*)
FM: C₁₇H₁₉F-N₄S

Estruturalmente difere da olanzapina pela substituição por átomo de fluor na posição R_1 (tomando o lugar de um dos hidrogênios do grupo fenila na estrutura da olanzapina ou do átomo de cloro no caso da molécula da clozapina).

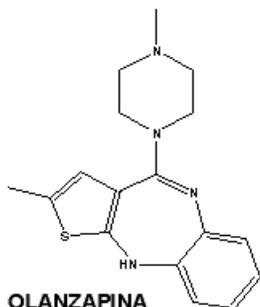
Faz parte da numerosa série de diarilepinas introduzida ainda na primeira metade da década de 80, obtida pela síntese de diversos isósteres do tiofeno a partir de um dos dois grupamentos fenila da clozapina (94).

A flumezapina (ou composto *LY 120362*) foi um dos 4 compostos isoméricos de estrutura *tieno(2,3-b)(1,5) benzodiazepínica*, que por demonstrar potencialidade como antipsicótico, foi selecionado pela *Lilly* para prosseguir em desenvolvimento juntamente com o *LY 120062*, *LY 120363* e o *LY 170053* (ou olanzapina) (92, 95, 314).

Segundo o banco de dados do *Instituto Lundbeck* é um antagonista misto serotoninodopaminérgico $5Ht_2/D_2$ com potentes propriedades antipsicóticas, mas pequenos efeitos extrapiramidais além de efeito hipotermizante (192). Do mesmo modo que a clozapina, mostra importante ação bloqueadora em D_1 (05).

Não disponível comercialmente.

OLANZAPINA (OLANZAPINE)



OLANZAPINA

10H-Tieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepina, 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)- ou:

2-Metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno(2,3-b)(1,5)benzodi-azepina ou:

(LY 170053)

(CAS RN 132539-06-1)

FM: C₁₇-H₂₀-N₄-S

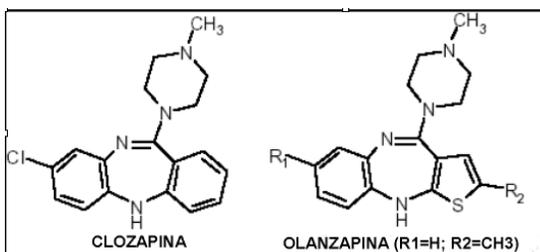
DD: 5 a 20 mg (78); 12,21 +/- 4.99 mg/d (187).

NT: igual ou maior a 23.2 ng/mL (12h após última dose, a partir de 2 semanas com dose fixa) (250); concentração mínima eficaz igual ou maior a 9.3 ng/mL (251); 15 a 26 ng/mL (estimativa) (103); 10 a 20 ng/mL (estimativa) (193).

Introdução

A olanzapina como principal representante do grupo das tienobenzodiazepinas tem importantes similaridades estruturais e farmacodinâmicas com a clozapina, mas não mostra risco equivalente de indução de agranulocitose (140, 159).

A substância foi obtida pela primeira vez na Grã-Bretanha em 1982, em laboratórios do Centro de Pesquisas da companhia farmacêutica Eli Lilly em Windlesham, Surrey, Inglaterra, pelos pesquisadores Jiban K. Chakrabarti, Terrence Hotten e David Tupper (52), a partir de modificações estruturais da clozapina.



Somente em 1986 viria despertar o interesse da indústria com a movimentação em torno do notável perfil extrapiramidal já confirmado para a clozapina com sua reabilitação e licenciamento na América do Norte logo a seguir, quando foram intensificados os esforços para seu desenvolvimento como análogo desta, hematologicamente mais seguro. Os estudos clínicos de Fase III foram completados em 1995, com o pedido de licenciamento encaminhado simultaneamente no Reino Unido e nos Estados Unidos em setembro deste mesmo ano. Cerca de um ano depois a olanzapina receberia os dois licenciamentos quase simultaneamente, tornando-se rapidamente disponível no mercado europeu e norte-americano durante o outono de 1996. Mais exatamente nos Estados Unidos foi aprovada pela FDA em 30 de setembro de 1996 como o primeiro antipsicótico a alcançar licenciamento após a risperidona em 1995 sem que a agência chegasse a ouvir seu Comitê Consultivo para Psicotrópicos (Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee) como à época já permitia o novo regimento de licenciamentos. A autorização norte-americana se daria após 3 dias apenas de aprovação equivalente obtida pela Lilly junto à Agência Européia para Avaliação de Medicamentos, válida para 15 países-membros da União.



Outorga do "1999 Award for Drug Design & Discovery" aos Drs. David Tupper, Terrence Hotten e Nick Moore da Lilly do Reino Unido pela descoberta da olanzapina.

Mais tarde a olanzapina também obteria licenciamento da FDA também na indicação tratamento de curto prazo dos episódios maníacos do Transtorno Afetivo Bipolar (novembro de 2000), ao se mostrar eficaz na indicação, com rápido início de ação (em torno de 5 dias) e boa tolerabilidade extrapiramidal, problema reconhecidamente importante quando se tratam pacientes com Transtornos do Humor (maiores riscos de Discinesia Tardia). Em 13 de novembro

de 2000 foi divulgado um “*press-release*” do fabricante dando conta de sua aprovação também no tratamento de manutenção a longo prazo da *Esquizofrenia*, como o primeiro dos novos atípicos a ter comprovado eficácia e segurança na indicação (82).

Estima-se que já em comercialização em mais de 84 países, inclusive no Brasil, a substância já possa ostentar uma experiência acumulada de mais de 10 milhões de pessoas tratadas em todo o mundo, já tendo se tornado o líder em prescrição e vendas entre todos antipsicóticos, típicos e atípicos, nos países mais desenvolvidos (15, 22, 53, 176, 226, 273, 287, 340).

No Brasil, foi dos primeiros atípicos a ser incluído na *Lista de Medicamentos Excepcionais* do *Ministério da Saúde* (setembro de 1999) (221), ao lado da clozapina, e desde então vem gozando da preferência dos profissionais da área ao lado da risperidona, tratando-se de atípicos de segunda geração (89, 90, 220).

E mais recentemente, em estudo aberto multicêntrico, latino-americano, coordenado por *Jorge Alberto Costa e Silva* e colaboradores da *Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro*, foi possível confirmar seu papel como alternativa mais eficaz e de melhor tolerabilidade (mais de 90% dos pacientes satisfizeram os critérios previamente estabelecidos para definir sucesso na substituição), mesmo com a adoção de trocas abruptas da medicação, para esquizofrênicos com efeitos adversos extrapiramidais provocados pelo haloperidol (61).

Os antipsicóticos em 2001 foram responsáveis por 2% do total das vendas em medicamentos em todo o mundo. Eles geraram um faturamento global estimado em cerca de 7.7 bilhões de dólares, com a olanzapina em primeiro lugar, respondendo sozinha por 3.1 bilhões, a clozapina 1 bilhão, a risperidona por 1.8 bilhões, e todos os demais típicos e atípicos por outros 1.8 bilhões de dólares. Os lucros líquidos anuais mundiais da *Lilly* com o ZYPREXA® foram recentemente estimados pela própria companhia em 2,5 bilhões de dólares. No fechamento de 2002 o ZYPREXA® subira de 6º para o 4º maior faturamento em vendas da indústria farmacêutica norte-americana em relação ao ano anterior, com um total bruto de 4 bilhões de dólares, só perdendo para o LIPITOR® (atorvastatina, redutor do colesterol da *Pfizer*), com 8.6 US\$bi; para o ZOCOR® (sinvastatina, a estatina da *Merck*) com 6.2 US\$bi e para o LOSEC/PRILOSEC® (o antiulceroso omeprazol da *AstraZeneca*) com 5.2 US\$bi. Mas, a olanzapina da *Lilly* registrando o

maior crescimento percentual em vendas anuais (+21%) entre todos os medicamentos em comercialização, segundo levantamento de 2003 da *IMS Health*.

No Brasil, o atípico tienobenzodiazepínico somado a outros dois medicamentos inovadores da *Lilly* (EVISTA®, raloxifeno, para osteoporose e GEMZAR®, gencitabina, um quimioterápico), já respondem em conjunto, por cerca de 42% do faturamento bruto em vendas da companhia (09).

Já em fevereiro de 2001, a própria *Lilly* divulgara em *press-release* que uma empresa norte-americana fabricante de genéricos dera entrada na *FDA* com o primeiro pedido (“*Abbreviated New Drug Application*”) para comercialização de um genérico da olanzapina, uma prática que já se tornou rotineira apenas para garantir prioridade quando da quebra da patente, já que a atual, tem vigência até 2011 e a companhia sempre deixou claro sua disposição em manter esta exclusividade (334).

Farmacocinética e Vias de Administração

É bem absorvida por via oral, sem influência de alimentos, antiácidos à base de alumínio e magnésio ou cimetidina, alcançado pico plasmático em 5 a 6 horas e concentrações estáveis em uma semana. Apresenta a comodidade das doses únicas diárias por possuir meia-vida superior a 24 horas (31 h em média). O álcool aumenta sua absorção em cerca de 25%, com maior risco de sedação e hipotensão ortostática. Alcança picos de concentração em torno de 7 h com a meia-vida plasmática variando de 21 e 54 h (1,5 vezes maior que a média nos pacientes com mais de 65 anos). Com esta meia-vida, em média pouco superior a 24 horas, pode ser administrada em dose única diária (11, 35, 51).

Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas (em torno de 93%) e variações nas concentrações observadas por força de idade, sexo ou raça não costumam ter maiores conseqüências clínicas.

É intensamente metabolizada com apenas 7% excretada inalterada por via renal (não exigindo modificação das doses em pacientes renais mas, por outro lado, não tendo a diálise nenhum benefício nas super-dosagens, quando se deve recorrer ao carvão ativado que reduz sua absorção em 60%). É secretada no leite materno em quantidades que impõem restrições a seu uso

nas mulheres em período de amamentação (1.6 +/- 2.5% da dose ingerida pela mãe) (63).

A ampla metabolização nos seres humanos se faz principalmente pela *N-glicuronidação*, *hidroxilação*, *N-oxidação* e *N-dealquilação* além de vias combinadas. O metabólito *10-N-glicuronídeo* é exclusivo dos seres humanos, estando ausente nos animais, exceto, em traços, no cão (193).

Os dois principais metabólitos (*10-N-glicuronídeo* e a *4-N-desmetil-olanzapina*) carecem de atividade farmacológica nas concentrações observadas após múltiplas doses, sendo que o primeiro tem baixa penetração da barreira hematoencefálica. A *glicuronidação* direta e a *oxidação* mediada pelo complexo enzimático hepático do citocromo *P450* são as vias metabólicas primárias. Embora os estudos *in vitro* tenham implicado as enzimas *CYP1A2* e *2D6* e o sistema monooxigenase (“*flavin-containing monooxygenase system*”) pessoas deficientes na *2D6* não mostraram na prática redução do seu “*clearance*”. Drogas inibidoras da *CYP1A2* (como a fluvoxamina, *p.ex.*) podem mais que dobrar suas concentrações plasmáticas (338). Ao contrário, o uso simultâneo de carbamazepina (potente ativador desta enzima) pode aumentar em 50% ou mais, seu metabolismo. A olanzapina parece possuir uma baixa afinidade pelas enzimas do citocromo *P450* (*CYP 2D6, 1A2, 3A4, 2C19*) sugerindo pequeno potencial como inibidor para interações medicamentosas via este mecanismo. A elevação das concentrações plasmáticas verificadas nos pacientes em uso de cimetidina e fluoxetina (inibidores enzimáticos do metabolismo) raramente exigiriam a redução nas doses de olanzapina (284).

As concentrações plasmáticas não parecem sofrer influência relevante do fator racial, isoladamente. Contudo, as mulheres têm um *clearance* 30% mais lento do que os homens, os fumantes 40% maior que os não-fumantes, podendo a combinação de dois destes fatores mais a idade, virem a exigir ajustes nas doses. Por exemplo, homens jovens fumantes podem ter um *clearance* 3 vezes maior que mulheres idosas não fumantes. Em ensaio recente com 250 pacientes e doses de olanzapina variando entre 2.5 e 30mg/d, *Gex-Fabry* e seus colaboradores, buscando os piores cenários, encontraram concentrações 4.6 vezes maiores em média nos jovens do sexo masculino fumantes e em uso de carbamazepina (indutores enzimáticos) quando comparados com mulheres mais velhas, não-fumantes e em uso de fluvoxamina (inibidor) (70, 103, 184, 302). A súbita interrupção do hábito em fumantes

(tabagismo, cannabis) traz o potencial de intoxicação pela súbita e acentuada elevação das concentrações tanto de clozapina quanto de olanzapina (354). No estudo de *Gex-Fabry*, a variação média das concentrações verificadas no sexo feminino foi de (+11%), naqueles com idade acima de 60 anos de (+ 27%), em uso de fluvoxamina de (+73%), paroxetina, fluoxetina ou sertralina consideradas em conjunto (+32%), venlafaxina (+27%), fumantes de todas as idades de (-12%) e daqueles em uso simultâneo de indutores enzimáticos (-40%). A fluoxetina isoladamente em outro estudo conduzido por investigadores da própria *Lilly*, mostrou aumentar as concentrações em cerca de 18% apenas (116), mas a carbamazepina esteve correlacionada a reduções médias da ordem de 71% em ensaio independente (302). A associação com antivirais inibidores da protease como o ritonavir, poderoso indutor enzimático da *1A2* e das *glicuronidas*, pode determinar reduções significativas nas concentrações, mais do que dobrando o *clearance* da olanzapina e impondo reajustes de doses (249).

A olanzapina também está disponível nos Estados Unidos e Canadá em inédita apresentação de comprimidos (*ZYPREXA*[®] *ZYDIS*[®] comp 5, 10, 15 e 20mg) para serem mastigados ou facilmente dissolvidos na boca (em menos de 16 segundos), especialmente convenientes para crianças, idosos e pacientes com problemas na deglutição dos comprimidos convencionais (57).

Soluções para uso parenteral intramuscular convencional (curta ação) com a ziprasidona (*GEODON*[®] IM) pela *Pfizer* foram as primeiras a iniciar desenvolvimento tratando-se de atípicos de segunda geração, mas em função de temores com relação aos prolongamentos do intervalo *QTc* no *ECG* observados com esta substância, acabaram sendo alcançadas pela introdução de apresentações semelhantes com olanzapina (*ZYPREXA*[®] IM) pela *Lilly*. Ambos os produtos foram recomendados como eficazes e seguros pelo *Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee* da *FDA* em fevereiro de 2001. A ziprasidona para *Esquizofrenia* e *Transtorno Esquizoafetivo* e a olanzapina adicionalmente para o *Transtorno Bipolar (Mania Aguda)* e *Demência* (27).

Durante o *XXII Congresso Internacional de Neuropsicofarmacologia*, realizado em *Bruxelas*, em 2000, foi apresentado o primeiro estudo clínico sistemático com a nova formulação IM (frasco-ampolas com 10mg/ml) mostrando superioridade em relação ao haloperidol tanto no grau de eficácia quanto na rapidez de ação, sem risco das perturbadoras

reações distônicas, comuns com a administração da butirofenona, particularmente nos jovens do sexo masculino (260). Em novembro de 2001 a página na *Internet* da *Eli Lilly Brasil* anunciava o lançamento para o primeiro semestre de 2002 da apresentação intramuscular (77) e já constava seu licenciamento em países da Europa continental com a autorização para o Reino Unido sendo aguardada para o final de 2001. No Brasil a apresentação encontra-se registrada na *ANVISA* como frasco com pó liofilizado com 10mg para injeção intramuscular de uso hospitalar, mas a página da *Lilly* já mencionada, não menciona o produto, não nos constando ainda sua comercialização no país (10) apesar de haver parecer favorável da *Câmara Técnica de Medicamentos da ANVISA* em resolução de agosto de 2002 sobre a eficácia e segurança da nova apresentação (08). Em maio de 2002, *Breier* e colaboradores, em estudo comparativo com haloperidol controlado com placebo, de responsabilidade da *Lilly*, confirmaram a rápida resposta de doses entre 2.5 e 10mg, com tolerabilidade extrapiramidal superior (40). Um outro estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, patrocinado pela companhia, mostrou que a olanzapina *IM* podia ser tão segura e eficaz quanto lorazepam *IM* (2.5-5mg versus 1mg), e com ação mais prolongada, em quadros de agitação psicomotora aguda nos pacientes com *Demência* (211).

Também há menções a uma apresentação em etiqueta adesiva para absorção transdérmica (“*patch*”) no banco de dados do *Instituto Lundbeck*, mas parece que seu desenvolvimento não chegou a ser completado pela *Lilly* (193).

Farmacodinâmica

Exerce antagonismo pós-sináptico em quase todos os receptores centrais dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos (47, 48, 78), mostrando maior afinidade pelos subtipos dopaminérgicos:

-*D*₁, *D*₂, *D*₃, *D*₄, *D*₅, serotoninérgicos:
-*5HT*_{2A/2C}, *5HT*₃, *5HT*₆, *5HT*₇,

colinérgicos muscarínicos:

-*M*₁ a *M*₅ e histaminérgicos:
-*H*₁, além de moderada a alta nos:
-*alfa*₁-adrenérgicos.

Do mesmo modo que a clozapina, revela fracas propriedades de bloqueio *D*₂ (altas

constantes de dissociação, baixas taxas de ocupação), sem induzir catalepsia nos animais de experimentação nas doses terapêuticas (28) e sem que seu uso repetido determine a redução do número de sinapses simétricas na região central do *striatum* como constatado nos tratamentos com haloperidol (274) ou a proliferação dos receptores dopaminérgicos *D*₂ estriatais, como observado com os neurolépticos, vinculada etiologicamente à *Discinesia Tardia* (300).

Seu bloqueio serotoninérgico *5HT*_{2A} é cerca de 8 vezes mais intenso que o bloqueio dopaminérgico *D*₂, o que lhe confere distinta razão de bloqueio *5HT*_{2A}/*D*₂ (*Razão de Meltzer*), parâmetro importante para definir o grau de atipicidade de um antipsicótico (215), apesar do grau de ocupação *D*₂ não ser muito diferente do demonstrado pela risperidona em tomografias por emissão de fóton único (“*single photon emission computed tomography*”, *SPECT*) utilizando como radioisótopo, a [¹²³I]-iodobenzamida (288).

Virtualmente não teria ação sobre os receptores *alfa*₂-adrenérgicos (à semelhança do sertindole e principalmente da ziprasidona), não ocasionando assim o aumento do *turn-over* de norepinefrina que se observa no bloqueio destes auto-receptores pré-sinápticos inibidores como ocorre com a risperidona e em menor grau com a quetiapina. Liga-se fracamente aos receptores *GABA*_A, *BZD* e betadrenérgicos. À semelhança da clozapina, exerce uma inibição regionalmente seletiva dos neurônios dopaminérgicos *A10* (que se projetam para o córtex límbico e frontal através das vias *mesolímbica* e *mesocortical*) responsável pela sintomatologia psicótica e menor sobre os neurônios *A9* que se projetam para o *striatum* através da via *nigro-estriatal*, e à cuja inibição se atribuem os efeitos adversos extrapiramidais dos antipsicóticos típicos.

Suas propriedades de bloqueio muscarínico e histaminérgico são superiores aos demais atípicos, com a exceção da clozapina, e exerce menos antagonismo em receptores *alfa*₂-adrenérgicos que esta.

Do mesmo modo que o haloperidol e outros antipsicóticos, também possui propriedades de agonismo nos receptores glutamatérgicos do tipo *NMDA* (*N-metil-D-aspartato*), bloqueando os efeitos da fenciclidina (*PCP*) uma substância narcótica de abuso com ação de antagonismo nestes receptores e com efeitos clínicos psicomiméticos, muito semelhantes à sintomatologia positiva, negativa e cognitiva da *Esquizofrenia* e cujo estudo farmacodinâmico levou à formulação da hipótese hipoglutamatérgica na etiologia da enfermidade.

Eficácia e papel terapêutico

Além de melhor tolerabilidade extrapiramidal (137, 138, 331) já demonstrou uma eficácia comparável ao haloperidol sobre os sintomas positivos (10 a 20 mg/dia de haloperidol versus 2.5 a 17.5 mg/dia de olanzapina), com eficácia superior sobre sintomas negativos (21, 23, 139, 328), e eficácia equivalente à clorpromazina e superior ao haloperidol no tratamento de pacientes refratários e na prevenção de recaídas em um ano. Do mesmo modo equiparou-se em eficácia à risperidona em estudo randomizado, duplo-cego, de 8 semanas, com 377 pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos com pequena vantagem na tolerabilidade extrapiramidal e desvantagem no maior ganho ponderal (60). Pelos estudos com prazos mais longos de que já se dispõe, mostra tendência à manutenção ou incremento gradual das melhoras obtidas no curto prazo (275, 284). Na apresentação parenteral de uso intramuscular (10mg) revelou resultados superiores (eficácia e segurança) no controle da agitação psicomotora aguda em esquizofrênicos em comparação ao haloperidol (7,5mg) em estudo duplo-cego, controlado por placebo (347) assim como demonstrou utilidade na remissão da sintomatologia positiva aguda preparando a transição para o esquema oral (146).

Em análise separada dos pacientes esquizoafetivos de tipo bipolar incluídos em estudo maior multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, a olanzapina mostrou resultados superiores ao haloperidol na redução de sintomas depressivos e cognitivos, mas equivalentes na redução dos sintomas maníacos (327). Embora não se possa garantir equivalência à clozapina nestes efeitos, os atípicos de segunda geração, entre eles a olanzapina, também têm demonstrado melhorar a consciência de enfermidade por parte dos esquizofrênicos com maior adesão e regularidade ao tratamento (03); reduzir o abuso paralelo de substâncias, inclusive tabagismo, freqüente em muitos esquizofrênicos (101, 186), reduzir comportamentos violentos e heteroagressivos (58); melhorar o desempenho cognitivo (31, 64, 188, 229, 261, 303, 309) além de reduzir as taxas de re-hospitalizações e melhorar o funcionamento social e a qualidade de vida (126, 127, 248, 262) muito embora, em muitas análises de custo-benefício independentes, especialmente na comparação com a risperidona, os resultados não lhe tenham sido favoráveis (68, 93, 148, 150, 263). Em outros, conduzidos por

investigadores da Lilly (76, 353) ou não (179) mostraria equivalência ou superioridade.

Na análise de custo-efetividade conduzida por Palmer e outros investigadores da Agência Para Pesquisa e Política de Saúde, Rockville, MD, a olanzapina foi superior ao haloperidol, mas equivalente à risperidona, no acompanhamento por período de 5 anos, no México, de esquizofrênicos tratados com uma das 3 substâncias (245).

Há evidências que sugerem que a presença de sintomatologia catatônica pode antecipar uma melhor resposta (204) e seu uso tem se mostrado alternativa terapêutica útil em casos de *Psicose Hipocondríaca Monossintomática* (339).

Entretanto a olanzapina, assim como os demais atípicos de segunda geração, inclusive a risperidona, ainda não forneceram evidências sólidas que possam conceder a elas um papel equivalente ao da clozapina nas formas refratárias de *Esquizofrenia*. Isto fica bem ilustrado com as evidências reunidas pela abrangente revisão sistemática com metanálise levada a cabo por Chakos e colaboradores (55) assim como pela revisão de Taylor & Duncan-McConell do Maudsley Hospital, de Londres (318). Evidências estas negativamente reforçadas no caso específico da olanzapina pelos resultados do ensaio aberto prospectivo com 14 semanas de duração de Lindenmayer e colaboradores (183) embora contestadas pelo ensaio duplo-cego, com 18 semanas de duração, conduzido por Tollefson e colaboradores da Lilly em Indianápolis, quando teriam encontrado resultados equivalentes no tratamento com olanzapina nos pacientes elegíveis para tratamento com clozapina (329) resultados estes já antecipados no estudo anterior de Dossenbach e colaboradores do Centro Médico da Lilly em Viena, Áustria (72). De qualquer modo, já estaria fora de discussão que a olanzapina associada ou não à risperidona pode representar válida e útil alternativa à clozapina nos esquizofrênicos refratários com contra-indicação ao uso da dibenzodiazepina (175). Uma nova associação foi inclusive proposta por Raskin e colaboradores com base na eficácia demonstrada pela de clozapina e sulpirida: olanzapina (intenso bloqueio 5H₂) + sulpirida (bloqueio D₂-like seletivo), dando confirmação de sua utilidade na *Esquizofrenia Refratária* (268).

Foi significativamente superada pela clozapina na redução do número de tentativas em esquizofrênicos e pacientes esquizoafetivos com propensão ao suicídio, no grande estudo multicêntrico recente, randomizado e duplo-cego,

coordenado por *Meltzer* e colaboradores e elaborado com a participação e supervisão de técnicos da *FDA*, e que redundaria em janeiro de 2003 na aprovação da clozapina na inédita indicação (214).

Tem motivado inúmeros ensaios abertos de curto prazo, não controlados e não comparativos, em crianças e adolescentes com *Esquizofrenia* e *Autismo* ou outros *Transtornos Invasivos do Desenvolvimento* (83, 199, 297) e *Transtorno Bipolar* (87) que sugeriram boa resposta clínica e boa tolerabilidade no curto prazo, mas devido a maiores riscos de neuroendócrinos e metabólicos nesta faixa etária (atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, ganho ponderal, hiperglicemias) é pouco provável que possa rivalizar com a risperidona na preferência dos especialistas para estes pacientes (04, 88, 124, 144, 151, 161, 191, 239, 283, 294, 337, 345, 348). Pela mesmas razões, teria demonstrado potencial utilidade, como coadjuvante, no manejo da anorexia nervosa em crianças hospitalizadas (33, 212).

Voltando aos adultos, também demonstraria eficácia superior ao placebo no tratamento de pacientes cicladores rápidos no prazo de 3 semanas (286) como já demonstrara no estudo duplo-cego, randomizado, controlado, com 4 semanas que servira para consubstanciar seu pedido de licenciamento na indicação *Mania Aguda* do *Transtorno Bipolar* (326), ambos estudos patrocinados pela *Lilly*. Mas evidências extraídas de dois ensaios duplo-cegos num total de 360 pacientes, incluídos na metanálise sobre o valproato no *Transtorno Bipolar*, registrada na *Cochrane Collaboration* por *Macritchie, Geddes* e outros pesquisadores da *Oxford*, apontaram inesperadamente para a superioridade da olanzapina sobre o antiepiléptico na indicação *Mania Aguda* (197). Contudo, o estudo multicêntrico comparativo das duas substâncias envolvendo 120 pacientes com *Transtorno Bipolar Tipo I* em *Mania Aguda*, publicado simultaneamente à atualização da metanálise mencionada, por *Zajecka* e colaboradores do *Rush Presbyterian St. Lukes Medical Center de Chicago*, em dezembro de 2002 no *Journal of Clinical Psychiatry* não encontrou diferenças na eficácia das duas substâncias, com perfil de tolerabilidade superior para o valproato (ausência de ganho ponderal bem como de demais efeitos adversos, com registro de óbito por cetoacidose no grupo da olanzapina) (351). No estudo randomizado, duplo-cego, com 3 semanas de *Tohen* e colaboradores, patrocinado pela *Lilly*, a olanzapina mostrou-se superior ao divalproato

(resposta clínica = 54.4 versus 42,3% e remissão = 47.2 versus 34.1) (324). A boa resposta ao tratamento com olanzapina nos maníacos agudos parece independente da existência de resposta prévia a outros estabilizadores do humor (18) tendo sido confirmada a grande conveniência e utilidade da formulação intramuscular no controle da agitação destes pacientes em comparações randomizadas, duplo-cega, placebo-controladas com o lorazepam (210, 211). Do mesmo modo, parece já ter confirmado importante papel terapêutico nos pacientes bipolares em geral, no mínimo como terapia “*add-on*” ao estabilizador do humor, mas especialmente naqueles cicladores rápidos com *Mania Disfórica* (30, 98, 105, 113, 114, 171, 219, 282, 285) e bipolares refratários à monoterapia com lítio ou valproato (325, 335). A associação com o topiramato pode acrescentar vantagens em termos de prevenção ou reversão do ganho peso determinado pela olanzapina (178, 208). Contudo, um recente estudo farmacoepidemiológico dos padrões de prescrição no *Transtorno Bipolar* conduzido por investigadores do grupo *MEDSTAT* de *Washington DC*, do *McLean Hospital* da *Harvard* e da *Lilly*, parece indicar preferência majoritária entre psiquiatras pelos antiepilépticos e outros estabilizadores do humor, ficando os atípicos de segunda geração atrás até mesmo dos antipsicóticos convencionais na ordem de prescrição (12.4% versus 16.4%) (280). Pelo menos no caso do haloperidol isto não se justifica absolutamente, quando se compara a sensível melhora nos índices de qualidade de vida e funcionamento social nos pacientes com *Mania Aguda* tratados com olanzapina, em comparação ao neuroléptico (233, 296).

Foi eficaz contra placebo, com exceção de sintomas depressivos, com boa tolerabilidade extrapiramidal, em ensaio-piloto, randomizado e duplo-cego, com duração de seis meses, em mulheres com *Transtorno de Personalidade* do tipo “*border-line*”(352).

Também foi utilizada (5 a 20mg/d) em associação com a fluoxetina (40 a 80mg/d) para tratar deprimidos maiores com sintomas psicóticos em ensaio aberto de seis semanas alcançando boa eficácia (resposta em 55% com remissão em 40% na análise “*intent-to-treat*”) e boa segurança (abandono por efeitos adversos em torno de 8%) (206, 256) assim como já se pode considerar bem confirmada a eficácia desta associação em formas refratárias de *Depressão Maior* (26, 295). Resultados promissores também foram obtidos em ensaio aberto europeu em associação com citalopram e paroxetina nestes

pacientes (163). Há o relato de ensaio aberto em que a olanzapina também veio demonstrar eficácia mesmo em monoterapia na *Depressão com Sintomas Psicóticos* (236), resultados não replicados em psicoses refratárias com transtornos do humor (234). Todavia, demonstra uma potencial utilidade, com precoce início de ação, na *Depressão com Características Melancólicas* (246).

Como outros atípicos de excepcional tolerabilidade extrapiramidal como a clozapina e a quetiapina, a olanzapina também tem sido sugerida para pacientes com *Discinesia* (02, 169, 189, 194, 265) ou *Distonia Tardias* (190). Apesar de propriedades anticolinérgicas centrais não-desprezíveis (174), foi ensaiada no controle dos sintomas ansiosos (222), heteroagressividade e demais sintomas psicóticos de pacientes com *Doença de Alzheimer*, assim como vários estudos clínicos patrocinados pela *Lilly* viriam confirmar vantagens, tanto em eficácia quanto em segurança no manejo dos distúrbios do comportamento destes pacientes (152, 153, 312, 313). Todavia, nas alucinações e outros sintomas psicóticos induzidos iatrogenicamente por agonistas dopaminérgicos nos pacientes com *Parkinson*, decididamente não demonstra ser a melhor escolha considerando a clozapina e outros atípicos de segunda geração como a quetiapina (41, 108, 203, 225, 241, 257, 317).

A olanzapina foi nitidamente superior em ensaio duplo-cego à pimozida, considerado o tratamento padrão para portadores da forma grave da *Síndrome de Gilles de La Tourette* (242), além de eficaz em ensaio aberto nesta indicação (45) e apesar de já ter sido envolvida no desencadeamento ou exacerbação de compulsões e/ou obsessões em alguns pacientes, acumula um razoável grau de evidência de sua utilidade nas formas refratárias do *Transtorno Obsessivo-Compulsivo* (34, 62, 86, 135, 165).

Outras indicações sugeridas, a partir de ensaios abertos não controlados ou observações isoladas, incluem:

- dismorfobia não-delirante (120);
- formas refratárias do *Transtorno do Stress Pós-Traumático* aos *ISRS*, como coadjuvante (46, 172, 252, 308);
- transtornos do humor induzidos por corticoterapia (111);
- psicoses tóxicas agudas por metanfetamina (*3,4-metilenodióxi-metanfetamina*, *MDMA* ou “*ecstasy*”) (173, 224);
- Tricotilomania* e auto-escoriações compulsivas de origem psicogênica (13, 122, 123);

-*Transtornos de Personalidade “cluster” B* (subtipos anti-social, “*borderline*”, histriônica e narcisista) (355), inclusive automutilação neste tipo de pacientes (136), em deficientes mentais (207) e em co-morbidade com *Transtorno Fictício* (99);

-distúrbios do comportamento com severa heteroagressividade em adolescentes portadores de doença neuropsiquiátrica (304);

-anorexia nervosa mesmo na ausência de co-morbidade psiquiátrica maior (143, 258);

-*Coréia de Huntington* (37, 38, 244, 306) com efeitos terapêuticos confirmados sobre a hipofusão de gânglios da base, por *Etchebehere* e demais colaboradores da *UNICAMP*, em estudo nacional com tomografia por emissão de fóton único (“*Single Photon Emission Computed Thomography*”, *SPECT*) (80);

-*Síndrome de Meige* (distonia oro-mandibular com blefarospasmo) (91);

-*Delirium* em pacientes cancerosos ou outras condições somáticas graves (42, 156, 291);

-controle de náuseas e vômitos na quimioterapia do câncer (247, 255) além dos sintomas ansiosos ou confusionais ligados à dor nestes pacientes (154);

-*Catatonía Letal* confundida com *Síndrome Neuroléptica Maligna* refratária a dantrolene e bromocriptina (50);

- cefaléias e enxaquecas refratárias crônicas (278, 299).

Também mostrou-se eficaz em monoterapia num ensaio aberto com 37 pacientes portadores de *Tremor Essencial*, uma condição refratária a muitos tratamentos, sugerindo a conveniência de estudos controlados para aproveitamento nesta indicação adicional (349).

Tolerabilidade e Efeitos Adversos

Os efeitos adversos mais comuns no curto prazo incluem ganho de peso (10% ou mais) e sonolência e/ou sedação (26%). Constipação, boca seca, acatisia, hipotensão ortostática e tonteiras (relacionadas ou não à hipotensão), edema periférico, aumento do apetite, ocorreram nos ensaios iniciais em 1 a 10% dos pacientes.

Como tem afinidade menor que a clozapina pelos receptores α_1 -adrenérgicos ocasiona alterações na frequência cardíaca com intensidade significativamente menor (232) e não está relacionada entre os antipsicóticos mais vinculados a prolongamento do intervalo *QTc* no

eletrocardiograma e/ou arritmias ventriculares do tipo *Torsade de Pointes*, pelo menos no curto prazo (65, 109, 115). Hipotensão acompanhada de bradicardia foi frequentemente observada com a administração parenteral, mas há caso relatado com administração oral de 5mg em indivíduo com absorção gastrointestinal anormalmente intensa levando a rápida elevação das concentrações plasmáticas (202).

De qualquer forma, recomenda-se cautela para o uso da olanzapina em cardiopatas, epiléticos, glaucomatosos ou com hipertrofia prostática por seus efeitos adversos anticolinérgicos (36, 79, 254, 290, 346). Um levantamento cego dos registros de EEG de 293 pacientes do Programa de Transtornos Bipolares e Psicóticos do MacLean Hospital, da Harvard, em uso de antipsicóticos mostrou que o risco de anormalidades eletroencefalográficas com a olanzapina (38,5%) ficava próximo ao da clozapina (47.1%), sendo superior ao observado com risperidona (28%) e muito superior ao da quetiapina (0%) (54).

Pode causar aumento da CPK (39) e elevação assintomática reversível das transaminases (SGPT, SGOT, GGP) que só costuma impor descontinuação em cerca de 1% dos casos. Também há registro de leucopenias (96, 158) com formação de antígeno leucocitário humano (“*human leukocyte antigen*”, HLA) diferente do formado pela clozapina (44) assim como eosinofilia assintomática (0,3%) (205) ou, em pelo menos um caso, associada a “*rash*” cutâneo, febre, alterações enzimáticas hepáticas, como parte de uma síndrome de hipersensibilidade à olanzapina reversível com a retirada (270), além de pancitopenia (243) e manutenção de granulocitopenias induzidas pela clozapina, ao tentar substituir a dibenzodiazepina (85, 162, 289, 319). No entanto foi instituída com sucesso em paciente com antecedentes de leucopenia com a clozapina e risperidona (69). Embora o risco de neutropenia não deva ser considerado relevante na comparação com clozapina, é importante lembrar que a literatura registrava no início de 2002 pelo menos uma dezena de casos de agranulocitose com a olanzapina (330) como ocorre com outros antipsicóticos e antidepressivos tri e tetracíclicos.

A propensão a efeitos extrapiramidais é baixa e o desencadeamento de convulsões não costuma ser um problema freqüente como pode ser tornar com o uso da clozapina. Todavia, em pelo menos um levantamento com pacientes de um dos hospitais da *Veterans Administration, USA*, esteve

mais relacionada à acatisia do que a própria risperidona (292).

As elevações da prolactina no plasma costumam ser moderadas, não-duradoras e dose-dependentes, mas ocorrem mais freqüentemente com olanzapina e risperidona do que com clozapina ou quetiapina havendo registro de galactorrêia (180) e um caso em que a substituição pela quetiapina mostrou-se uma boa opção para corrigir a hiperprolactinemia causada pela olanzapina (149, 157). De qualquer forma parece ser um problema um pouco menor com olanzapina do que com a risperidona nas faixas superiores das doses terapêuticas (67, 156, 201) e a olanzapina já substituiu como êxito o haloperidol em caso de impotência *coeundi* induzida pela butirofenona (332). A disfunção erétil eventualmente observada com a olanzapina foi tratada com eficácia e segurança, pelo sildenafil (VIAGRA®) (16). A Lilly acaba de anunciar em sua página internacional na Internet (182) o licenciamento do tadalafil (CIALIS®) em fevereiro de 2003 na Europa, Austrália e Nova Zelândia, derivado do mesmo grupo e com as mesmas indicações do medicamento da Pfizer, mas que necessitaria ainda ser testado na indicação.

Ganho de peso acentuado, embora rapidamente revertido com a retirada do medicamento, é um dos efeitos adversos mais freqüentes e particularmente intensos com a olanzapina, quando em comparação com outros antipsicóticos típicos e atípicos, à exceção da clozapina (20, 74, 97, 118, 235, 279, 301, 315, 341). Comporta-se como um risco consideravelmente maior para crianças e adolescentes (124, 269). Mas do mesmo modo do que ocorre com a clozapina, o ganho ponderal antecipa boa resposta sintomatológica na psicose (66). Este acréscimo de peso, por outro lado, foi correlacionado, pelo menos em alguns pacientes, a episódios de libação alimentar compulsiva (“*binge eating*”) em uso de um ou do outro atípico (320, 321), embora esta não pareça ser uma explicação generalizável ou suficiente para explicar todos os casos, sabendo-se que tais comportamentos são encontrados nos esquizofrênicos crônicos, especialmente nos mais jovens e com o subtipo desorganizado da moléstia, independentemente da medicação em uso. Também já se reuniu alguma evidência de que reduções no metabolismo e consumo energético basal podem estar envolvidas (336) assim como simples aumentos inespecíficos na ingestão calórica por alteração nos mecanismos centrais ligados à sensação de saciedade (117, 322). Seja como for, já há relatos na literatura

sugerindo a utilidade do topiramato na reversão do ganho de peso com a olanzapina (178), embora estes resultados não tenham sido alcançados com fluoxetina (259). A metformina (GLIFAGE[®], Merck) também sugeriu utilidade no controle do ganho de peso com a olanzapina e outros atípicos, em ensaio aberto com adolescentes e pré-adolescentes, mas seu aproveitamento ainda está carecendo de estudos controlados (230). Do mesmo modo a amantadina (MANTIDAN[®]) (100-300mg/d) (84). A própria Lilly vem patrocinando um estudo multicêntrico internacional aberto, inclusive no Brasil, com um antagonista histaminérgico H₂ de sua própria fabricação, a nizatidina (AXID[®]), a partir dos resultados promissores obtidos em ensaios abertos (281), aguardando-se para breve as primeiras publicações a respeito.

Outro problema associado ao ganho ponderal é a ocorrência de hiper e dislipidemias, um risco que se mostrou 5 vezes maior entre pacientes tratados com a olanzapina do que entre os que não usavam antipsicótico algum e consistentemente superior ao da risperidona e dos antipsicóticos típicos (71, 104, 129, 166, 217, 310, 343).

Mas consolida-se a convicção de que o efeito adverso metabólico mais grave da olanzapina, tanto pela frequência quanto intensidade, é o desenvolvimento de intolerância à glicose, com indução de hiperglicemia não necessariamente dependente do ganho ponderal (24, 267) que nas formas mais graves costuma levar ao desencadeamento de *Diabetes Mellitus* insulino-dependente, que pode abrir já como cetoacidose descompensada levando eventualmente ao óbito, mesmo nos pacientes sem antecedentes (07, 130, 132, 145, 160, 218, 264, 293, 311, 342), condições médicas para as quais os pacientes bipolares do tipo I e esquizoafetivos parecem representar um subgrupo com maiores riscos que a população geral, independentemente do tratamento (272). A literatura registra casos de coma diabético hiperosmolar não-cetônico induzido por olanzapina, um deles evoluindo para o óbito (209, 276). O risco de *Diabetes Mellitus* com a olanzapina foi consistente e significativamente superior ao registrado com a risperidona, sendo maior nos primeiros 3 meses de tratamento (49, 107, 167). A suspensão do medicamento pode se acompanhar de rápida reversão no *Diabetes* (213) sendo portanto medida imperativa nestes casos e, quando necessário, a substituição por um outro atípico de preferência com estrutura química diferente (não-benzoheteroepínica como as da clozapina,

olanzapina e quetiapina) tal como risperidona, ziprasidona ou amisulprida.

A frequência de edema vascular periférico nos ensaios pré-licenciamentos ficou em torno de 3%, mas o risco do problema aumenta com a idade e com a presença de disfunção tireoidiana, podendo chegar a mais de 50% dos casos, 10% em forma severa em algumas casuísticas. Não se mostrou, porém, dose-dependente nem parece guardar relação com duração do tratamento ou sexo (238, 350).

Como os demais antipsicóticos, inclusive os atípicos de segunda geração e a clozapina, não escapou de ser envolvida no desencadeamento da *Síndrome Neuroléptica Maligna*, isoladamente ou em associação com outras substâncias (01, 12, 106, 119, 125, 142, 164, 200, 240, 253, 271, 307, 323), bem como rabdomiólise (277, 298).

Análise *post-hoc*, conduzida por investigadores da Lilly, mostrou que o desencadeamento ou agravamento de sintomatologia maníaca ou hipomaníaca atribuídos à olanzapina e outros atípicos (17, 81, 133, 195) não encontra respaldo quando se controla a incidência do fenômeno contra placebo, sugerindo a própria natureza cíclica e flutuante da doença como responsável pelos quadros desta natureza atribuídos na literatura aos medicamentos (19).

Outros efeitos adversos em que foi esporadicamente implicada incluem: pancreatite aguda (73, 344); alopecia (177); priapismo (59, 170, 305); reação distônica aguda (265); *Discinesia Tardia* (06), inclusive em paciente com *Coréia de Huntington* (25); *Distonia Tardia* (121); convulsões (36, 346); exacerbação ou desencadeamento de sintomatologia obsessivo-compulsiva preexistente ou não (147, 196, 198); bloqueio átrio-ventricular de 1º grau aparentemente dose-dependente e reversível (168); falência respiratória em paciente idoso com doença pulmonar obstrutiva crônica (231); incontinência urinária (334); exacerbação de psoríase severa (14).

O excepcional perfil de tolerabilidade que se extrai de estudo inglês pós-comercialização, realizado pelo envio de questionários a profissionais da rede de cuidados primários (por exemplo, 8 casos de *Diabetes Mellitus* referidos em 8858 pacientes acompanhados) (32), não merece confiabilidade, por estar em nítido contraste com os levantamentos longitudinais específicos independentes, ressaltando a inadequação desta metodologia em razão da sistemática

subnotificação dos eventos adversos na prática clínica de profissionais não especialistas.

Nesta mesma direção, deve ser registrado que ainda existe base para saudável ceticismo a respeito da real magnitude da superioridade destes novos medicamentos não em eficácia como até mesmo em tolerabilidade extrapiramidal, que autorize a substituição irrestrita, em larga escala, na rede pública dos antipsicóticos convencionais, como crescentemente vem sendo cobrado, não só pela própria indústria como por profissionais e usuários, além de certo número de investigadores independentes (100).

Finalmente deve ser recordado que apesar das evidências disponíveis não indicarem que o emprego da olanzapina em gestantes e mães em fase de amamentação tragam riscos de malformações e/ou outras complicações graves (112), deve ser evitado como se recomenda para os antipsicóticos em geral, só tornando-se autorizável com razão risco/benefício favorável, além da presença de razões clínico-sintomatológicas imperativas (185).

5) Interações

Associação com a fluvoxamina deve ser evitada, mas, se absolutamente imperativa, como tentativa heróica na *Esquizofrenia Residual*, necessitará ser monitorada por freqüentes mensurações das concentrações plasmáticas, pelo risco de intoxicação envolvido (134). Potencialização pelo topiramato ou pela lamotrigina (modulador da liberação de glutamato) nos esquizofrênicos refratários não foi confirmada para a olanzapina, embora tenha demonstrado utilidade com clozapina provavelmente ao aumentar as atividades glutamatérgicas do atípico nos pacientes com este déficit funcional (75).

A literatura registra caso de encefalopatia em paciente com a associação de olanzapina e lítio (316) e de *Síndrome Serotoninérgica* em paciente bipolar com o uso de olanzapina, lítio e citalopram (128).

É preciso não esquecer que a associação com indutores enzimáticos poderosos como a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, pode determinar grandes reduções nas concentrações de olanzapina com risco de ineficácia e exigindo ajuste nas doses do antipsicótico (181).

A associação de olanzapina (15mg/d) com quetiapina (100mg como única dose isolada na noite anterior) foi responsabilizada pelo

desencadeamento de convulsão em paciente previamente não-epiléptica (131), mas a associação com risperidona mostrou-se bem tolerada, sugerindo uma alternativa para os pacientes esquizofrênicos refratários (175).

6) Superdosagens

Em 67 casos de superdosagens (acidental ou intencional) verificados entre os mais de 3100 pacientes dos ensaios clínicos pré-comercialização (incluindo um paciente que ingerira mais de 300mg) não se observaram alterações no ECG, nos exames laboratoriais nem em sinais vitais. As doses letais para ratos e camundongos foram respectivamente de 175 e 210mg/kg de peso. Doses únicas orais superiores a 100mg/kg de peso, em cães e primatas não levaram ao óbito. Mais recentemente foram publicados pelo menos dois óbitos por superdosagem, um por suicídio e o outro acidental, em *Nashville*, Tennessee (102) e um outro num jovem esquizofrênico de 25 anos de *Cleveland*, Ohio (216).

O carvão ativado reduz a absorção e pode ser utilizado com lavagem gástrica se preciso. A hemodiálise não tem utilidade. O tratamento consiste em medidas de suporte, monitoração cardiovascular, com ventilação pulmonar para adequada oxigenação. Eventual hipotensão e/ou choque vascular exigem correção com noradrenalina e/ou solução salina.

Não se deve usar epinefrina, dopamina ou outros simpaticomiméticos com atividade beta-agonista porque a beta estimulação pode piorar a hipotensão diante do alfa-bloqueio determinado pela olanzapina.

No Brasil:

ZYPREXA® - comp 2,5 e 5 mg, cxs 14 e 28; comp 10 mg cxs 7, 14, 28 e 56 (hospitalar). **Eli Lilly do Brasil Ltda.** Av. Morumbi, 8264, Brooklin. CEP 04703-002 São Paulo, SP **Tel: 55 11 5532-6911 - <http://www.lilly.com.br/> - SAC 0800-701-0444.**

No Exterior:

ZYPREXA® (*Eli Lilly*) (USA) (Dinamarca) (Suécia) (Albânia) (Checoslováquia) (Finlândia) (Lituânia) (Espanha) (França) (Holanda) (Nova Zelândia) (Irlanda) (Polônia) (Bélgica) (Austria) (Alemanha) (Bélgica) (Hungria) (Reino Unido) – comp 5, 7 ½, 10mg. OLASEK®. ZIPREXA® (*Lilly*) (Romênia) – comp 5, 7½, 10mg.

Referências Bibliográficas (Tienobenzodiazepinas)

01. Aboraya A, Schumacher J, Abdalla E, LePage J, McGhee M, Butcher D, Griffin H, Shahda M. Neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone and olanzapine in first-episode schizophrenia. *W V Med J* 2002 Mar-Apr;98(2):63-5.
02. Agarwal V, Kumar P. Olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia: a report of 2 cases. *J Clin Psychiatry* 2001 Apr;62(4):298-9.
03. Aguglia E, De Vanna M, Onor ML, Ferrara D. Insight in persons with schizophrenia: effects of switching from conventional neuroleptics to atypical antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Dec;26(7-8):1229-33.
04. Alfaro CL, Wudarsky M, Nicolson R, Gochman P, Sporn A, Lenane M, Rapoport JL. Correlation of antipsychotic and prolactin concentrations in children and adolescents acutely treated with haloperidol, clozapine, or olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002 Summer;12(2):83-91.
05. Altar CA, Boyar WC, Wasley A, Gerhardt SC, Liebman JM, Wood PL. Dopamine neurochemical profile of atypical antipsychotics resembles that of D-1 antagonists. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1988 Aug;338(2):162-8.
06. Ananth J, Kenan J. Tardive dyskinesia associated with olanzapine monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1999 Dec;60(12):870.
07. Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S. A typical antipsychotic drug use and diabetes. *Psychother Psychosom* 2002 Sep-Oct;71(5):244-54.
08. ANVISA. CÂMARA TÉCNICA DE MEDICAMENTOS. Pareceres Reunião 13 de agosto de 2002. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/inst/c_tec/med/parecer/20020813.htm.
09. ANVISA. GENÉRICOS NA IMPRENSA. Notícias. Eli Lilly muda para recuperar mercado. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/noticias/2002/160902.htm>.
10. ANVISA. RESOLUÇÃO - RE Nº 1316, DE 23 JULHO DE 2002 D.O.U de 25/07/2002. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/1316_02re.htm.
11. Aravagiri M, Ames D, Wirshing WC, Marder SR: Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia: determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Ther Drug Monit* 1997; 19(3): 307-313.
12. Arnaout MS, Antun FP, Ashkar K. Neuroleptic malignant syndrome with olanzapine associated with severe hypernatremia. *Hum Psychopharmacol* 2001 Apr;16(3):279-281.
13. Arnold LM, Auchenbach MB, McElroy SL. Psychogenic excoriation. Clinical features, proposed diagnostic criteria, epidemiology and approaches to treatment. *CNS Drugs* 2001;15(5):351-9.
14. Ascari-Raccagni A, Baldari U, Rossi E, Alessandrini F. Exacerbation of chronic large plaque psoriasis associated with Olanzapine therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000 Jul;14(4):315-6.
15. Ashcroft DM, Frischer M, Lockett J, Chapman SR. Variations in prescribing atypical antipsychotic drugs in primary care: cross-sectional study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 Jun;11(4):285-9.
16. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E. Sildenafil use in patients with olanzapine-induced erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002 Dec;14(6):547-9.
17. Aubry JM, Simon AE, Bertschy G. Possible induction of mania and hypomania by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 2000 Sep;61(9):649-55.
18. Baker RW, Goldberg JF, Tohen M, Milton DR, Stauffer VL, Schuh LM. The impact of response to previous mood stabilizer therapy on response to olanzapine versus placebo for acute mania. *Bipolar Disord* 2002 Feb;4(1):43-9.
19. Baker RW, Milton DR, Stauffer VL, Gelenberg A, Tohen M. Placebo-controlled trials do not find association of olanzapine with exacerbation of bipolar mania. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):147-53.
20. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA. Obesity and Related Metabolic Abnormalities during Antipsychotic Drug Administration: Mechanisms, Management and Research Perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002 Nov;35(6):205-19.
21. Barak Y, Shamir E, Zemishlani H, Mirecki I, Toren P, Weizman R. Olanzapine vs. haloperidol in the treatment of elderly chronic schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Oct;26(6):1199-202.
22. Barbui C, Danese A, Guaiana G, Mapelli L, Miele L, Monzani E, Percudani On Behalf Of The Study Group M. Prescribing second-generation antipsychotics and the evolving standard of care in Italy. *Pharmacopsychiatry* 2002 Nov;35(6):239-43.
23. Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, Blin O, Beuzen JN. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997 May;7(2):125-37.
24. Bechara CI, Goldman-Levine JD. Dramatic worsening of type 2 diabetes mellitus due to olanzapine after 3 years of therapy. *Pharmacotherapy* 2001 Nov;21(11):1444-7.
25. Benazzi F. Rapid onset of tardive dyskinesia in Huntington disease with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;22(4):438-9.
26. Benazzi F. Fluoxetine and olanzapine for resistant depression. *Amer J Psychiatr* 2002 Jan;159(1):155-6.
27. Bender KJ. Injectable Atypical Antipsychotics Recommended. *Psychiatric Times*, May 2001; 13 (5) (disponível em <http://www.psychiatristimes.com/p010558.html>).
28. Bernardo M, Parellada E, Lomena F, Catafau AM, Font M, Gomez JC, Lopez-Carrero C, Gutierrez F, Pavia J, Salamero M. Double-blind olanzapine vs. haloperidol D2 dopamine receptor blockade in schizophrenic patients: a baseline-endpoint. *Psychiatry Res* 2001 Aug 25;107(2):87-97.
29. Bertolote JM. O Uso Racional de Medicamentos em Psiquiatria: Conceitos e Princípios. In: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – Relatório do Encontro dos Centros Colaboradores da OMS no Brasil para Ensino e Pesquisa em Saúde Mental. Genebra, 1998, pp 3-11.
30. Bhana N, Perry CM. Olanzapine: a review of its use in the treatment of bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2001;15(11):871-904.
31. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002 Jun;159(6):1018-28.
32. Biswasl PN, Wilton LV, Pearcel GL, Freemantle S, Shakir SA. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacol* 2001 Dec;15(4):265-71.
33. Boachie A, Goldfield GS, Spettigue W. Olanzapine use as an adjunctive treatment for hospitalized children with anorexia nervosa: Case reports. *Int J Eat Disord* 2003 Jan;33(1):98-103.

34. Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatry Res* 2000 Oct 30;96(2):91-8.
35. Bogusz MJ, Kruger KD, Maier RD & al: Monitoring of olanzapin in serum by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; 732/2: 257-269.
36. Bonelli RM. Olanzapine-associated seizure. *Ann Pharmacother* 2003 Jan;37(1):150-1.
37. Bonelli RM, Mahnert FA, Niederwieser G. Olanzapine for Huntington's disease: an open label study. *Clin Neuropharmacol* 2002 Sep-Oct;25(5):263-5.
38. Bonelli RM, Niederwieser G, Tribl GG, Koltringer P. High-dose olanzapine in Huntington's disease. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Mar;17(2):91-3.
39. Boot E, de Haan L. Massive increase in serum creatine kinase during olanzapine and quetiapine treatment, not during treatment with clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Jun;150(3):347-8.
40. Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, Taylor CC, Palmer R, Dossenbach M, Kiesler G, Brook S, Wright P. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002 May;59(5):441-8.
41. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, Friedman JH. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002 Sep 1;52(5):438-45.
42. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002 May-Jun;43(3):175-82.
43. Bressan RA, Shirakawa I. Neurolépticos de Ação Prolongada e os Avanços da Psicofarmacologia da Esquizofrenia. *Psychiatry On-line Brazil* (5) 06 2000.
44. Buchman N, Strous RD, Ulman AM, Lerner M, Kotler M. Olanzapine-induced leukopenia with human leukocyte antigen profiling. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Jan;16(1):55-7.
45. Budman CL, Gayer A, Lesser M, Shi Q, Bruun RD. An open-label study of the treatment efficacy of olanzapine for Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 2001 Apr;62(4):290-4.
46. Butterfield MI, Becker ME, Connor KM, Sutherland S, Churchill LE, Davidson JR. Olanzapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Jul;16(4):197-203.
47. Bymaster FP, Falcone JF, Bauzon D, Kennedy JS, Schenk K, DeLapp NW, Cohen ML. Potent antagonism of 5-HT(3) and 5-HT(6) receptors by olanzapine. *Eur J Pharmacol* 2001 Nov 2;430(2-3):341-9.
48. Bymaster FP, Rasmussen K, Calligaro DO & al: In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: a novel, atypical antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry* 58 (suppl. 10): 28 - 36, 1997.
49. Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry* 2002 Dec;63(12):1135-9.
50. Cassidy EM, O'Brien M, Osman MF, Finucane J, O'Keane V. Lethal catatonia responding to high-dose olanzapine therapy. *J Psychopharmacol* 2001 Dec;15(4):302-4.
51. Catlow JT, Barton RD, Clemens M & al: Analysis of olanzapine in human plasma utilizing reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995; 668: 85-90.
52. Cavalla D. Case Histories of Drug Discovery and SMR Award Meeting. *The Newsletter for Society for Medicines Research* January 2000. (Disponível em: <http://www.socmr.org/smr2000a.pdf>)
53. Centorrino F, Eakin M, Bahk WM, Kelleher JP, Goren J, Salvatore P, Egli S, Baldessarini RJ. Inpatient antipsychotic drug use in 1998, 1993, and 1989. *Am J Psychiatry* 2002 Nov;159(11):1932-5.
54. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002 Jan;159(1):109-15.
55. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001 Apr;158(4):518-26.
56. Chakrabarti JK, Hotten TM, Pullar IA, Type NC. Synthesis and pharmacological evaluation of a series of 4-piperazinylpyrazolo[3,4-b]- and -[4,3-b][1,5]benzodiazepines as potential anxiolytics. *J Med Chem* 1989 Dec;32(12):2573-82.
57. Chue P, Jones B, Taylor CC, Dickson R. Dissolution profile, tolerability, and acceptability of the orally disintegrating olanzapine tablet in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2002 Oct;47(8):771-4.
58. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001 Nov;52(11):1510-4.
59. Compton MT, Saldivia A, Berry SA. Recurrent priapism during treatment with clozapine and olanzapine. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4):659.
60. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001 May;158(5):765-74.
61. Costa e Silva JA, Alvarez N, Mazzotti G, Gattaz WF, Ospina J, Larach V, Starkstein S, Oliva D, Cousins L, Tohen M, Taylor CC, Wang J, Tran PV. Olanzapine as alternative therapy for patients with haloperidol-induced extrapyramidal symptoms: results of a multicenter, collaborative trial in Latin America. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):375-81.
62. Crocq MA, Leclercq P, Guillon MS, Bailey PE. Open-label olanzapine in obsessive-compulsive disorder refractory to antidepressant treatment. *Eur Psychiatry* 2002 Sep;17(5):296-7.
63. Croke S, Buist A, Hackett LP, Ilett KF, Norman TR, Burrows GD. Olanzapine excretion in human breast milk: estimation of infant exposure. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002 Sep;5(3):243-7.
64. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 2001 Mar 1;48(1):17-28.
65. Czekalla J, Beasley CM Jr, Dellva MA, Berg PH, Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 2001 Mar;62(3):191-8.
66. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Jun;22(3):244-51.
67. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000 Sep;22(9):1085-96.
68. Del Paggio D, Finley PR, Cavano JM. Clinical and economic outcomes associated with olanzapine for the treatment of psychotic symptoms in a county mental health population. *Clin Ther* 2002 May;24(5):803-17.
69. Dernovsek MZ, Tavcar R. Olanzapine appears haematologically safe in patients who developed blood

- dyscrasia on clozapine and risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 Jul;15(4):237-8.
70. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001;15(6):469-94.
71. Domon SE, Webber JC. Hyperglycemia and hypertriglyceridemia secondary to olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Fall;11(3):285-8.
72. Dossenbach MRK, Beuzen JN, Avnon M, Belmaker RH, Elizur A, Mark M, Munitz H, Schneidman M, Shoshani D, Kratky P, Grundy SL, Tollefson GD. The effectiveness of olanzapine in treatment-refractory schizophrenia when patients are nonresponsive to or unable to tolerate clozapine. *Clin Ther* 2000 Sep;22(9):1021-34.
73. Doucette DE, Grenier JP, Robertson PS. Olanzapine-induced acute pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2000 Oct;34(10):1128-31.
74. Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001359.
75. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001 Dec;15(4):297-301.
76. Edgell ET, Andersen SW, Johnstone BM, Dulisse B, Revicki D, Breier A. Olanzapine versus risperidone. A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 2000 Dec;18(6):567-79.
77. ELI LILLY - BRASIL - ZYPREXA®. Chega em Breve ao Mercado o Primeiro Antipsicótico de Última Geração Injetável. (Disponível em <http://www.lilly.com.br/noticias/0048.html>).
78. ELI LILLY - BRASIL - ZYPREXA®. Bula nacional do produto.
79. Eschweiler GW, Bartels M, Langle G, Wild B, Gaertner I, Nickola M. Heart-rate variability (HRV) in the ECG trace of routine EEGs: fast monitoring for the anticholinergic effects of clozapine and olanzapine? *Pharmacopsychiatry* 2002 May;35(3):96-100.
80. Etchebehere EC, Lima MC, Passos W, Maciel Junior JA, Santos AO, Ramos CD, Camargo EE. Brain SPECT imaging in Huntington's disease before and after therapy with olanzapine. *Case report. Arq Neuropsiquiatr* 1999 Sep;57(3B):863-6.
81. Fahy S, Fahy TJ. Induction of manic symptoms by novel antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2000 Jun;176:597.
82. FDA Approves Zyprexa (Olanzapine) For Long-Term Treatment Of Schizophrenia. *DG News. Indianapolis*, In -- November 13, 2000. www.docguide.com.
83. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Branicky LA, Demeter CA, Schulz SC. A Prospective, Open-Label Trial of Olanzapine in Adolescents With Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003 Feb;42(2):170-175.
84. Floris M, Lejeune J, Deberdt W. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Apr;11(2):181-2.
85. Flynn SW, Altman S, MacEwan GW, Black LL, Greenidge LL, Honer WG. Prolongation of clozapine-induced granulocytopenia associated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Dec;17(6):494-5.
86. Francobandiera G. Olanzapine augmentation of serotonin uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open study. *Can J Psychiatry* 2001 May;46(4):356-8.
87. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, Rater MA, Tarazi RA, Kim GS, Garfield SB, Sohma M, Gonzalez-Heydrich J, Risser RC, Nowlin ZM. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Fall;11(3):239-50.
88. Friedlander R, Lazar S, Klancnik J. Atypical antipsychotic use in treating adolescents and young adults with developmental disabilities. *Can J Psychiatry* 2001 Oct;46(8):741-5.
89. Frota LH, Brasil MAA, Bueno JR, Alves JMF, Silva Filho JF. Olanzapina: comentários e sugestões ao protocolo preliminar do Ministério da Saúde. *J Brasil Psiquiatria* 2001 jan-feb, 50(1-2);23-34.
90. Frota LH, Silva Filho JF, Versiani M, Bueno R. Padronização de Medicamentos Psicoativos no Rio de Janeiro. *Análise Crítica da Lista Provisória da Secretaria Municipal de Saúde. Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 47(1):29-38, 1998.
91. Fukui H, Murai T. Marked improvement of Meigs's syndrome with olanzapine in a schizophrenic patient. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002 Summer;14(3):355-6.
92. Fuller RW, Mason NR. Flumezapine, an antagonist of central dopamine and serotonin receptors. *Res Commun Chem Path Pharmacol* 1986; 54: 23-34.
93. Fuller MA, Shermock KM, Secic M, Laich JS, Durkin MB. Service use and costs among VA patients with schizophrenia taking risperidone or olanzapine. *Psychiatr Serv* 2002 Jul;53(7):855-60.
94. Fuller RW, Snoddy HD. Central dopamine receptors mediating pergolide-induced elevation of serum corticosterone in rats. Characterization by the use of antagonists. *Neuropharmacology* 1984 Dec;23(12A):1389-94.
95. Fuller RW, Snoddy HD: Flumezapine and zotepine: 5-hydroxytryptamine antagonists not involved in the lack of synergism of these antipsychotic drugs with amfonelic acid in rats. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 755-756.
96. Gajwani P, Tesar GE. Olanzapine-induced neutropenia. *Psychosomatics* 2000 Mar-Apr;41(2):150-1.
97. Ganguli R, Brar JS, Ayrton Z. Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *Schizophr Res* 2001 Apr 30;49(3):261-7.
98. Gardner DM. The addition of olanzapine to valproate or lithium for acute manic or mixed bipolar episodes reduced manic symptoms. *Evid Based Ment Health* 2002 Aug;5(3):89.
99. Garnis-Jones S, Collins S, Rosenthal D. Treatment of self-mutilation with olanzapine. *J Cutan Med Surg* 2000 Jul;4(3):161-3.
100. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000 Dec 2;321(7273):1371-1376.
101. George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, Rounsaville BJ, Kosten TR. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000 Nov;157(11):1835-42.
102. Gerber JE, Cawthon B. Overdose and death with olanzapine: two case reports. *Am J Forensic Med Pathol* 2000 Sep;21(3):249-51.
103. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003 Feb;25(1):46-53.
104. Ghaeli P, Dufresne RL. Elevated serum triglycerides with clozapine resolved with risperidone in four patients. *Pharmacotherapy* 1999 Sep;19(9):1099-101.
105. Ghaemi SN. New treatments for bipolar disorder: the role of atypical neuroleptic agents. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 14:33-42.
106. Ghaziuddin N, Alkhoury I, Champine D, Quinlan P, Fluent T, Ghaziuddin M. ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment. *J ECT* 2002 Jun;18(2):95-8.
107. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine,

- clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct;63(10):920-30.
108. Gimenez-Roldan S, Mateo D, Navarro E, Gines MM. Efficacy and safety of clozapine and olanzapine: an open-label study comparing two groups of Parkinson's disease patients with dopaminergic-induced psychosis. *1353-8020* 2001 Apr;7(2):121-127.
109. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001 Nov;158(11):1774-82.
110. Glazer WM, Kane JM. Depot neuroleptic therapy: a underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53:426-433.
111. Goldman LS, Goveas J. Olanzapine treatment of corticosteroid-induced mood disorders. *Psychosomatics* 2002 Nov-Dec;43(6):495-7.
112. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Aug;20(4):399-403.
113. Gonzalez-Pinto A, Lalaguna B, Mosquera F, Perez de Heredia JL, Gutierrez M, Ezcurra J, Gilaberte I, Tohen M. Use of olanzapine in dysphoric mania. *J Affect Disord* 2001 Oct;66(2-3):247-53.
114. Gonzalez-Pinto A, Tohen M, Lalaguna B, Perez-Heredia JL, Fernandez-Corres B, Gutierrez M, Mico JA. Treatment of bipolar I rapid cycling patients during dysphoric mania with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Oct;22(5):450-4.
115. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002 May;3(5):479-98.
116. Gossen D, de Suray JM, Vandenhende F, Onkelinx C, Gangji D. Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics. *AAPS PharmSci* 2002;4(2):E11.
117. Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, Poraz I, Frishman S, Constantini N, Zalsman G, Weizman A, Apter A. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2002 Jun;159(6):1055-7.
118. Goudie AJ, Smith JA, Halford JC. Characterization of olanzapine-induced weight gain in rats. *J Psychopharmacol* 2002 Dec;16(4):291-6.
119. Goveas JS, Hermida A. Olanzapine induced "Typical" neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2003 Feb;23(1):101-2.
120. Grant JE. Successful treatment of nondelusional body dysmorphic disorder with olanzapine: a case report. *J Clin Psychiatry* 2001 Apr;62(4):297-8.
121. Gunal DI, Omultan O, Afsar N, Aktan S. Tardive dystonia associated with olanzapine therapy. *Neurol Sci* 2001 Aug;22(4):331-2.
122. Gupta MA, Gupta AK. Olanzapine may be an effective adjunctive therapy in the management of acne excoricee: a case report. *J Cutan Med Surg* 2001 Jan-Feb;5(1):25-7.
123. Gupta MA, Gupta AK. Olanzapine is effective in the management of some self-induced dermatoses: three case reports. *Cutis* 2000 Aug;66(2):143-6.
124. Haapasalo-Pesu KM, Saarijarvi S. Olanzapine induces remarkable weight gain in adolescent patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2001 Sep;10(3):205-8.
125. Hall KL, Taylor WH, Ware MR. Neuroleptic malignant syndrome due to olanzapine. *Psychopharmacol Bull* 2001 Summer;35(3):49-54.
126. Hamilton SH, Edgell ET, Revicki DA, Breier A. Functional outcomes in schizophrenia: a comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 Sep;15(5):245-55.
127. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Beasley CM Jr. Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacology* 1998 Jan;18(1):41-9.
128. Haslett CD, Kumar S. Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome? *Psychiatry Clin Neurosci* 2002 Oct;56(5):533-5.
129. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 27:15-26; discussion 40-1.
130. Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2002;25(15):1107-16.
131. Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. *Ann Pharmacother* 2002 Mar;36(3):437-9.
132. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002;16(2):77-89.
133. Henry C, Demotes-Mainard J. Olanzapine-induced mania in bipolar disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2002 May;27(3):200-1.
134. Hiemke C, Peled A, Jabarin M, Hadzic J, Weigmann H, Hartter S, Modai I, Ritsner M, Silver H. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Oct;22(5):502-6.
135. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, Ravizza L, Benkelfat C, Saxena S, Greenberg BD, Sasson Y, Zohar J. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 6:20-9.
136. Hough DW. Low-dose olanzapine for self-mutilation behavior in patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2001 Apr;62(4):296-7.
137. Inada T, Beasley CM, Tanaka Y, Walker DJ. Extrapyramidal symptom profiles assessed with the Drug-Induced Extrapyramidal Symptom Scale: comparison with Western scales in the clinical double-blind studies of schizophrenic patients treated with either olanzapine or haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 Jan;18(1):39-48.
138. Inada T, Yagi G, Miura S. Extrapyramidal symptom profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with olanzapine or haloperidol. *Schizophr Res* 2002 Oct 1;57(2-3):227-38.
139. Ishigooka J, Inada T, Miura S. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia: results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001 Aug;55(4):403-14.
140. Iverson S, Zahid N, Utrecht JP. Predicting drug-induced agranulocytosis: characterizing neutrophil-generated metabolites of a model compound, DMP 406, and assessing the relevance of an in vitro apoptosis assay for identifying drugs that may cause agranulocytosis. *Chem Biol Interact* 2002 Nov 10;142(1-2):175-99.
141. Jardemark KE, Ai J, Ninan I, Wang RY. Biphasic modulation of NMDA-induced responses in pyramidal cells of the medial pre-frontal cortex by Y-931, a potential atypical antipsychotic drug. *Synapse* 2001 Sep 15;41(4):294-300.
142. Jarventausta K, Leinonen E. Neuroleptic malignant syndrome during olanzapine and levomepromazine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Sep;102(3):231-3.
143. Jensen VS, Mejlhede A. Anorexia nervosa: treatment with olanzapine. *Br J Psychiatry* 2000 Jul;177:87.
144. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002 Mar;14(1):59-64.

145. Johnson RP, Al-Taher MT, Madlock LE, Guo M, Nasdahl CS. Increasing insulin dose for olanzapine-related diabetes. *Am J Psychiatry* 2002 Jan;159(1):150-1.
146. Jones B, Taylor CC, Meehan K. The efficacy of a rapid-acting intramuscular formulation of olanzapine for positive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 2:22-4.
147. Jonkers F, De Haan L. Olanzapine-induced obsessive-compulsive symptoms in a patient with bipolar II disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):87-8.
148. Kasper S, Jones M, Duchesne I; RODOS Investigator Group. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): health economic results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Jul;16(4):189-96.
149. Keller R, Mongini F. Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinemia. *Neurol Sci* 2002 Dec;23(5):233-5.
150. Kelly DL, Nelson MW, Love RC, Yu Y, Conley RR. Comparison of discharge rates and drug costs for patients with schizophrenia treated with risperidone or olanzapine. *Psychiatr Serv* 2001 May;52(5):676-8.
151. Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M, Tuynman-Qua H, van Engeland H. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Oct;22(5):455-60.
152. Kennedy JS, Bymaster FP, Schuh L, Calligaro DO, Nomikos G, Felder CC, Bernauer M, Kinon BJ, Baker RW, Hay D, Roth HJ, Dossenbach M, Kaiser C, Beasley CM, Holcombe JH, Effron MB, Breier A. A current review of olanzapine's safety in the geriatric patient: from pre-clinical pharmacology to clinical data. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Dec;16 Suppl 1:S33-61.
153. Kennedy JS, Zagar A, Bymaster F, Nomikos G, Trzepacz PT, Gilmore JA, Rotelli MD, Breier A, Tollefson G. The central cholinergic system profile of olanzapine compared with placebo in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Dec;16 Suppl 1:S24-32.
154. Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, Breitbart W, Gonzales GR. Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2002 Apr;23(4):346-50.
155. Kibble A. Overnight Report Society for Neuroscience 30th Annual Meeting - 4-9 November 2000, New Orleans, LA, USA. (Disponível em <http://www.current-drugs.com/Home.htm>).
156. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun T. An open pilot trial of olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001 Oct;55(5):515-9.
157. Kingsbury SJ, Castelo C, Abulseoud O. Quetiapine for olanzapine-induced galactorrhea. *Am J Psychiatry* 2002 Jun;159(6):1061.
158. Kodesh A, Finkel B, Lerner AG, Kretzmer G, Sigal M. Dose-dependent olanzapine-associated leukopenia: three case reports. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Mar;16(2):117-9.
159. Kohara T, Koyama T, Fujimura M, Tanaka H, Maeda J, Fujimoto T, Yamamoto I, Arita M. Y-931, a novel atypical antipsychotic drug, is less sensitive to oxidative phenomena. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2002 Jun;50(6):818-21.
160. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002 Jul;22(7):841-52.
161. Koller E, Malozowski S, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotic drugs and hyperglycemia in adolescents. *JAMA* 2001 Nov 28;286(20):2547-8.
162. Konakanchi R, Grace JJ, Szarowicz R, Pato MT. Olanzapine prolongation of granulocytopenia after clozapine discontinuation. *Clin Psychopharmacol* 2000 Dec;20(6):703-4.
163. König F, von Hippel C, Petersdorff T, Neuhofer-Weiss M, Wolfersdorf M, Kaschka WP. First experiences in combination therapy using olanzapine with SSRIs (citalopram, paroxetine) in delusional depression. *Neuropsychobiology* 2001;43(3):170-4.
164. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Paplos KG. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Jun;26(5):897-902.
165. Koran LM, Ringold AL, Elliott MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000 Jul;61(7):514-7.
166. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki D, Buchanan RW. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Nov;59(11):1021-6.
167. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002 Aug 3;325(7358):243.
168. Kosky N. A possible association between high normal and high dose olanzapine and prolongation of the PR interval. *J Psychopharmacol* 2002 Jun;16(2):181-2.
169. Kucerova H. Olanzapine and improvement of tardive dyskinesia. *Eur Psychiatry* 2002 Nov;17(7):421-4.
170. Kuperman JR, Asher I, Modai I. Olanzapine-associated priapism. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Apr;21(2):247.
171. Kupka RW, Nolen WA, Altshuler LL, Denicoff KD, Frye MA, Leverich GS, Keck PE Jr, McElroy SL, Rush AJ, Suppes T, Post RM. The Stanley Foundation Bipolar Network. 2. Preliminary summary of demographics, course of illness and response to novel treatments. *Br J Psychiatry Suppl* 2001 Jun;41:s177-83.
172. Labbate LA, Douglas S. Olanzapine for nightmares and sleep disturbance in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Can J Psychiatry* 2000 Sep;45(7):667-8.
173. Landabaso MA, Iraurgi I, Jimenez-Lerma JM, Calle R, Sanz J, Gutierrez-Fraile M. Ecstasy-induced psychotic disorder: six-month follow-up study. *Eur Addict Res* 2002 Jun;8(3):133-40.
174. Lavalaye J, Booij J, Linszen DH, Reneman L, van Royen EA. Higher occupancy of muscarinic receptors by olanzapine than risperidone in patients with schizophrenia. A[123I]-IDEX SPECT study. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Jun;156(1):53-7.
175. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: a preliminary case series report. *Clin Neuropharmacol* 2000 Sep-Oct;23(5):284-6.
176. Leslie DL, Rosenheck RA. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry* 2002 Sep;159(9):1534-40.
177. Leung M, Wrixon K, Remick RA. Olanzapine-induced hair loss. *Can J Psychiatry* 2002 Nov;47(9):891-2.
178. Levy E, Margolese HC, Chouinard G. Topiramate produced weight loss following olanzapine-induced weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002 Nov;63(11):1045.
179. Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001 Oct;62(10):749-56.
180. Licht RW, Arngren T, Cristensen H. Olanzapine-induced galactorrhea. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):94-5.
181. Licht RW, Olesen OV, Friis P, Laustsen T. Olanzapine serum concentrations lowered by concomitant treatment with carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Feb;20(1):110-2.
182. LILLY NEWS. (Disponível em: <http://newsroom.lilly.com/news/story.cfm?ID=1159>).

183. Lindenmayer JP, Volavka J, Lieberman J, Sheitman B, Citrome L, Chakos M, Czobor P, Parker B, Iskander A. Olanzapine for schizophrenia refractory to typical and atypical antipsychotics: an open-label, prospective trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):448-53.
184. Linnet K, Olesen OV. Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients: influence of carbamazepine comedication. *Ther Drug Monit* 2002 Aug;24(4):512-7.
185. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, Hilligoss N. Antipsychotics during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000 Aug;157(8):1342.
186. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat* 2001 Dec;21(4):217-21.
187. Liu CY, Chiu NY, Wu CK, Yuan LM, Hsiao MC, Liao O. Optimal dose of risperidone and olanzapine for patients with schizophrenia in Taiwan. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 Jan;18(1):49-51.
188. Ljubin T, Zakic Milas D, Mimica N, Folnegovic-Smalc V, Makaric G. A preliminary study of the comparative effects of olanzapine and fluphenazine on cognition in schizophrenic patients. *Hum Psychopharmacol* 2000 Oct;15(7):513-519.
189. Llorca PM, Chereau I, Bayle FJ, Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review. *Eur Psychiatry* 2002 May;17(3):129-38.
190. Lucetti C, Bellini G, Nuti A, Bernardini S, Dell'Agnello G, Piccinni A, Maggi L, Manca L, Bonuccelli U. Treatment of patients with tardive dystonia with olanzapine. *Clin Neuropharmacol* 2002 Mar-Apr;25(2):71-4.
191. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Dec;58(12):1172-6.
192. Lundbeck Institute Database Monographs. Flumezapine. (Disponível em <http://www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropic/spsychotropics.asp?sPsychoAction=90.0>).
193. Lundbeck Institute Database Monographs. Olanzapine. (Disponível em <http://www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropic/spsychotropics.asp?sPsychoAction=90.0>).
194. Lykouras L, Agelopoulos E, Tzavellas E. Improvement of tardive dyskinesia following switch from neuroleptics to olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 May;26(4):815-7.
195. Lykouras L, Gournellis R, Angelopoulos E. Manic symptoms induced by olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Apr;11(2):97-8.
196. Lykouras L, Zervas IM, Gournellis R, Malliori M, Rabavilas A. Olanzapine and obsessive-compulsive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000 Sep;10(5):385-7.
197. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, De Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD004052.
198. Mahendran R. Emergence of compulsive symptoms with olanzapine treatment. *Aust N Z J Psychiatry* 2002 Aug;36(4):565.
199. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 Aug;40(8):887-94.
200. Malyuk R, Gibson B, Procyshyn RM, Kang N. Olanzapine associated weight gain, hyperglycemia and neuroleptic malignant syndrome: case report. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 Apr;17(4):326-8.
201. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Neuroendocrine responsivities of the pituitary dopamine system in male schizophrenic patients during treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, sulpirida, or haloperidol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001 Jun;251(3):141-6.
202. Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW, Liston HL, Risch SC. Hypotension and bradycardia in a healthy volunteer following a single 5 mg dose of olanzapine. *J Clin Pharmacol* 2002 Jan;42(1):104-6.
203. Marsh L, Lyketsos C, Reich SG. Olanzapine for the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease and dementia. *Psychosomatics* 2001 Nov-Dec;42(6):477-81.
204. Martenyi F, Metcalfe S, Schausberger B, Dossenbach MR. An efficacy analysis of olanzapine treatment data in schizophrenia patients with catatonic signs and symptoms. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 2:25-7.
205. Mathias S, Schaaf LW, Sonntag A. Eosinophilia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2002 Mar;63(3):246-7.
206. Matthews JD, Bottonari KA, Polania LM, Mischoulon D, Dording CM, Irvin R, Fava M. An open study of olanzapine and fluoxetine for psychotic major depressive disorder: interim analyses. *J Clin Psychiatry* 2002 Dec;63(12):1164-70.
207. McDonough M, Hillery J, Kennedy N. Olanzapine for chronic, stereotypic self-injurious behaviour: a pilot study in seven adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2000 Dec;44 (Pt 6):677-84.
208. McIntyre RS. Psychotropic drugs and adverse events in the treatment of bipolar disorders revisited. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 3:15-20.
209. Meehan R, Younes J. Fatality from olanzapine induced hyperglycemia. *J Forensic Sci* 2002 Jul;47(4):893-6.
210. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch M, Rizk R, Walker D, Tran P, Breier A. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):389-97.
211. Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, Jones B, Beasley CM Jr, Feldman PD, Mintzer JE, Beckett LM, Breier A. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002 Apr;26(4):494-504.
212. Mehler C, Wewetzer C, Schulze U, Warnke A, Theisen F, Dittmann RW. Olanzapine in children and adolescents with chronic anorexia nervosa. A study of five cases. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2001 Jun;10(2):151-7.
213. Melkersson K, Hulting AL. Recovery from new-onset diabetes in a schizophrenic man after withdrawal of olanzapine. *Psychosomatics* 2002 Jan-Feb;43(1):67-70.
214. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003 Jan;60(1):82-91.
215. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull* 1989;25(3):390-2.
216. Merrick TC, Felo JA, Jenkins AJ. Tissue distribution of olanzapine in a postmortem case. *Am J Forensic Med Pathol* 2001 Sep;22(3):270-4.
217. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):369-74.
218. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002 May;63(5):425-33.

219. Miller DS, Yatham LN, Lam RW. Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 2001 Dec;62(12):975-80.
220. MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Portaria nº 347 de 21 de setembro de 2000. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, Ano CXXXVIII Nº 184-E Brasília - DF, 22/09/00 ISSN 1415-1537.
221. MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Portaria nº 562 de 30 de setembro de 1999. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, Ano CXXXVII Nº 190-E Brasília - DF, 04/10/99 ISSN 1415-1537.
222. Mintzer J, Faison W, Street JS, Sutton VK, Breier A. Olanzapine in the treatment of anxiety symptoms due to Alzheimer's disease: a post hoc analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Dec;16 Suppl 1:S71-7.
223. Mir S, Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Mar;16(2):63-73.
224. Misra LK, Kofoed L, Oesterheld JR, Richards GA. Olanzapine treatment of methamphetamine psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Jun;20(3):393-4.
225. Molloy ES, Factor SA. Parkinson's disease: the treatment of drug-induced hallucinations and psychosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001 Jul;1(4):320-8.
226. Mond J, Morice R, Owen C, Korten A. Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. *Aust N Z J Psychiatry* 2003 Feb;37(1):55-61.
227. Moore NA, Tye NC, Axton MS, Risius FC. The behavioral pharmacology of olanzapine, a novel "atypical" antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 Aug;262(2):545-51.
228. Morimoto T, Hashimoto K, Yasumatsu H, Tanaka H, Fujimura M, Kuriyama M, Kimura K, Takehara S, Yamagami K. Neuropharmacological profile of a novel potential atypical antipsychotic drug Y-931 (8-fluoro-12-(4-methylpiperazin-1-yl)-6H-[1]benzothieno[2,3-b][1,5] benzodiazepine maleate). *Neuropsychopharmacology* 2002 Apr;26(4):456-67.
229. Moritz S, Woodward TS, Krausz M, Naber D; PERSIST Study Group. Relationship between neuroleptic dosage and subjective cognitive dysfunction in schizophrenic patients treated with either conventional or atypical neuroleptic medication. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Jan;17(1):41-4.
230. Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002 Apr;159(4):655-7.
231. Mouallem M, Wolf I. Olanzapine-induced respiratory failure. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001 Summer;9(3):304-5.
232. Mueck-Weymann M, Rechlin T, Ehrengut F, Rauh R, Acker J, Dittmann RW, Czekalla J, Joraschky P, Musselman D. Effects of olanzapine and clozapine upon pulse rate variability. *Depress Anxiety* 2002;16(3):93-9.
233. Namjoshi MA, Rajamannar G, Jacobs T, Sanger TM, Risser R, Tohen MF, Breier A, Keck PE Jr. Economic, clinical, and quality-of-life outcomes associated with olanzapine treatment in mania. Results from a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2002 May;69(1-3):109-18.
234. Narendran R, Young CM, Valenti AM, Pristach CA, Pato MT, Grace JJ. Olanzapine therapy in treatment-resistant psychotic mood disorders: a long-term follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2001 Jul;62(7):509-16.
235. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:83-96.
236. Nelson EB, Rielage E, Welge JA, Keck PE Jr. An open trial of olanzapine in the treatment of patients with psychotic depression. *Ann Clin Psychiatry* 2001 Sep;13(3):147-51.
237. Nelson SD. Structure toxicity relationships--how useful are they in predicting toxicities of new drugs? *Adv Exp Med Biol* 2001;500:33-43.
238. Ng B, Postlethwaite A, Rollnik J. Peripheral oedema in patients taking olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 Jan;18(1):57-9.
239. Nguyen M, Murphy T. Olanzapine and hypertriglyceridemia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 Feb;40(2):133.
240. Nyfort-Hansen K, Alderman CP. Possible neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine. *Ann Pharmacother* 2000 May;34(5):667.
241. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002 Sep;17(5):1031-5.
242. Onofrij M, Paci C, D'Andrea Matteo G, Toma L. Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind cross-over study vs. low-dose pimozide. *J Neurol* 2000 Jun;247(6):443-6.
243. Onofrij M, Thomas A. One further case of pancytopenia induced by olanzapine in a Parkinson's disease patient. *Eur Neurol* 2001;45(1):56-7.
244. Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 2002 Jun;105(6):441-4.
245. Palmer CS, Brunner E, Ruiz-Flores LG, Paez-Agraz F, Revicki DA. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of Schizophrenia. *Arch Med Res* 2002 Nov-Dec;33(6):572-80.
246. Parker G. Olanzapine augmentation in the treatment of melancholia: the trajectory of improvement in rapid responders. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Mar;17(2):87-9.
247. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, Theobald D, Donaghy K, Holtsclaw E, Cooper M, Dugan W. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage* 2002 Jun;23(6):526-32.
248. Patel NC, Dorson PG, Edwards N, Mendelson S, Crismon ML. One-year rehospitalization rates of patients discharged on atypical versus conventional antipsychotics. *Psychiatr Serv* 2002 Jul;53(7):891-3.
249. Penzak SR, Hon YY, Lawhorn WD, Shirley KL, Spratlin V, Jann MW. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;22(4):366-70.
250. Perry PJ, Lund BC, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Feb;21(1):14-20.
251. Perry PJ, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Dec;17(6):472-7.
252. Petty F, Branman S, Casada J, Davis LL, Gajewski V, Kramer GL, Stone RC, Teten AL, Worchel J, Young KA. Olanzapine treatment for post-traumatic stress disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Nov;16(6):331-7.
253. Philibert RA, Adam LA, Frank FM, Carney-Doebbeling C. Olanzapine usage associated with neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 2001 Nov-Dec;42(6):528-9.
254. Pillmann F, Schlote K, Broich K, Marneros A. Electroencephalogram alterations during treatment with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Jun;150(2):216-9.
255. Pirl WF, Roth AJ. Remission of chemotherapy-induced emesis with concurrent olanzapine treatment: a case report. *Psychooncology* 2000 Jan-Feb;9(1):84-7.
256. Pitchot W, Ansseau M. Addition of olanzapine for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2001 Oct;158(10):1737-8.
257. Poewe W, Seppi K. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001 Sep;248 Suppl 3:III12-21.

258. Powers PS, Santana CA, Bannon YS. Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: an open label trial. *Int J Eat Disord* 2002 Sep;32(2):146-54.
259. Poyurovsky M, Pashinian A, Gil-Ad I, Maayan R, Schneidman M, Fuchs C, Weizman A. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 2002 Jun;159(6):1058-60.
260. PRNEWswire/VIA NEWSEdge CORPORATION. New Research Suggests that Intramuscular Formulation of Zyprexa Manages Acute Agitation in Patients with Schizophrenia.. July 12, 2000. Disponivel em: www.individual.com.
261. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Mar;57(3):249-58.
262. Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z, Mark M, Nahon D, Davidson M. Rehospitalization rates of chronically ill schizophrenic patients discharged on a regimen of risperidone, olanzapine, or conventional antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2001 Feb;158(2):266-9.
263. Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z. Comparison of cost, dosage and clinical preference for risperidone and olanzapine. *Schizophr Res* 2000 Dec 15;46(2-3):91-6.
264. Ragucci KR, Wells BJ. Olanzapine-induced diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2001 Dec;35(12):1556-8.
265. Raja M, Azzoni A. Novel antipsychotics and acute dystonic reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001 Dec;4(4):393-7.
266. Raja M, Azzoni A, Maisto G. Three cases of improvement of tardive dyskinesia following olanzapine treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999 Dec;2(4):333-334.
267. Ramankutty G. Olanzapine-induced destabilization of diabetes in the absence of weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 2002 Mar;105(3):235-6; discussion 236-7.
268. Raskin S, Durst R, Katz G, Zislin J. Olanzapine and sulpirida: a preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Oct;20(5):500-3.
269. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, Phillip M, Apter A, Weizman R. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Mar;41(3):337-43.
270. Raz A, Bergman R, Eilam O, Yungerman T, Hayek T. A case report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Med Sci* 2001 Feb;321(2):156-8.
271. Reeves RR, Torres RA, Liberto V, Hart RH. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine. *Pharmacotherapy* 2002 May;22(5):641-4.
272. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002 Jun;70(1):19-26.
273. Ren XS, Kazis LE, Lee AF, Hamed A, Huang YH, Cunningham F, Miller DR. Patient characteristics and prescription patterns of atypical antipsychotics among patients with schizophrenia. *J Clin Pharm Ther* 2002 Dec;27(6):441-51.
274. Roberts RC. Effect of chronic olanzapine treatment on striatal synaptic organization. *Synapse* 2001 Jan;39(1):8-15.
275. Rodriguez-Perez V, Lopez A, Blanco C, Pena C, Lopez A, Abel A, Gomez Y, Ferreira MJ, Rego C, Lopez A, Cudeiro F, Alvarez V, Prieto R, Ciudad A. Olanzapine for the treatment of chronic refractory schizophrenia: a 12-month follow-up naturalistic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Oct;26(6):1055-62.
276. Roefaró J, Mukherjee SM. Olanzapine-Induced hyperglycemic nonketotic coma. *Ann Pharmacother* 2001 Mar;35(3):300-2.
277. Rosebraugh CJ, Flockhart DA, Yasuda SU, Woosley RL. Olanzapine-induced rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2001 Sep;35(9):1020-3.
278. Rozen TD. Olanzapine as an abortive agent for cluster headache. *Headache* 2001 Sep;41(8):813-6.
279. Russell JM, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15(7):537-51.
280. Russo P, Smith MW, Dirani R, Namjoshi M, Tohen M. Pharmacotherapy patterns in the treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002 Dec;4(6):366-77.
281. Sacchetti E, Guarneri L, Bravi D. H(2) antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2000 Jul 15;48(2):167-8.
282. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med* 2000 Apr;Spec No:1-104.
283. Sacristan JA, Gomez JC, Badia X, Kind P. Global index of safety (GIS): a new instrument to assess drug safety. *J Clin Epidemiol* 2001 Nov;54(11):1120-5.
284. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. CD-Rom, Folium Infobase, Lippincott Williams & Wilkins Co, 1999.
285. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, Feldman PD, Jacobs TG, Breier A. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):155-61.
286. Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, Namjoshi MA, Greaney MG, Tohen MF. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry* 2001 Apr;62(4):273-81.
287. Santamaria B, Perez M, Montero D, Madurga M, de Abajo FJ. Use of antipsychotic agents in Spain through 1985-2000. *Eur Psychiatry* 2002 Dec;17(8):471-6.
288. Schmitt GJ, Meisenzahl EM, Dresel S, Tatsch K, Rossmuller B, Frodl T, Preuss UW, Hahn K, Moller HJ. Striatal dopamine D2 receptor binding of risperidone in schizophrenic patients as assessed by 123I-iodobenzamide SPECT: a comparative study with olanzapine. *J Psychopharmacol* 2002 Sep;16(3):200-6.
289. Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D, Haack M, Pollmacher T. Granulocyte colony-stimulating factor plasma levels during clozapine- and olanzapine-induced granulocytopenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Aug;102(2):153-5.
290. Schuld A, Kuhn M, Haack M, Kraus T, Hinze-Selch D, Lechner C, Pollmacher T. A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2000 May;33(3):109-11.
291. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2002 May-Jun;43(3):171-4.
292. Schwartz TL, Saba M, Hardoby W, Virk S, Masand PS. Use of atypical antipsychotics in a Veterans Affairs hospital. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Oct;26(6):1207-10.
293. Seaburg HL, McLendon BM, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated severe hyperglycemia, ketonuria, and acidosis: case report and review of literature. *Pharmacotherapy* 2001 Nov;21(11):1448-54.
294. Selva KA, Scott SM. Diabetic ketoacidosis associated with olanzapine in an adolescent patient. *J Pediatr* 2001 Jun;138(6):936-8.
295. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for

- treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001 Jan;158(1):131-4.
296. Shi L, Namjoshi MA, Zhang F, Gandhi G, Edgell ET, Tohen M, Breier A, Haro JM. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania: clinical outcomes, health-related quality of life and work status. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Sep;17(5):227-37.
297. Sholevar EH, Baron DA, Hardie TL. Treatment of childhood-onset schizophrenia with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 SUMMMER;10(2):69-78.
298. Shuster J. Olanzapine and rhabdomyolysis. *Nursing* 2000 Sep;30(9):87.
299. Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache* 2002 Jun;42(6):515-8.
300. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, Kapur S, Zipursky RB, Wilson AA, Christensen BK, Seeman P. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Oct;152(2):174-80.
301. Simpson MM, Goetz RR, Devlin MJ, Goetz SA, Walsh BT. Weight gain and antipsychotic medication: differences between antipsychotic-free and treatment periods. *J Clin Psychiatry* 2001 Sep;62(9):694-700.
302. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002 Aug;24(4):518-26.
303. Smith RC, Infante M, Singh A, Khandat A. The effects of olanzapine on neurocognitive functioning in medication-refractory schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001 Sep;4(3):239-50.
304. Soderstrom H, Rastam M, Gillberg C. A clinical case series of six extremely aggressive youths treated with olanzapine. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2002 Jun;11(3):138-41.
305. Songer DA, Barclay JC. Olanzapine-induced priapism. *Am J Psychiatry* 2001 Dec;158(12):2087-8.
306. Squitieri F, Cannella M, Piorcellini A, Brusa L, Simonelli M, Ruggieri S. Short-term effects of olanzapine in Huntington disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001 Jan;14(1):69-72.
307. Stanfield SC, Privette T. Neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine therapy: a case report. *J Emerg Med* 2000 Nov;19(4):355-7.
308. Stein MB, Kline NA, Matloff JL. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002 Oct;159(10):1777-9.
309. Stevens A, Schwarz J, Schwarz B, Ruffl, Kolter T, Czekalla J. Implicit and explicit learning in schizophrenics treated with olanzapine and with classic neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Mar;160(3):299-306.
310. Stoner SC, Dubisar BM, Khan R, Farrar CD. Severe hypertriglyceridemia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct;63(10):948-9.
311. Straker D, Mendelowitz A, Karlin L. Near fatal ketoacidosis with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 2002 Jul-Aug;43(4):339-40.
312. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, Mitan SJ, Kadam DL, Sanger TM, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Oct;57(10):968-76.
313. Street JS, Clark WS, Kadam DL, Mitan SJ, Juliar BE, Feldman PD, Breier A. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Dec;16 Suppl 1:S62-70.
314. Sullivan HR, Franklin RB. In vitro thiomethylation. Studies with flumazenil. *Drug Metab Dispos* 1985; 13: 276-278.
315. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:5-12.
316. Swartz CM. Olanzapine-lithium encephalopathy. *Psychosomatics* 2001 Jul-Aug;42(4):370.
317. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002;16(1):23-45.
318. Taylor DM, Duncan-McConnell D. Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2000;14(4):409-18.
319. Teter CJ, Early JJ, Frachtling RJ. Olanzapine-induced neutropenia in patients with history of clozapine treatment: two case reports from a state psychiatric institution. *J Clin Psychiatry* 2000 Nov;61(11):872-3.
320. Theisen FM, Linden A, Geller F, Schafer H, Martin M, Renschmidt H, Hebebrand J. Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J Psychiatr Res* 2001 Nov-Dec;35(6):339-45.
321. Theisen FM, Linden A, Konig IR, Martin M, Renschmidt H, Hebebrand J. Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. *J Neural Transm* 2003 Jan;110(1):111-21.
322. Thornton-Jones Z, Neill JC, Reynolds GP. The atypical antipsychotic olanzapine enhances ingestive behaviour in the rat: a preliminary study. *J Psychopharmacol* 2002 Mar;16(1):35-7.
323. Tofler I. Olanzapine and neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 2002 Nov-Dec;43(6):505-6; discussion 506.
324. Tohen M, Baker RW, Altschuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002 Jun;159(6):1011-7.
325. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser RC, Keeter EL, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Jan;59(1):62-9.
326. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Sep;57(9):841-9.
327. Tohen M, Zhang F, Keck PE, Feldman PD, Risser RC, Tran PV, Breier A. Olanzapine versus haloperidol in schizoaffective disorder, bipolar type. *J Affect Disord* 2001 Dec;67(1-3):133-40.
328. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997 Apr;154(4):457-65.
329. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ; Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001 Jan 1;49(1):52-63.
330. Tolosa-Vilella C, Ruiz-Ripoll A, Mari-Alfonso B, Naval-Sendra E. Olanzapine-induced agranulocytosis: a case report

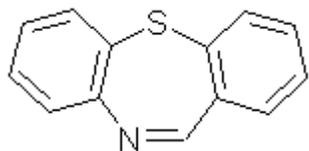
- and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Feb;26(2):411-4.
331. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM Jr, Potvin JH, Kiesler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *Clin Psychiatry* 1997 May;58(5):205-11.
332. Tsai SJ, Hong CJ. Haloperidol-induced impotence improved by switching to olanzapine. *Gen Hosp Psychiatry* 2000 Sep-Oct;22(5):391-2.
333. Varghese R. Eli Lilly: drug maker files for generic Zyprexa with FDA. *BRIDGE NEWS*. New York, Feb 23rd.
334. Vernon LT, Fuller MA, Hattab H, Varnes KM. Olanzapine-induced urinary incontinence: treatment with ephedrine. *J Clin Psychiatry* 2000 Aug;61(8):601-2.
335. Vieta E, Reinares M, Corbella B, Benabarre A, Gilaberte I, Colom F, Martinez-Aran A, Gasto C, Tohen M. Olanzapine as long-term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Oct;21(5):469-73.
336. Virkkunen M, Wahlbeck K, Rissanen A, Naukkarinen H, Franssila-Kallunki A. Decrease of energy expenditure causes weight increase in olanzapine treatment - a case study. *Pharmacopsychiatry* 2002 May;35(3):124-6.
337. Webster D, Devarajan S, Gallant J, Harris A, Kopala LC. Extreme weight gain in a youth with schizophrenia: risk/benefit considerations. *Schizophr Res* 2002 Jul 1;56(1-2):187-9.
338. Weigmann H, Gerek S, Zeisig A, Muller M, Hartter S, Hiemke C. Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 2001 Aug;23(4):410-3.
339. Weintraub E, Robinson C. A case of monosymptomatic hypochondriacal psychosis treated with olanzapine. *Ann Clin Psychiatry* 2000 Dec;12(4):247-9.
340. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration--New York metropolitan region. *Schizophr Bull* 2002;28(1):31-42.
341. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 2001 Jan;24(1):59-73.
342. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2003 Jan 1;59(1):1-6.
343. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct;63(10):856-65.
344. Woodall BS, DiGregorio RV. Comment: olanzapine-induced acute pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2001 Apr;35(4):506-8.
345. Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Dec;41(12):1439-46.
346. Woolley J, Smith S. Lowered seizure threshold on olanzapine. *Br J Psychiatry* 2001 Jan;178(1):85-6.
347. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, Saunders JC, Krueger J, Bradley P, San L, Bernardo M, Reinstein M, Breier A. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001 Jul;158(7):1149-51.
348. Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Spechler L, Gochman P, Bedwell J, Lenane MC, Rapoport JL. Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9(4):239-45.
349. Yetimalar Y, Irtman G, Gurgor N, Basoglu M. Olanzapine efficacy in the treatment of essential tremor. *Eur J Neurol* 2003 Jan;10(1):79-82.
350. Yovtcheva SP, Yazel JJ. Olanzapine-induced bilateral pedal edema: a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2000 Jul-Aug;22(4):290-1.
351. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002 Dec;63(12):1148-55.
352. Zanzarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001 Nov;62(11):849-54.
353. Zhao Z. A retrospective economic evaluation of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia. *Manag Care Interface* 2002 Feb;15(2):75-81.
354. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 May;17(3):141-3.
355. Zullino DF, Quinche P, Hafliger T, Stigler M. Olanzapine improves social dysfunction in cluster B personality disorder. *Hum Psychopharmacol* 2002 Jul;17(5):247-51.

XII. Dibenzotiazepinas

A origem deste subgrupo ao contrário do anterior, remonta à transição entre as décadas de 50 e 60, quando foi obtida a síntese de derivados iminodibenzílicos na busca por novos antipsicóticos através de modificações na estrutura tricíclica central de fenotiazínicos e tioxantênicos. No caminho, que casualmente redundaria na descoberta da imipramina e demais antidepressivos tricíclicos, entre os primeiros antipsicóticos benzo-heteroepínicos figuravam a clozapina e a clotiapina, esta última o primeiro dibenzotiazepínico.

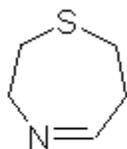
A síntese e introdução de metiapina ocorreriam algum tempo depois, mas esta substância seria logo a seguir descontinuada. Finalmente, só recentemente seria alcançada a síntese quetiapina, o último atípico benzo-heteroepínico a ser introduzido depois da olanzapina, através de pequenas, mas relevantes, modificações na estrutura da clotiapina.

Estruturalmente falando, este subgrupo está englobado na denominação “dibenzepinas”, ao preservar dois grupos fenila em sua estrutura heterocíclica central, do mesmo modo aliás que as dibenzodiazepinas (clozapina) e todos os demais subgrupos com a exceção das tienobenzodiazepinas (olanzapina) que têm um dos grupamentos fenila substituído um tiofeno.



**DIBENZO(b,f)
(1,4)TIAZEPINA**

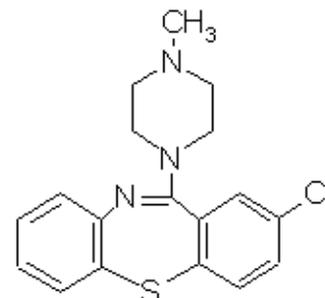
Como se pode constatar, aqui o anel central, ladeado por dois grupos fenila, é formado por um heptano substituído com átomo de nitrogênio em dupla ligação na posição 4 e outro de enxofre na posição 1, redundando na subestrutura 2,3,6,7-tetraidro-(1,4)tiazepina.



**2,3,6,7-TETRAIDRO-
[1,4]TIAZEPINA**

CLOTIAPINA

(CLOTHIAPINE, CLOTIAPINE)



CLOTIAPINA

2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo[b, f][1,4]tiazepina ou:

2-Cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo(b,f)(1,4)tiazepina ou:

2-Cloro-11-(4-metilpiperazino)dibenzo(b,f)(1,4)tiazepina ou:
Dibenzo(b,f)(1,4)tiazepina, 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)- ou:

(HF 2159) (LW 2159) (S-805C).

(CAS RN 2058-52-8)

FM: C₁₈-H₁₈-Cl-N₃-S

DD: 80 a 200mg (113); 40 a 120mg (115); 20 a 120mg (18).

Foi introduzida internacionalmente como antipsicótico a partir da Europa ainda nos anos 60 (157, 171), sendo logo em seguida ensaiada no Brasil, em esquizofrênicos crônicos no Rio de Janeiro por Caruso Madalena e colaboradores na Casa de Saúde Dr. Eiras. (116). Na mesma ocasião, a nova substância deflagraria aqui pelo menos três outros ensaios conduzidos respectivamente, por Caldas e colaboradores, Martins e cols. e por Traldi (28, 119, 193). Alguns anos mais tarde, ainda na década de 70 seria no entanto, descontinuada.

Mostra ação em múltiplos receptores, inclusive nos subtipos dopaminérgicos D₁-like, dentro do habitual padrão das benzo-heteroepinas. Costuma determinar acentuados efeitos anticolinérgicos muscarínicos, mas mostra um baixo potencial para efeitos motores extrapiramidais, configurando um padrão semi-atípico. A elevação da prolactina é moderada e menor do que a observada com loxapina ou perlapina, embora maior que a da clozapina (123). A ação antisserotoninérgica se dá também nos receptores subtipo 5HT₆ e 5HT₇ (113, 151), mas determina uma rápida redução na densidade dos receptores serotoninérgicos 5HT₂ no córtex frontal (“down-regulation”), ao contrário do que se

observa com a maioria dos antipsicóticos típicos e mesmo alguns atípicos como a tiospirona, amperozida e a melperona, e do mesmo modo que outras benzo-epinas como loxapina e amoxapina, embora com intensidade menor nesta “*down-regulation*” serotoninérgica frontal que a clozapina (120).

Apesar de ser um bloqueador alfadrenérgico menos potente que a clorpromazina (140), possui efeitos sedativos marcantes, sendo muito empregada por via parenteral, ainda no presente em muitos países da Europa, em estados de grave agitação como os que acompanham as exacerbações na *Esquizofrenia* ou na *Mania Aguda*, por exemplo (26, 90, 196).

Levantamento em hospital universitário de *Prilly-Lausanne*, Suíça, referente a 1083 atendimentos no ano de 1989, mostrou a clotiapina, ao lado do haloperidol, levomepromazina e clozapina, como um dos quatro antipsicóticos mais prescritos (199). Entretanto, revisão sistemática com metanálise, conduzida por *Carpenter & Berk*, inscrita no *Cochrane Schizophrenia Group* ainda não logrou reunir evidências sólidas de vantagens em seu emprego sobre outros antipsicóticos, como o zuclopentixol, ou ansiolíticos, como o lorazepam, nestas emergências (31). Seja como for, logo a seguir sua introdução como antipsicótico (ou neuroléptico, como à época se denominava) alcançaria emprego por via oral como medicação sedativa, inclusive no tratamento do alcoolismo e outras dependências químicas (19, 107, 113) um emprego aparentemente consubstanciado por evidências de ações específicas oriundas da experimentação animal (141).

Por via parenteral, determina taquicardia e hipotensão acentuadas, especialmente nos indivíduos com tolerância não desenvolvida por uso prévio repetido. A *Discinesia Tardia* parece muito incomum. (18). Curiosamente, do mesmo modo que outros atípicos mais recentes do grande grupo das benzo-heteroepinas, como a clozapina, a olanzapina e a quetiapina, a clotiapina já foi responsabilizada pela reexacerbação de sintomatologia obsessivo-compulsiva em criança esquizofrênica com 8 anos de idade (121, 192) e implicada em casos de pancreatite aguda.

Há pelo menos dois casos de *Síndrome Neuroléptica Maligna* descritos com detalhes na literatura, um que evoluiu para óbito, após complicar-se com infarto do miocárdio, rabdomiólise e insuficiência renal aguda, com a clotiapina associada a haloperidol e fenobarbital (17) e outro em paciente adético após a clotiapina

ser usada como um medicamento hipno-sedativo (62), este último com boa recuperação.

Sua patente está em poder da *Wander* (Europa), representada na América do Norte pela subsidiária *Dorsey-Wander*.

No Brasil (retirado):

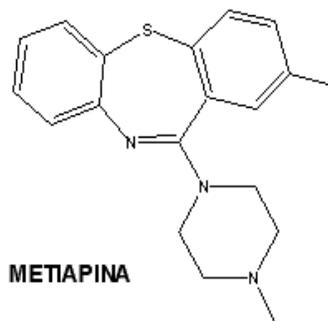
Antiga ETUMINA[®] - comp 40mg; amp 40mg/4ml.

No Exterior:

ENTUMINE[®] (*Novartis Pharma*) (Checoslováquia) (Itália) comp 40mg; amp 40mg/4ml; sol oral (gts) 100mg/ml (Itália). ETOMINE[®] (*Novartis*) (Alemanha) - comp 40mg; amp 40mg/4ml. ETUMINE[®] (*Novartis*) (França, retirado) (Bélgica) - comp 40mg; amp 40mg/4ml. ETUMINE[®] (*Novartis*) (Espanha, retirado) - comp 40mg DISTENSAN[®] (Espanha). ENTUMIN[®] (Itália) (Suíça) ETOMINE[®] (Inglaterra).

METIAPINA

(METIAPINE)



METIAPINA

2-Metil-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo(b,f)(1,4)tiazepina ou: Dibenzo(b,f)(1,4)tiazepina, 2-metil-11-(4-metil-1-piperazinil)-
(CAS RN 5800-19-1)
FM: C₁₉-H₂₁-N₃-S
DD: 75 a 300mg (113).

Introduzida no final da década de 60 como novo agente antipsicótico (64) com poucos efeitos extrapiramidais e efeitos sedativos com eficácia comparável à da clorpromazina na *Esquizofrenia*, conforme os inúmeros ensaios que rapidamente suscitou (64, 65, 105, 106, 169, 170, 179). Foi responsabilizada por ganho ponderal (113) e taquicardia (179).

Seu desenvolvimento seria logo interrompido, porém, por evidências de má-

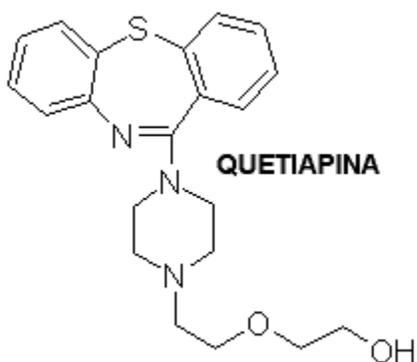
formações fetais (69, 70) figurando hoje como uma substância teratogênica nos bancos de dados especializados em toxicologia como o *Banco de Dados de Segurança Química da IBILCE-UNESP*, Campus de São José do Rio Preto, São Paulo (<http://www.ibilce.unesp.br/servicos/prevencao/teratogenicos.htm>) bem como carcinogênico em outros (<http://potency.berkeley.edu/text/CPDBreference.html>; http://www.corrosionvci.com/table_carcinogens.htm).

Sua patente pertence à *Merrell-Dow* (USA).

Não disponível comercialmente.

QUETIAPINA

(QUETIAPINE)



2-(2-(4-Dibenzo(b,f)(1,4)tiazepin-11-il-1-piperazinil)etóxi)etanol ou:

Etanol, 2-(2-(4-dibenzo(b,f)(1,4)tiazepin-11-il-1-piperazinil)etóxi)- ou:

Etanol, 2-(2-(4-dibenzo(b,f)(1,4)tiazepin-11-il-1-piperazinil)etóxi)-, (E)-2-butenodioato (2:1)(sal) ou:

2-[2-(4-dibenzo [b,f]

[1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)etóxi]-etanol fumarato (2:1) (sal) ou:

(ICI 204,636) (ZH 204636) (ZD 5077).

(CAS RNs 111974-69-7; 111974-72-2)

FMs: $C_{21}H_{25}N_3O_2S$, quetiapina base;

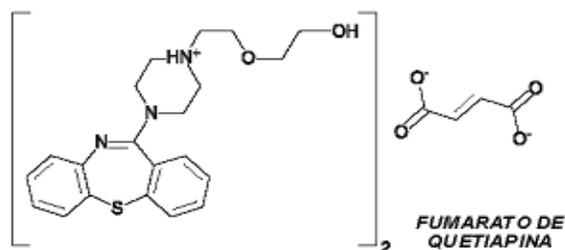
$C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$, fumarato de quetiapina.

DD: 150 a 750 mg (136).

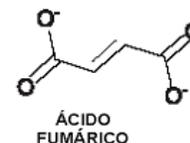
A quetiapina é um medicamento apresentado apenas para uso oral, na forma de sal do ácido fumárico (fumarato). Forma uma molécula dîmera em que estão unidas na mesma estrutura, dois monômeros do fumarato, assim configurando a fórmula molecular FM:

$C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$ (quetiapina: $C_{21}H_{25}N_3O_2$ -

S; clozapina: $C_{18}H_{19}ClN_4$; olanzapina: $C_{17}H_{20}N_4S$) conforme encontra-se representada a seguir:



O ácido fumárico é conhecido aditivo de produtos nutricionais e alimentos industrializados, utilizado para melhorar a palatabilidade e operar como sistema tampão extra, impedindo oscilações do pH gástrico. Ele tem ocorrência natural no organismo humano, sendo formado numa das etapas do ciclo de *Krebs*.



Numerosos ensaios pré-clínicos utilizando modelos animais para *Esquizofrenia* (dopaminérgicos e não-dopaminérgicos) confirmaram seu perfil de antipsicótico atípico com potencial utilidade tanto em sintomas positivos quanto negativos com baixa propensão a efeitos extrapiramidais. Estudos em seres humanos revelaram somente elevações de pequena monta e transitórias nas concentrações plasmáticas de prolactina, não diferentes do placebo do mesmo modo que a clozapina (79, 153).

A síntese da quetiapina foi originalmente obtida nos laboratórios da *ICI Pharmaceuticals* no início da década de 90, com o preparado farmacêutico sendo desenvolvido pela *Astra-Zeneca*. Até o licenciamento da ziprasidona em julho de 2000, era último atípico licenciado nos Estados Unidos pela *FDA* (*Food and Drug Administration*) (requerimento em 1996, concessão em 1998) que se seguiu à olanzapina, licenciada em 1996. Atualmente seu licenciamento já alcança mais de 70 países ao redor do mundo (135). No Brasil é comercializada pela *Biosintética* (*SEROQUEL*®), uma empresa nacional que, em acordo recentemente firmado com a anglo-sueca *AstraZeneca*, adquiriu os direitos com exclusividade para os próximos 10 anos, esperando alcançar em breve o segundo lugar em vendas de antipsicóticos no país, com o produto. De fato, a quetiapina vem ganhando rápida aceitação pelo excelente perfil de tolerabilidade extrapiramidal e neuroendócrino e boa tolerabilidade metabólica e ponderal, havendo

especialistas já defendendo sua primazia entre os atípicos clinicamente disponíveis. Muito embora nenhum atípico tenha alcançado inclusão entre os antipsicóticos na *Lista de Medicamentos Essenciais* periodicamente atualizada e editada pela *Organização Mundial da Saúde* (2015), no Brasil, a quetiapina foi recentemente incluída na *Lista de Medicamentos Excepcionais* do *Ministério de Saúde* para dispensação nas unidades de Saúde Mental do *Sistema Único de Saúde*, ao lado da clozapina, risperidona e olanzapina (60, 126, 127). Observa-se em todo o mundo, por levantamentos específicos ou pelo exame dos algoritmos e protocolos consensuais mais representativos, uma tendência atual a reservar a clozapina para os casos refratários e substituir o tratamento convencional pelos atípicos de segunda geração, mesmo nos pacientes jovens em início de enfermidade (04, 12, 30, 122, 182, 186, 187). Análise dos padrões de prescrição entre psiquiatras norte-americanos (109), apesar de confirmar isto, revela ainda uma relutante e lenta aceitação da possível primazia da quetiapina entre os novos medicamentos (32, 76, 80, 96, 132, 165, 175, 185), ao representar vantagens em tolerabilidade extrapiramidal e neuroendócrina, preferindo-a por atípicos mais antigos e que contam com esforços comerciais promocionais mais atuantes. De qualquer forma há que se reconhecer uma notória escassez de ensaios clínicos randomizados controlados e comparativos em bom número entre os atípicos de segunda geração, tanto na *Esquizofrenia* como em todas as indicações “*off label*” que os novos medicamentos vêm conquistando com base apenas em observações clínicas informais (05, 46, 57, 58, 59, 60, 71, 100, 173, 194, 199).

Embora haja necessidade de estudos mais amplos e detalhados (37, 201), já se reuniu alguma evidência de que o emprego dos atípicos no tratamento da *Esquizofrenia*, apesar de custos diretos maiores, pode representar uma redução dos custos globais do tratamento (148), por sua maior eficácia e melhor tolerabilidade quando em comparação com o tratamento convencional. Isto também tem se confirmado para a quetiapina. No levantamento de 1 ano de tratamento com este novo antipsicótico, Lynch e colaboradores do *St. Lukes Hospital*, na Irlanda, verificaram redução dos custos de até 19% em comparação com o tratamento convencional. Isto se tornava possível pela redução bastante sensível no número de dias de hospitalização no grupo com padrão de repetidas reinternações (“*revolving door*”) (114). Um recente levantamento farmacoeconômico conduzido por Tilden e colaboradores do *Medical*

Technology Assessment Group, de Londres, utilizando dados de ensaios disponíveis na literatura, além de dados fornecidos pelo registro *PRIZE* (“*Partial Responders International schiZophrenia Evaluation*”) que se ocupa de esquizofrênicos parcialmente refratários como o nome diz, mostrou que apesar dos custos diretos maiores com a quetiapina, os custos finais do tratamento no prazo de cinco anos eram superiores no grupo tratado por haloperidol, em razão da maior utilização de outros medicamentos (antiparkinsonianos, hipnoindutores, etc), freqüentes reinternações e maior utilização de serviços médicos em geral por parte dos pacientes tratados pelo antipsicótico típico (191).

Farmacodinâmica

Como os demais atípicos, tem estrutura química e propriedades farmacológicas pouco usuais entre neurolépticos, das quais se destacam forte afinidade pelos receptores serotoninérgicos subtipo $5Ht_2$ (IC₅₀ (concentração necessária para 50% de inibição) = 148nM) e moderada pelos dopaminérgicos D_2 (IC₅₀ = 329nM), com fraca afinidade por $5Ht_{1A}$ (IC₅₀ = 717nM) e por D_1 (IC₅₀ = 1268nM), com uma das mais altas razões de antagonismo $5Ht_{2A}/D_2$ entre os atípicos de segunda geração, aproximando-se da clozapina. Assim como esta, mostra ação em múltiplos receptores entre os quais, além dos já mencionados, figuram os serotoninérgicos subtipo $5Ht_6$, histaminérgicos H_1 (IC₅₀ = 30nM), H_2 , α_1 (maior: IC₅₀ = 94nM) e α_2 -adrenérgicos (menor: IC₅₀ = 271nM), além de receptores sigma, mas com afinidade desprezível, diferentemente da clozapina, pelos receptores colinérgicos muscarínicos e benzodiazepínicos (IC₅₀s > 5000 nM) (86, 163) além dos dopaminérgicos do subtipo D_4 (153). O bloqueio em H_1 está vinculado a seus efeitos sedativos e em α_2 à hipotensão. Nas doses terapêuticas mostra agonismo nos receptores $5Ht_{1A}$ ao qual se atribui potencial terapêutico sobre os sintomas afetivos (secundários na *Esquizofrenia* e agravados pelos antipsicóticos típicos) ampliando suas indicações com possível aproveitamento como estabilizador do humor de segunda ou terceira linha, como já ocorreu com outros atípicos que lhe antecederam. Esta propriedade de agonismo serotoninérgico $5HT_{1A}$ também responsabilizada, pelo menos no caso específico da quetiapina, por seus efeitos de liberação de dopamina e acetilcolina no córtex

cerebral dos roedores, embora propriedade compartilhada não só por outros agonistas $5HT_{1A}$ como a clozapina e ziprasidona como outros atípicos sem esta ação, mas por outros mecanismos, como a risperidona, iloperidona e melperona, conforme recentemente demonstraram Ichikawa, Dai & Meltzer (89).

Em estudos *in vitro*, a afinidade demonstrada por todos estes receptores, inclusive D_2 , expressa em constante de dissociação, costuma ser mais baixa que a dos demais antipsicóticos típicos e atípicos, com as únicas exceções da perlapina e da melperona. Uma dose única ocupa 42% dos receptores D_2 (os antipsicóticos típicos de alta potência chegam a promover ocupações de 70 a 80% ou mais) e 72% dos receptores $5HT_2$, de acordo com estudos *in vivo* com tomografias por emissão de pósitrons (PET) (92). Este nível de ocupação tende a manter-se por 8 a 12 h a despeito da queda acentuada das concentrações plasmáticas após 5 horas (153).

Como já foi demonstrado, no caso da clozapina, quetiapina e demais antipsicóticos atípicos, a ligação aos receptores dopaminérgicos mostra-se transitória e facilmente deslocável. Esta propriedade já foi proposta como critério definidor de um atípico, independentemente da intensidade do bloqueio $5HT_2$, como propôs Philip Seeman (92), alternativamente ao critério de Meltzer (alta razão de bloqueio $5HT_2/D_2$). Também a esta propriedade foram atribuídas as recaídas da sintomatologia psicótica ou possíveis sintomas de abstinência (189) eventualmente observadas com a interrupção abrupta destes medicamentos, tendo a literatura sugerido inclusive, não ser prática recomendável com os atípicos.

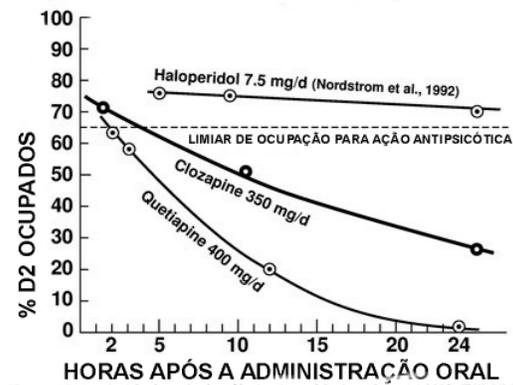
Entretanto, no caso da quetiapina, uma ampla revisão não teria confirmado o risco, seja com a interrupção abrupta de outros antipsicóticos para introdução da quetiapina, seja por sua suspensão ou substituição abrupta (190).

Teve a seletividade límbica comprovada em estudos com animais, ao inibir preferencialmente a despolarização de neurônios



Philip Seeman, MD

LIGAÇÃO D2 FUGAZ - CLOZAPINA, QUETIAPINA



(Seeman P. Atypical Antipsychotics: Mechanism of Action. *Can J Psychiatry* Feb 2002; 47(1):27-38.)

A10 da via dopaminérgica mesolímbica, relacionada a melhoras na sintomatologia psicótica, com bloqueio desprezível dos neurônios A9 presentes na via nigro-estriatal, cuja inibição se relaciona a efeitos adversos motores extrapiramidais (29, 73, 74).

Farmacocinética

É bem absorvida por via oral, sofrendo pequeno efeito facilitador pela presença de alimentos (aumentariam as concentrações em até 25%) e alcançando picos plasmáticos em 1,5 a 2h. Concentrações estáveis são atingidas em 48 horas com tomadas repetidas. Tem uma meia-vida terminal média de 6 a 7h o que torna recomendável seu emprego em 2 a 3 tomadas ao dia, embora não haja confirmação de diferenças na eficácia entre os dois regimes, nem mesmo da inconveniência de doses únicas diárias noturnas, nos pacientes já estabilizados, em fase de manutenção (09, 102, 136). Por seus efeitos sedativos e pela hipotensão postural, mais observados no início do tratamento, recomenda-se iniciar com doses pequenas (25 a 50mg no 1º dia) progressivamente crescentes (50 a 100mg por dia nos dias subsequentes) até alcançar a faixa considerada terapêutica (300 a 600mg/dia) a partir do 4º dia, com a dose máxima situando-se em 750-800mg/dia. Para maior segurança, pelos efeitos sedativos e hipotensão, pode ser útil reservar, inicialmente, doses maiores para o período noturno e afastadas da última refeição.

A quetiapina une-se às proteínas plasmáticas numa proporção de 83% (41) o que lhe confere potencial relativamente pequeno para interações medicamentosas via competição por estas ligações.

Sofre intenso metabolismo hepático com a formação de cerca de 20 metabólitos inativos por ação das isoenzimas 3A3/4, e em menor grau 2D6, do citocromo P 450, das quais revela-se inibidor fraco com doses muito superiores às terapêuticas. Os derivados mais importantes são o *sulfóxido* e o ácido correspondente, formados por oxidação (41).

De uma dose única, 73% são excretados modificados na urina e 20% nas fezes (163). Apenas de 1 a 5% da dose ingerida é excretada pela urina em forma não-modificada, tornando ineficazes os métodos de diálise nas superdosagens.

O *clearance* renal pode encontrar-se reduzido em até 40% nos idosos em comparação com os pacientes jovens. A insuficiência hepática (30%) e renal (25%) também afetam a excreção em comparação com os indivíduos saudáveis da mesma faixa etária.

Ainda não foi possível estabelecer uma faixa de concentrações terapêuticas confiável para a quetiapina, havendo necessidade de maiores estudos (41).

Embora só esteja disponível em comprimidos, há notícias, ainda sem detalhes, do desenvolvimento de novas formulações em “*sachets*” (pequenos envelopes com pó para dissolução em água imediatamente antes da ingestão) e uma outra de liberação lenta, com ação prolongada (98).

Posologia e Cuidados Especiais

É imperativo iniciar-se o tratamento com pequenas doses (25 a 50mg no 1º dia), progressivamente crescentes (50 a 100mg por dia nos dias subseqüentes) em 2 tomadas diárias (manhã e noite), até alcançar a faixa considerada terapêutica (300 a 600mg/dia), no mínimo a partir do 4º dia, com a dose máxima devendo situar-se em 750-800mg/dia embora haja relato na literatura de uso doses maiores em monoterapia com boa tolerabilidade (20, 36). No início do tratamento, até certificar-se da tolerabilidade do paciente, reservar doses maiores para o período noturno, de preferência afastadas da última refeição. Diante de insuficiência hepática e no caso de pacientes idosos e/ou fisicamente debilitados, é conveniente iniciar com 25mg/dia, seguindo uma maior gradualidade nos incrementos, estabilizando em doses máximas 40% menores.

É recomendável para os pacientes em risco, instituir controle regular da intensidade da sedação, da hipotensão ortostática e da tolerabilidade gastrointestinal nas primeiras semanas, assim como do peso e de eventuais sintomas de hipotireoidismo.

Quando justificado, pode caber a realização de testes laboratoriais previamente ou no decorrer do tratamento (hemograma completo, glicemia, colesterol, triglicerídeos, *AST*, *ALT*, *gamma-GT*, *T₄* livre e *TSH*), recomendações especialmente válidas pelo menos para clozapina e olanzapina com a exceção do controle tireoidiano (187, 206, 207).

Embora esta necessidade tenha sido recentemente descartada pelos especialistas para a quetiapina, a bula norte-americana do produto ainda recomenda a realização de exame da córnea com lâmpada de fenda para profilaxia de eventual opacificação do cristalino no início do tratamento e a cada seis meses nos tratamentos com maior duração (163). Também há na literatura médica quem defenda a implantação de rotina de tais exames em todo tratamento prolongado com antipsicóticos já implicados com segurança na ocorrência desta condição como os fenotiazínicos, além da quetiapina (164).

Na insuficiência renal, o *clearance* costuma estar reduzido em até 25% com concentrações plasmáticas normais, não impondo ajuste de doses. Mas como o metabolismo é essencialmente hepático, esta medida é vista como recomendável na insuficiência hepática, apesar da redução do *clearance* (correspondente para a faixa etária) situar-se em torno de 30% (163).

Diversas estratégias têm sido sugeridas para a substituição do tratamento convencional (antipsicóticos típicos e antiparkinsonianos, hipnoindutores, antidepressivos) pelos novos antipsicóticos atípicos, incluindo a clozapina a fim de evitar principalmente reagudizações ou discinesias:

- 1) “*cross-titration*” (introduzir gradualmente o novo antipsicótico enquanto se reduz paralelamente a medicação em curso),
- 2) “*overlap and taper*” (entrar com o novo medicamento em doses plenas e ir retirando gradualmente a medicação anterior)
- 3) substituição pura e simples com doses terapêuticas plenas do novo medicamento.

No caso da quetiapina a gradualidade nas doses é protocolar, e deve se tornar especialmente cuidadosa nos pacientes sem tolerância previamente desenvolvida pelo uso de antipsicóticos com ação alfadrenérgica, e naqueles em maior risco para hipotensão ou sedação. A

substituição deve ser individualizada de acordo com o acompanhamento clínico caso por caso, sendo preferível o método conhecido como tateamento cruzado (“*cross-titration*”), embora haja defensores de fórmulas mais agressivas (40).

Eficácia e Indicações

Embora a necessidade de ensaios clínicos maiores e mais prolongados tenha sido ressaltada nas revisões sistemáticas iniciais sobre a eficácia e segurança dos atípicos de segunda geração (175), a quetiapina já comprovou equivalência terapêutica com o haloperidol na atenuação de sintomas positivos da *Esquizofrenia Aguda* com risco de extrapiramidalismo muito inferior, similar ao observado com placebo (10, 174, 186). Foi significativamente superior ao placebo na redução de sintomas negativos, mas esta superioridade ainda não foi suficientemente comprovada sobre o haloperidol (38) (para a quetiapina e como também para a ziprasidona entre os atípicos de segunda geração) (11). Quanto aos sintomas cognitivos tem demonstrado eficácia diferencial com relação aos antipsicóticos convencionais (158, 197, 201), e recentemente, em ensaio aberto com 2 anos de duração no Canadá foram constatadas melhoras significativas no desempenho cognitivo nos jovens esquizofrênicos ainda em primeiro surto (75).

Os atípicos de segunda geração, entre eles a quetiapina, embora não substituindo a clozapina nas formas mais graves de *Esquizofrenia*, pelo melhor perfil de tolerabilidade, têm sido crescentemente utilizados em indicações adicionais (“*off label*”), na maior parte dos países (27). Recente levantamento dos atuais padrões de prescrição na Itália, por exemplo, confirma esta tendência (12).

Afora a *Esquizofrenia Crônica*, uma destas indicações suplementares para os novos atípicos em neuropsiquiatria estaria no tratamento da eventual sintomatologia psicótica (alucinações, delírio) desencadeada por agentes dopaminérgicos nos pacientes portadores da *Doença de Parkinson*. Um recente estudo randomizado comparativo com a clozapina embora tenha mostrado equivalência em eficácia para as duas substâncias em redução da psicopatologia, mostrou um efeito diferencial da dibenzodiazepina sobre a progressão da moléstia, o que não teria sido verificado no grupo com quetiapina (48, 130). Por outro lado, em experimento com roedores, a quetiapina mostrou-se capaz de reduzir as discinesias provocadas pela levodopa, consubstanciando sua utilização nos

casos observados na clínica em seres humanos (138). Seja como for, a quetiapina já pode figurar, certamente, entre os atípicos de segunda geração como primeira opção à clozapina nos pacientes parkinsonianos com ou sem *Demência* associada, não só por sua segurança hematológica, autonômica (ausência de efeitos anticolinérgicos centrais e periféricos) e metabólica superiores, mas sobretudo pela tolerabilidade extrapiramidal equivalente à clozapina, que constituem garantias indispensáveis nesta faixa etária (55, 94, 129, 146).

Seu papel nos *Transtornos Afetivos*, embora bastante promissor por seu perfil farmacodinâmico e pelos exemplos da clozapina, olanzapina e outros atípicos, rigorosamente ainda carece de ampla e sólida demonstração com maior número de ensaios randomizados prospectivos de média duração, duplo-cegos, comparativos e controlados (23, 154, 203, 210).

Um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em que a quetiapina (até 450mg/d) foi acrescida ao valproato em 30 adolescentes com *Mania*, revelou ganhos significativos em eficácia (87% versus 53% de resposta clínica) com boa tolerabilidade do grupo com esta associação em comparação com o grupo valproato + placebo (42).

Um recente estudo multicêntrico norte-americano aberto, comparativo com a risperidona, em doses flexíveis e com 4 meses de duração, encontrou resultados superiores em eficácia e tolerabilidade por parte da quetiapina em pacientes psicóticos com sintomas depressivos (155). Outros dois estudos abertos mostraram utilidade como tratamento coadjuvante (“*add-on*”) nos cicladadores rápidos (198) e bipolares com dependência de cocaína, com melhoras significativas paralelas nas duas co-morbidades (24). De qualquer forma seu excelente perfil de tolerabilidade extrapiramidal e ponderal, muito conveniente nestes pacientes com alto risco para *Discinesia Tardia* e para transtornos metabólicos, tem despertado grande interesse (95). Pelas mesmas razões aguardam-se maior número de dados que possam autorizar sua preferência em grupos etários especialmente susceptíveis, como tem sido sugerido para crianças e adolescentes (14, 49, 84, 159, 166, 180) e idosos (184).

Relatos de seu emprego com sucesso na heteroagressividade e impulsividade de pacientes esquizofrênicos e esquizoafetivos (25, 35), e no *Transtorno de Personalidade Borderline*, sugerem a conveniência de estudos controlados nestas indicações (85). Já está, porém, mais ou menos estabelecido um papel ao menos coadjuvante no

Transtorno de Stress Pós-Traumático refratário ao tratamento convencional (81, 156), assim como no *Transtorno Obsessivo-Compulsivo* refratário aos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (08, 43, 53, 128). Tem demonstrado utilidade também na *Tricotilomania* (101) e no *Transtorno de “Tics” Infanto-Juvenil (Síndrome de Gilles de la Tourette)* (33, 159). Bons resultados com boa tolerabilidade têm sido relatados em ensaios abertos no tratamento de sintomas psicóticos e alterações do comportamento na *Doença de Alzheimer* (160), degeneração lobar fronto-temporal (34) e na *Demência por Corpúsculos de Levy* (48, 211). Também tem demonstrado crescente aceitação no tratamento da *Discinesia Tardia* (03). Há relatos de eficácia em casos de *Síndrome das Pernas Irrequietas (“Restless Legs Syndrome”)* (204), *Tremor Essencial*(125), *Coréia de Huntington* (21), síndrome cerebelar pós-*Acidente Vascular-Encefálico* (133), *Delirium* (161, 194) e abuso de substâncias (01).

Efeitos Adversos

Os efeitos motores extrapiramidais foram tão frequentes no grupo com quetiapina quanto aquele com placebo e, portanto, muito inferiores aos observados nos grupos com haloperidol e clorpromazina, igualando-se neste aspecto, à clozapina. De fato, estudos de neuroimagem mostram com a quetiapina uma ação de bloqueio D_2 no *striatum* muito pequena, destacando-se claramente entre os atípicos de segunda geração ao quase igualar-se à clozapina (186). Na clínica, tem talvez a menor propensão entre os novos antipsicóticos em causar acatisia, além de outros efeitos extrapiramidais de curto e longo prazo. A literatura registra um interessante caso de provocação de *Síndrome das Pernas Irrequietas (“Restless Legs Syndrome”)* em esquizofrênica da Alemanha, que fora obrigada a substituir clozapina por risperidona, efeito que se manteve com nova troca pelo haloperidol, mas que remeteria inteiramente com a substituição por quetiapina (66, 204).

Embora os atípicos de segunda geração devam ser considerados até o momento como possuidores de eficácia equivalente (sintomas positivos, negativos, cognitivos e afetivos secundários) na *Esquizofrenia*, seu perfil de tolerabilidade, em diferentes áreas pode variar muito, determinando assim a escolha do medicamento. Neste aspecto, embora faltem

ainda estudos prospectivos controlados em bom número, a quetiapina vem se destacando crescentemente entre estes medicamentos de uma maneira geral (183).

Diferentemente da clozapina, não carrega risco importante de granulocitopenia, mas podem ocorrer, como observado com outros antipsicóticos, reduções leves e reversíveis dos leucócitos nas primeiras semanas de tratamento. Nos ensaios clínicos iniciais, leucopenia assintomática transitória reversível ocorreu em 1,6% dos casos e ocasionalmente verificou-se eosinofilia, mas não houve registro de neutropenia ou agranulocitose. Nenhum caso de agranulocitose havia sido registrado nos milhares de pacientes tratados até recentemente, mas em outubro passado foram reunidos 3 casos de discrasia: dois com leucopenia e um com agranulocitose sintomática (152).

Por não ter ação sobre receptores muscarínicos (M_1) seria desprovida de efeitos anticolinérgicos centrais ou periféricos, o que lhe concede importantes vantagens para uso em pacientes idosos (160), tanto sobre a olanzapina como sobre a clozapina (efeitos anticolinérgicos periféricos), e por outro lado, superando a risperidona e olanzapina em tolerabilidade extrapiramidal, importante nos pacientes senis, no mínimo com sinais de parkinsonismo incipiente. Não obstante esta virtual ausência de afinidade muscarínica, constipação, taquicardia e boca seca foram registrados com relativa frequência nos ensaios clínicos iniciais, sugerindo a participação dos bloqueios histaminérgicos e alfadrenérgicos.

Outros efeitos adversos podem lembrar os da clozapina, como a sialorréia, determinada por bloqueio α_2 -adrenérgico central, que, em casos mais intensos, pode exigir o emprego de clonidina, substância com ações mistas de agonismo/antagonismo alfadrenérgico periférico (agonismo central α_2 -adrenérgico, nos neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus*) para sua correção. A ação alfadrenérgica também foi responsabilizada pela ocorrência de priapismo em caso de superdosagem (139).

No geral, observa-se o rápido desenvolvimento de tolerância aos efeitos sedativos e hipotensores, determinados por bloqueio histaminérgico H_1 e alfadrenérgico. Pelo bom perfil de efeitos extrapiramidais, os atípicos de segunda geração, e dentre estes particularmente a quetiapina, têm sido preconizados como alternativa à clozapina no controle dos sintomas psicóticos iatrogênicos decorrentes do uso de agonistas dopaminérgicos no tratamento da *Doença de Parkinson*. Convém lembrar, porém

que, como os efeitos hipotensores podem ser acentuados, há que se excluir os pacientes com sintomas de falência dopaminérgica periférica (*Síndrome de Shy-Drager*) pelo risco de síncope. (104). Apesar da hipotensão ortostática relativamente freqüente, raramente foram registradas síncope.

Apenas ocasionalmente foi constatado prolongamento do intervalo *QTc* no eletrocardiograma sem chegar a determinar arritmias do tipo “*Torsade de Pointes*”, como ocorre com vários antipsicóticos (61, 72).

Nos ensaios clínicos iniciais, os efeitos adversos registrados mais freqüentemente foram: sonolência (17,5%); tonteiras (10%); constipação (9%); boca seca (7%); hipotensão postural (7%); taquicardia sinusal (7%) (com aumento médio, habitualmente, de 3 a 5 *bat/min*); aumento transitório das enzimas hepáticas nas duas primeiras semanas (6%) com destaque para as transaminases séricas:

- 1) *alanina-aminotransferase (ALT)*, também conhecida como *transaminase glutâmico-pirúvica* ou *TGP* e
- 2) *aspartato-aminotransferase (AST)* ou *transaminase oxalo-acética-TGO*, além da
- 3) *gamaglutamil-transferase* ou *gamma-GT (γ -GT)*;

dispepsia (6%); *astenia leve* (4%); *rinite* (3%); *dor abdominal* (3%).

Foi registrada também elevação dos níveis de triglicérides séricos e colesterol total (aumento de 17 e 11% respectivamente, nas taxas basais) o que continua sendo confirmado com registros recentes na literatura atual (124). O uso de lovastatina (hipo-colesterolinêmico, *no Brasil*: *LOVAST*[®], *LOVATON*[®], *MEVACOR*[®], *NEOLIPID*[®], *REDUCOL*[®]) para correção de dislipidemia em paciente em uso de quetiapina desencadeou prolongamento do intervalo *QTc* que remitiu com a retirada da substância (61). Até que se reúnam maiores garantias, tal associação deve ser evitada especialmente porque ambas substâncias são substratos da *CYP 3A4* e a lovastatina tem importante potencial para induzir rabdomiólise. Um outro hipo-colesterolinêmico, o probucol (*No Brasil*: *LESTEROL*[®]), está relacionado entre as substâncias capazes de induzir prolongamento do intervalo *QTc* e também deve ser preterido para contornar eventual dislipidemia observada no uso da quetiapina e de outros antipsicóticos atípicos. Entretanto, um perfil de melhor tolerabilidade metabólica (hiperglicemia e risco de *Diabetes*,

ganho ponderal e dislipidemias) por parte da quetiapina vem se confirmando cada vez mais com relação à olanzapina e à clozapina (13, 45, 207).

Mostra tendência bem menor ao ganho de peso que clozapina e olanzapina e talvez também risperidona.

O ganho de peso nas primeiras semanas dos ensaios iniciais, por exemplo, foi constatado em 23% dos pacientes, mas variando apenas entre 1.7 a 2.3kg, contra 0.1kg no grupo placebo e sem aumentos posteriores nos ensaios abertos com maior duração. Este é um padrão bem inferior ao registrado com a clozapina e olanzapina, e até mesmo com a risperidona, tendendo a igualar-se à ziprasidona (134).

Não se registraram elevações nas concentrações de prolactina nos ensaios clínicos com o uso das faixas de doses terapêuticas de como ocorre com a clozapina. Em pacientes em uso de antipsicóticos típicos, a substituição por quetiapina freqüentemente se acompanha de grande redução na prolactinemia e desaparecimento das eventuais amenorréia secundária e galactorréia femininas e ginecomastia e disfunção erétil masculina (39). Já está comprovado que, a longo prazo, a hiperprolactinemia carrega um risco aumentado de atrofia testicular nos homens e osteoporose e neoplasias mamárias nas mulheres (77, 78, 97, 131, 161). Há vários casos descritos de pacientes em uso de risperidona, olanzapina e outros antipsicóticos típicos e atípicos cujas taxas se normalizaram depois da substituição por quetiapina (07, 99, 103, 108). Só foi constatada hiperprolactinemia em roedores, nos estudos de toxicologia, quando se utilizou doses supraclínicas, constatando-se a longo prazo aumento do risco de neoplasia mamária nestes animais. Embora não haja evidência suficiente da existência de risco semelhante em humanos, de acordo com os estudos *in vitro*, como cerca de 1/3 destes tumores são prolactino-dependentes, torna-se recomendável evitar o uso da quetiapina em mulheres portadoras de neoplasia de mama, embora seja talvez ao lado da clozapina as melhores opções entre todos os antipsicóticos conhecidos.

Foram observadas pequenas quedas, dose-dependentes, nos hormônios da tireóide, particularmente *T₄* e *T₄* livre nas primeiras 2 a 4 semanas, estabilizando-se após, e que se mostraram reversíveis com a interrupção do tratamento. Alterações significativas na concentração de *TSH* ao longo do tempo só ocorreram em 0,4% dos casos, mas pacientes

com risco de desenvolverem hipotireoidismo devem ser clinicamente monitorados.

As anormalidades eletroencefalográficas registrada com a quetiapina foram inferiores às observadas com a clozapina e olanzapina além de outros antipsicóticos típicos. Convulsões foram registradas em apenas 0,8% dos pacientes (0,5% com placebo) nos ensaios clínicos iniciais (163).

Apesar da tolerabilidade extrapiramidal próxima à da clozapina (com uma frequência de acatisia, acinesia, tremor, rigidez em roda-dentada equivalente à do placebo nos ensaios clínicos), não deixou de ter registro na literatura, aliás como todos os demais antipsicóticos típicos e atípicos inclusive a clozapina, de ocorrência de *Síndrome Neuroléptica Maligna* (0,1% dos pacientes dos ensaios iniciais) (02, 22, 83, 93, 173, 178).

A quetiapina não possui efeitos teratogênicos, mutagênicos nem clastogênicos, mas estudos de toxicologia animal (ratos, coelhos) com emprego de altas doses revelaram toxicidade embrio-fetal (retardo na ossificação e pequenas anomalias de partes moles, além de baixo peso) e materna (redução do ganho ponderal gravídico e morte). Isto desaconselharia o uso durante a gravidez ou exigiria considerar, como se faz com outros antipsicóticos, a relação risco/benefício em casos individuais. Mães em fase de amamentação também não devem receber quetiapina porque se desconhecem as concentrações atingidas pela droga no leite materno humano embora esta secreção já tenha sido comprovada em animais.

Com doses supraclínicas (100mg/kg/dia) nos estudos de toxicologia animal, foi relacionada à ocorrência de opacificação do cristalino (cataratas triangulares posteriores), mais frequentemente que o esperado, em cães, embora não em roedores nem em macacos do gênero *Cynomolgus* com doses duas vezes maiores. Também não houve registro significativo em seres humanos tanto em estudos pré, como nos pós-licenciamento, para alguns (05, 176) não havendo necessidade de instituir controle periódico com exames por lâmpada de fenda, como chegou a ser inicialmente a sugerido.

Outros efeitos adversos em que foi excepcionalmente implicada, com evidência muitas vezes imprecisa de sua participação direta, inclui um relato de desencadeamento de quadro maníaco dose-dependente em paciente esquizofrênico (06), queixas de dores musculares difusas (52), um caso de desencadeamento de sintomas tipo “tics” (88), *Síndrome de Meige* (137) e até *Discinesia Tardia* (67, 68).

Há razoável grau de evidência de que a quetiapina, assim como a clozapina

provavelmente pelo fato de ligaram-se muito frouxa e debilmente aos receptores D_2 , poderiam em alguns pacientes, determinar “*psicose de rebote*” depois de resposta inicial satisfatória no tratamento por desenvolvimento de tolerância, quedas abruptas nas concentrações plasmáticas ou com retiradas rápidas da medicação (118, 189). No entanto a relevância clínica de tais achados de quadros de “abstinência” com estes atípicos tem sofrido muito criticismo como já mencionado, havendo a necessidade de maiores estudos de longo prazo que possam confirmar, estimar e identificar eventuais pré-condições que explicassem sua eventual ocorrência.

A recente constatação da implicação da clozapina em casos de miocardite (5 a 96.6 casos/100.000 pacientes com óbito em 2.8 a 32.2/100.000 em diferentes países, com letalidade em torno de 50%) que levou o *FDA* a exigir da *Novartis* em fevereiro de 2002, que incluísse advertência a respeito na bula do *CLOZARIL*[®] nos Estados Unidos, despertou o interesse para a possibilidade de risco semelhante com outros atípicos benzepínicos como olanzapina e quetiapina (150). O fato é que ainda não se dispõe de experiência clínica suficiente com a quetiapina para estimar com segurança a relevância de um risco desta ordem de grandeza (0,0005%).

Interações

Substâncias com ação depressora do sistema nervoso central como narco-analgésicos, anestésicos, hipnóticos, ansiolíticos, antidepressivos sedativos e antipsicóticos de baixa potência, devem ser evitadas em associação com a quetiapina pela potencialização das ações sedativas e hipotensoras. É preciso lembrar adicionalmente que a quetiapina pode reduzir em até 20% o *clearance* do lorazepam (163). A associação com lítio em estudo aberto de pouco mais de 3 semanas com dez pacientes portadores de *Transtorno Bipolar* ($n = 8$), *Esquizofrenia* ($n = 1$) ou *Transtorno Esquizoafetivo* ($n = 1$), revelou-se segura e bem tolerada, acompanhando-se de concentrações inalteradas de ambas as substâncias, muito embora sonolência (90%) e astenia (70%) tenham sido frequentemente relatadas (145).

Indutores enzimáticos potentes como a hidantoína, carbamazepina, oxcarbazepina, barbitúricos e rifampicina podem aumentar o *clearance* da quetiapina em até 5 vezes, obrigando

a ajuste de doses (209). A associação de carbamazepina e quetiapina adicionalmente pode levar a aumento de um dos metabólitos da primeira (*carbamazepina-10,11-epóxido*) (por inibição da *epóxi-hidroxilase* ou da glucuronidação da *carbamazepina-10,11-trans-diol*), que embora um metabólito potencialmente neurotóxico não costuma ser incluído na testagem laboratorial rotineira. Este fenômeno também já foi descrito na associação carbamazepina + valproato e possivelmente na carbamazepina + lamotrigina, podendo provocar agitação e ataxia, sendo preferível nestes casos, por estar livre do efeito, a associação da quetiapina com a oxcarbazepina (50). A tioridazina aumenta em cerca de 60 a 65% por mecanismos não inteiramente elucidados (15, 143, 149, 163). A redução do *clearance* pelos inibidores da isoenzima *CYP 450 3A4* (os antimicóticos cetoconazol, fluconazol, itraconazol, o antibiótico macrolídeo eritromicina e outros) impõe uma equivalente redução nas doses orais de quetiapina (167). Pelo mesmo motivo, a associação com nefazodona, deve ser preterida por outro antidepressivo. A cimetidina (inibidor *CYP 450* inespecífico) não mostra interferência relevante (aumentos de até 20%) nas concentrações de quetiapina que exija ajuste nas doses (181).

O tabagismo, condição prevalente em esquizofrênicos, costuma induzir a atividade da *CYP 1A2* (pelos hidrocarbonetos poliaromáticos e não pela nicotina) reduzindo as concentrações de olanzapina (09) em até 40% nos pacientes masculinos jovens, mas não as de risperidona ou quetiapina, metabolizadas preferencial e respectivamente por *CYP 2D6* e *CYP 3A3/4*. Os dois últimos atípicos devem, portanto, gozar de preferência nestes pacientes tanto por razões de segurança quanto de custo, relevantes quando se considera seu emprego em grande escala.

Além do lítio, já mostrou segurança na associação com ácido valpróico (42), haloperidol e risperidona (143), sertralina (53), fluoxetina e imipramina (um registro de bloqueio de ramo esquerdo com imipramina + quetiapina) (144) e venlafaxina (33). Para esta última há relato de caso de blefaroedema após a administração de venlafaxina a paciente que vinha em uso de quetiapina e mirtazapina, mas resolvido rapidamente com a retirada do novo medicamento (147). Associações com drogas que costumam aumentar o intervalo *QTc* no *ECG*, como medida geral para todos os antipsicóticos típicos e atípicos, como o gastrocinético cisaprida além de outros antipsicóticos como pimozida, tioridazina e droperidol e outros (ver relação completa na seção

da ziprasidona, *cap. XVI*), deve ser evitada, especialmente nos pacientes com cardiopatia prévia, transtornos hidroeletrólíticos (hipocalemia) e/ou doença física grave debilitante (61).

O acréscimo de donepezil à quetiapina foi bem tolerado e capaz de reverter o distúrbio de memória apresentado por paciente esquizofrenica de meia-idade conforme registra a literatura (87).

Superdosagens

Nas superdosagens, parece possuir um perfil diferencial de segurança, sem o registro de grande número de óbitos que possam ser, inequivocamente a ela atribuídos, e relatos de recuperação sem seqüelas em casos de ingestão de doses tão grandes quanto de 3 gramas (142) ou até mesmo de 10 g (82). Um novo relato de óbito por superdosagem foi publicado na edição de dezembro de 2002 do *American Journal of Psychiatry* (47), mas a literatura também registrou recentemente (julho de 2002) o caso de uma pré-adolescente de 11 anos com ingestão de 1300mg (22.2mg/kg) que após letargia apresentou agitação, inadvertidamente tratada com a administração de lorazepam, mas que evoluiu para completa remissão ao final de 16 horas de sonolência, sem maiores intercorrências cardiológicas ou laboratoriais (91).

Não possui antídoto específico e a conduta deve envolver os procedimentos rotineiros protocolares de terapia intensiva para superdosagens por medicamentos psicoativos, como a garantia de desobstrução das vias aéreas superiores (incluindo evitar o uso de manobras ou medicamentos para provocar vômitos pelo risco de aspiração), oxigenação e ventilação mecânica se necessário, promovendo aspiração do conteúdo gástrico por meios de sondagem, com reidratação adequada, além de monitorização constante para correção de anormalidades cardiovasculares. Além de hipotensão severa, já foi observada, em um dos 7 casos não-fatais registrados, a instalação de bloqueio de primeiro grau, havendo relatos de prolongamento do intervalo *QTc* (16, 63).

No Brasil:
SEROQUEL® - (*Biosintética*) **Biosintética**
Assistance 0800-15-1036, (www.biosintetica.com.br) – comp 25, 100 e 200mg, cx c/ 14 (25mg) e 28 (100 e 200mg).

No Exterior:

SEROQUEL® (Astra-Zeneca) (Reino Unido) (Nova Zelândia) (Polônia) (Hungria) – comp 25mg, 100mg, 150mg (Reino Unido), 200mg, 300mg.

Referências Bibliográficas (Dibenzotiazepinas)

01. Adityanjee, Schulz SC. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 13:32-8.
02. al-Waneen R. Neuroleptic malignant syndrome associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000 Oct;45(8):764-5.
03. Alptekin K, Kivircik BB. Quetiapine-induced improvement of tardive dyskinesia in three patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Sep;17(5):263-4.
04. APA on line - Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia. Antipsychotic Medications. http://www.psych.org/clin_res/pg_schizo.cfm
05. Arana GW, Rosenbaum JF. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 255pp.
06. Atmaca M, Kuloglu M, Buyukbayram A, Tezcan E. Quetiapine-associated and dose-related hypomania in a woman with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2002 Sep;17(5):292-3.
07. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Canatan H, Gecici O. Quetiapine is not associated with increase in prolactin secretion in contrast to haloperidol. *Arch Med Res* 2002 Nov-Dec;33(6):562-5.
08. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 May;17(3):115-9.
09. Ayd FJ. *LEXICON OF PSYCHIATRY, NEUROLOGY AND THE NEUROSCIENCES*. 2nd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
10. Bagnall A-M, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
11. Balestrieri M, Vampini C, Bellantuono C. Efficacy and safety of novel antipsychotics: a critical review. *Hum Psychopharmacol* 2000 Oct;15(7):499-512.
12. Barbui C, Danese A, Guatana G, Mapelli L, Miele L, Monzani E, Percudani On Behalf Of The Study Group. Prescribing second-generation antipsychotics and the evolving standard of care in Italy. *Pharmacopsychiatry* 2002 Nov;35(6):239-43.
13. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA. Obesity and Related Metabolic Abnormalities during Antipsychotic Drug Administration: Mechanisms, Management and Research Perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002 Nov;35(6):205-19.
14. Barnard L, Young AH, Pearson J, Geddes J, O'Brien G. A systematic review of the use of atypical antipsychotics in autism. *J Psychopharmacol* 2002 Mar;16(1):93-101.
15. Bazire S. *PSYCHOTROPIC DRUG DIRECTORY*. Mark Allen Publishing, Snow Hill, 2000.
16. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol* 2001 Apr;20(4):215-9.
17. Benatar Haserfaty J, Garcia Perez del Rio J, Roman Tabernero M, Duran Insua F, Ascorve Dominguez A. Malignant neuroleptic syndrome associated with myocardial infarction, acute renal insufficiency and rhabdomyolysis. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1991 Jul-Aug;38(4):261-4.
18. BIAM - BANQUE DE DONNÉES AUTOMATISÉE SUR LES MÉDICAMENTS. Clotiapine. (Disponível em: <http://www.biam2.org/www/Sub2778.html>).
19. Block C, Borendal-Jansson B, Carlsson C. A double-blind crossover comparison between clothiapine and diazepam in the treatment of mental symptoms in chronic alcoholics. *Int J Clin Pharmacol* 1974 Jun;9(4):321-5.
20. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Bousoño M, Arango C. High degree of tolerability for monotherapy with high doses of quetiapine: a case report. *J Clin Psychiatry* 2002 Nov;63(11):1048-9.
21. Bonelli RM, Niederwieser G. Quetiapine in Huntington's disease: a first case report. *J Neurol* 2002 Aug;249(8):1114-5.
22. Bourgeois JA, Babine S, Meyerovich M, Doyle J. A case of neuroleptic malignant syndrome with quetiapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002 Winter;14(1):87.
23. Brambilla P, Barale F, Soares JC. Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 Feb 27; [epub ahead of print].
24. Brown ES, Nejtcek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord* 2002 Dec;4(6):406-11.
25. Brooks JO 3rd. Successful outcome using quetiapine in a case of treatment-resistant schizophrenia with assaultive behavior. *Schizophr Res* 2001 May 30;50(1-2):133-4.
26. Buchan T, Page JD, Gandah P, Slaven JP, Hudson GJ. Clothiapine in the management of schizophrenia. *S Afr Med J* 1977 Feb 19;51(8):237-40.
27. Buckley PF. Broad therapeutic uses of atypical antipsychotic medications. *Biol Psychiatry* 2001 Dec 1;50(11):912-24.
28. Caldas U, Naitzke JC, Zucchi J. Ensaio clínico com um novo derivado das dibenzotiazepinas HF 2159 (etumina). *F Med* 1971; 62(3):385-96.
29. Campbell A, Yeghiayan S, Baldessarini RJ, Neumeyer JL. Selective antidopaminergic effects of S(+)-N-n-propylnoraporphines in limbic versus extrapyramidal sites in rat brain: comparisons with typical and atypical antipsychotic agents. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;103(3):323-9.
30. CANADIAN CLÍNICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA. Appendix II. Algorithm. Stabilization and Stable Phases. *Can J Psychiat* 43, suppl 2 (revised)
31. Carpenter S, Berk M. Clotiapine for acute psychotic illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002304.
32. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002 Jan;159(1):109-15.
33. Chan-Ob T, Kuntawongse N, Boonyanaruthee V. Quetiapine for tic disorder: a case report. *J Med Assoc Thai* 2001 Nov;84(11):1624-8.
34. Chow TW, Mendez MF. Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002 Sep-Oct;17(5):267-72.
35. Citrome L, Krakowski M, Greenberg WM, Andrade E, Volavka J. Antiaggressive effect of quetiapine in a patient with schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2001 Nov;62(11):901.
36. Citrome L, Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults: a review of the current evidence. *Harv Rev Psychiatry* 2002 Sep-Oct;10(5):280-91.
37. Cochrane Collaboration (<http://www.centrecochranebrasil.org/>).

38. Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med* 2000 Jan;30(1):95-105.
39. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:69-82.
40. Cutler AJ, Goldstein JM, Tumas JA. Dosing and switching strategies for quetiapine fumarate. *Clin Ther* 2002 Feb;24(2):209-22.
41. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(7):509-22.
42. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Oct;41(10):1216-23.
43. Denys D, van Megen H, Westenberg H. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2002 Aug;63(8):700-3.
44. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(7):509-22.
45. Domon SE, Cargile CS. Quetiapine-associated hyperglycemia and hypertriglyceridemia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 May;41(5):495-6.
46. Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
47. Fernandes PP, Marciel WA. Death associated with quetiapine overdose. *Am J Psychiatry* 2002 Dec;159(12):2114.
48. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002 Jun;63(6):513-5.
49. Findling RL. Use of quetiapine in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 13:27-31.
50. Fitzgerald BJ, Okos AJ. Elevation of carbamazepine-10,11-epoxide by quetiapine. *Pharmacotherapy* 2002 Nov;22(11):1500-3.
51. Flemenbaum A. Metiapine: the evaluation of the antipsychotic properties of a new neuroleptic. A pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973 Jul;15(7):470-2.
52. Fountoulakis KN, Iacovides A, Kaprinis SG, Kaprinis GS. Diffuse muscle pain with quetiapine. *Br J Psychiatry* 2003 Jan;182:81.
53. Francobandiera G. Quetiapine augmentation of sertraline in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2002 Nov;63(11):1046-7.
54. Frangou S, Lewis M. Atypical antipsychotics in ordinary clinical practice: a pharmaco-epidemiologic survey in a south London service. *Eur Psychiatry* 2000 May;15(3):220-6.
55. Friedman JH. Atypical antipsychotics in the EPS-vulnerable patient. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:39-51.
56. Frota LH. Cinquenta Anos de Medicamentos Antipsicóticos em Psiquiatria. I. Fenotiazinas Alifáticas. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001, 50(3-4):121-141.
57. Frota LH, Bueno JR, Silva Filho JF. Risperidona, Amisulprida, Quetiapina e Ziprasidona: Comentários Finais ao Protocolo do Ministério da Saúde para Antipsicóticos Atípicos de Segunda Geração. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001; 50 (9-10):337-362.
58. Frota LH, Brasil MAA, Alves JMF, Silva Filho JF. Um Protocolo Nacional para a Clozapina: Comentários e Sugestões ao Anexo I da Portaria 286 do Ministério da Saúde. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001; 50 (3-4): 99-119.
59. Frota LH, Brasil MAA, Bueno JR, Alves JMF, Silva Filho JF. Olanzapina: Comentários e Sugestões ao Protocolo Preliminar do Ministério da Saúde. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001; 50 (1-2):23-34.
60. Frota LH, Brasil MAA, Bueno JR, Silva Filho JF. Quetiapina: apoio à adoção e proposta de protocolo para um novo antipsicótico atípico no Sistema Único de Saúde (SUS). *J Brasil Psiquiatria* 2002; 51(5):299-312.
61. Furst BA, Champion KM, Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC. Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin. *Biol Psychiatry* 2002 Feb 1;51(3):264-5.
62. Gabellini AS, Pezzoli A, De Massis P, Casadei G, Grillo A, Sacquegna T. Neuroleptic malignant syndrome in an AIDS patient: clinical and pathological findings. *Ital J Neurol Sci* 1994 Sep;15(6):293-5.
63. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics* 2000 Jan-Feb;41(1):63-5.
64. Gallant DM, Bishop MP, Guerrero-Figueroa R. Metiapine: a new antipsychotic agent. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970 Dec;12(12):794-7.
65. Gallant DM, Bishop MP, Guerrero-Figueroa R. Metiapine: a double-blind evaluation in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1971 Dec;13(12):734-6.
66. Gerlach J. Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria. *Ann Clin Psychiatry* 2002 Mar;14(1):47-57.
67. Ghaemi SN, Ko JY. Quetiapine-related tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2001 Oct;158(10):1737.
68. Ghelber D, Belmaker RH. Tardive dyskinesia with quetiapine. *Am J Psychiatry* 1999 May;156(5):796-7.
69. Gibson JP, Newberne JW. Teratology and reproduction studies with metiapine. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973 Jun;25(2):212-9.
70. Gibson JP, Rohovsky MW, Newberne JW, Larson EJ. Toxicity studies with metiapine. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973 Jun;25(2):220-9.
71. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
72. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001 Nov;158(11):1774-82.
73. Goldstein JM. Pre-clinical pharmacology of new atypical antipsychotics in late stage development. *Expert Opin Invest Drugs* 1995; 4:291-298.
74. Goldstein JM et al. Seroquel: electrophysiological profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 112:293-298.
75. Good KP, Kiss I, Buiteman C, Woodley H, Rui Q, Whitehorn D, Kopala L. Improvement in cognitive functioning in patients with first-episode psychosis during treatment with quetiapine: an interim analysis. *Br J Psychiatry Suppl* 2002 Sep;43:s45-9.
76. Green B. Focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin* 1999;15(3):145-51.
77. Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: Possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull* 22(3):447-454, 1996.
78. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, et al: Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 57(5):485-491, 1995.
79. Hamner M. The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Ann Clin Psychiatry* 2002 Sep;14(3):163-73.
80. Hamner MB, Arana GW. Hyperprolactinemia in antipsychotic-treated patients: guidelines for avoidance and management. *CNS Drugs* 1998;10:209-22.
81. Hamner MB, Deitsch SE, Brodrick PS, Ulmer HG, Lorberbaum JP. Quetiapine treatment in patients with

- posttraumatic stress disorder: an open trial of adjunctive therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2003 Feb;23(1):15-20.
82. Harmon TJ, Benitez JG, Krenzelok EP, Cortes-Belen E. Loss of consciousness from acute quetiapine overdosage. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(6):599-602.
83. Hatch CD, Lund BC, Perry PJ. Failed challenge with quetiapine after neuroleptic malignant syndrome with conventional antipsychotics. *Pharmacotherapy* 2001 Aug;21(8):1003-6.
84. Hayden F. Long-term remission of schizophrenia in an adolescent treated with quetiapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Fall;11(3):289-93.
85. Hilger E, Barnas C, Kasper S. Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003 Jan;4(1):42-4.
86. Hirsch SR, Link CGG, Goldstein JM, et al: ICI 204,636: A new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry* 168(suppl 29):S45-S56, 1996.
87. Howard AK, Thornton AE, Altman S, Honer WG. Donepezil for memory dysfunction in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2002 Sep;16(3):267-70.
88. Huang SC, Lai TJ, Tsai SJ. A case report of quetiapine-related tic-like symptoms. *J Clin Psychiatry* 2002 Dec;63(12):1184-5.
89. Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial pré-frontal cortex: role of 5-HT(1A) receptor agonism. *Brain Res* 2002 Nov 29;956(2):349-57.
90. Jacobsson L, Noren MB, Perris C, Rapp W. A controlled trial of clothiapine and chlorpromazine in acute schizophrenic syndromes. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1974;255:55-70.
91. Juhl GA, Benitez JG, McFarland S. Acute quetiapine overdose in an eleven-year-old girl. *Vet Hum Toxicol* 2002 Jun;44(3):163-4.
92. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Jun;57(6):553-9.
93. Karagianis J, Phillips L, Hogan K, LeDrew K. Re: Neuroleptic malignant syndrome associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2001 May;46(4):370-1.
94. Kasper S, Resinger E. Cognitive effects and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:27-38.
95. Kasper S, Stamenkovic M, Letmaier M, Schreiner D. Atypical antipsychotics in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;17 Suppl 3:S1-10.
96. Kasper S, Tauscher J, Heiden A. Quetiapine: efficacy and tolerability in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Oct;11 Suppl 4:S405-13.
97. Kayath MJ, Lengyel AM, Vieira JG: Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. *Braz J Med Biol Res* 26(9):933-941, 1993.
98. Kelleher JP, Centorrino F, Albert MJ, Baldessarini RJ. Advances in atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia: new formulations and new agents. *CNS Drugs* 2002;16(4):249-61.
99. Keller R, Mongini F. Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinemia. *Neurol Sci* 2002 Dec;23(5):233-5.
100. Kennedy E, Song F, Hunter R, Clarke A, Gilbody S. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
101. Khouzam HR, Battista MA, Byers PE. An overview of trichotillomania and its response to treatment with quetiapine. *Psychiatry* 2002 Fall;65(3):261-70.
102. King DJ, Link CG, Kowalczyk B. A comparison of bd and tid dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1998 May;137(2):139-46.
103. Kingsbury SJ, Castelo C, Abulseoud O. Quetiapine for olanzapine-induced galactorrhoea. *Am J Psychiatry* 2002 Jun;159(6):1061.
104. Koike Y, Takahashi A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38 Suppl 2:8-12.
105. Kramer M, Blackwell B, Roth T, Wray M. Metiapine in acute schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973 Jul;15(7):465-9.
106. Kramer M, Roth T, Goldstein S. A double-blind evaluation of metiapine in hospitalized acute schizophrenics. *Curr Ther Res* 1975; 18: 839-848.
107. Kraus JJ, Avnon MH, Stoleran I. Acute phase of drug withdrawal management by clothiapine (Entumin): a pilot project. *Int J Addict* 1980 Nov;15(8):1191-7.
108. Kunwar AR, Megna JL. Resolution of risperidone-induced hyperprolactinemia with substitution of quetiapine. *Ann Pharmacother* 2003 Feb;37(2):206-8.
109. Leslie DL, Rosenheck RA. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry* 2002 Sep;159(9):1534-40.
110. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpiride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002 Feb;159(2):180-90.
111. Liebrecht KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharm* 2001;11(1):25-32.
112. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:30-8.
113. LUNDBECK INSTITUTE DATABASE Monographs. (Disponível em http://www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropic_s/psychotropics).
114. Lynch J, Morrison J, Graves N, Meddis D, Drummond MF, Hellewell JS. The health economic implications of treatment with quetiapine: an audit of long-term treatment for patients with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2001 Aug;16(5):307-12.
115. Madalena JC. PSICOFARMACOLOGIA CLÍNICA BÁSICA. Fundo Ed Byk Procienc. São Paulo, out 1975, 167pp.
116. Madalena JC, Araujo MB, Maroja PR, Mattos HG. A clotiapina na esquizofrenia crônica. *Hospital (Rio J)* 1969 Dec;76(6):1943-8.
117. Madhusoodanan S, Brenner R, Alcantra A. Clinical experience with quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000 Spring;13(1):28-32.
118. Margolese HC, Chouinard G, Beauclair L, Belanger MC. Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;22(4):347-52.
119. Martins C, Gil AM, Signorini J, Vieira NC, Oliveira LB. Ensaio clínico com a etumina em pacientes hospitalizados. *R Bras Psiqu* 1969; 3(4):221-5.
120. Matsubara S, Meltzer HY. Effect of typical and atypical antipsychotic drugs on 5-HT2 receptor density in rat cerebral cortex. *Life Sci* 1989;45(15):1397-406.
121. McDougale CJ, Epperson CN, Price LH. Obsessive-compulsive symptoms with-neuroleptics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996 Jul;35(7):837-8.
122. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Schizophrenia 1999. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 1).

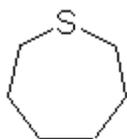
123. Meltzer HY, Fessler RG, Fang VS. Perlapine: relationship between stimulation of prolactin secretion and antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)* 1977 Oct 20;54(2):183-6.
124. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):369-74.
125. Micheli F, Cersosimo MG, Raina G, Gatto E. Quetiapine and essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 2002 Nov-Dec;25(6):303-6.
126. MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Portaria nº 347 de 21 de setembro de 2000. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, Ano CXXXVIII Nº 184-E Brasília - DF, 22/09/00 ISSN 1415-1537.
127. MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Portaria nº 562 de 30 de setembro de 1999. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, Ano CXXXVII Nº 190-E Brasília - DF, 04/10/99 ISSN 1415-1537.
128. Mohr N, Vythilingum B, Emsley RA, Stein DJ. Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Jan;17(1):37-40.
129. Molho ES, Factor SA. Parkinson's disease: the treatment of drug-induced hallucinations and psychosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001 Jul;1(4):320-8.
130. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Di Rosa AE, Zappia M, Basile G, La Spina P, Quattrone A. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002 Sep;23 Suppl 2:S89-90.
131. Mortensen PB. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Community Health* 43(1):43-47, 1989.
132. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther* 2001 Nov;23(11):1839-54.
133. Muller T, Reimer J. Quetiapine improves involuntary movements after cerebellar stroke. *J Neurol* 2002 Sep;249(9):1320-1.
134. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:83-96.
135. Nasrallah HA, Tandon R. Efficacy, safety, and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 13:12-20.
136. Nemeroff CB, Kinkad B, Goldstein J. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 13:5-11.
137. Nishikawa T, Nishioka S. A case of Meige dystonia induced by short-term quetiapine treatment. *Hum Psychopharmacol* 2002 Jun;17(4):197.
138. Oh JD, Bibbiani F, Chase TN. Quetiapine attenuates levodopa-induced motor complications in rodent and primate parkinsonian models. *Exp Neurol* 2002 Oct;177(2):557-64.
139. Pais VM, Ayvazian PJ. Priapism from quetiapine overdose: first report and proposal of mechanism. *Urology* 2001 Sep;58(3):462.
140. Perez Raya MD, Zarzuelo A, Duarte JM, Jimenez J, Navarro C. Chlorpromazine and clothiapine actions at the level of the CNS and vas deferens. *Pharm Acta Helv* 1990;65(8):228-32.
141. Pinelli A, Trivulzio S, Ciapponi PM. Quantitative opioid withdrawal signs in rats: effects exerted by clothiapine administration. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11(4):346-55.
142. Pollak PT, Zbuk K. Quetiapine fumarate overdose: clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions. *Clin Pharmacol Ther* 2000 Jul;68(1):92-7.
143. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Bera R, Yeh C, Arvanitis LA. The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone, or thioridazine. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Apr;22(2):121-30.
144. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Carreon D, Yeh C, Kalali A, Arvanitis LA. Pharmacokinetic Study Group. Effect of fluoxetine and imipramine on the pharmacokinetics and tolerability of the antipsychotic quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Apr;22(2):174-82.
145. Potkin SG, Thyrum PT, Bera R, Carreon D, Alva G, Kalali AH, Yeh C. Open-label study of the effect of combination quetiapine/lithium therapy on lithium pharmacokinetics and tolerability. *Clin Ther* 2002 Nov;24(11):1809-23.
146. Reddy S, Factor SA, Molho ES, Feustel PJ. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002 Jul;17(4):676-81.
147. Reif A, Pfuhlmann B. Venlafaxine and reversible blepharodema. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002 Dec;5(4):413-4.
148. Revicki DA. Cost effectiveness of the newer atypical antipsychotics: a review of the pharmacoeconomic research evidence. *Curr Opin Investig Drugs* 2001 Jan;2(1):110-7.
149. Reznik I, Benatov R, Sirota P. Long-term efficacy and safety of quetiapine in treatment-refractory schizophrenia: a case report. *Int J Psych Clin Prac* 2000;4:77-80.
150. Roesch-Ely D, Van Einsiedel R, Kathofer S, Schwaninger M, Weisbrod M. Myocarditis with quetiapine. *Am J Psychiatry* 2002 Sep;159(9):1607-8.
151. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS & al. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268/3:1403-1410.
152. Ruhe HG, Becker HE, Jessurun P, Marees CH, Heeringa M, Vermeulen HD. Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2001 Oct;104(4):311-3; discussion 313-4.
153. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. CD-Rom, Folium Infobase, Lippincott Williams & Wilkins Co, 1999.
154. Sajatovic M, Brescan DW, Perez DE, DiGiovanni SK, Hattab H, Ray JB, Bingham CR. Quetiapine alone and added to a mood stabilizer for serious mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2001 Sep;62(9):728-32.
155. Sajatovic M, Mullen JA, Sweitzer DE. Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis. *J Clin Psychiatry* 2002 Dec;63(12):1156-63.
156. Sattar SP, Ucci B, Grant K, Bhatia SC, Petty F. Quetiapine therapy for posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 2002 Dec;36(12):1875-8.
157. Savoldi F, Tartara A, Ramponi G. Encephalographic experimental research on the action of 2-chloro-11-(4-methyl)piperazinodibenzo-(b,f)(1,4)-thiazepine (HF2159) on rabbits. *Farmaco [Sci]* 1968 Jul;23(7):703-10.
158. Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr. Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998 Oct 9;33(3):151-5.
159. Schaller JL, Behar D. Quetiapine treatment of adolescent and child tic disorders. Two case reports. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2002 Aug;11(4):196-7.
160. Scharre DW, Chang SL. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002 Apr-Jun;16(2):128-30.
161. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2002 May-Jun;43(3):171-4.
162. Schyve PM, Smithline F, Meltzer HY. Neuroleptic-induced prolactin level elevation and breast cancer: An

- emerging clinical issue. *Arch Gen Psychiatry* 35(11):1291-1301, 1978.
163. SEROQUEL® (quetiapine fumarate - tablets). ASTRAZENCA PHARMACEUTICALS LP. Wilmington, DE, USA, 2001.
164. Shahzad S, Suleman MI, Shahab H, Mazour I, Kaur A, Rudzinskiy P, Lippmann S. Cataract occurrence with antipsychotic drugs. *Psychosomatics* 2002 Sep-Oct;43(5):354-9.
165. Sharma T. Quetiapine--efficacy in different domains. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Oct;11 Suppl 4:S385-90.
166. Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, Sharma RK, Rodriguez RA, Guillen R, Pupo-Guillen M. A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Winter;11(4):415-24.
167. Shelton PS, Barnett FL, Krick SE. Hyperventilation associated with quetiapine. *Ann Pharmacother* 2000 Mar;34(3):335-7.
168. Shintomi K. Effects of psychotropic drugs on methamphetamine-induced behavioral excitation in grouped mice. *Eur J Pharmacol* 1975 Apr;31(2):195-206.
169. Simpson GM, Croll D, Lee JH. An evaluation of metiapine in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1971 Apr;13(4):257-63.
170. Simpson GM, Maher EJ, Herkert E, Lee JH. A controlled comparison of metiapine and chlorpromazine in chronic schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 1973 Oct;13(10):408-15.
171. Sinha JN, Dixit KS, Srimal RC, Bhargava KP. Central muscle relaxant activity of a dozen CNS active agents and a correlation with their psychotropic activity. *Jpn J Pharmacol* 1968 Mar;18(1):48-53.
172. Soares BGO, Fenton M, Chue P. Sulpirida for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
173. Solomons K. Quetiapine and neuroleptic malignant syndrome. *Can J Psychiatry* 2002 Oct;47(8):791.
174. Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimkaew K. Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
175. Srisurapanont M, Maneeton N. Comparison of the efficacy and acceptability of atypical antipsychotic drugs: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Med Assoc Thai* 1999 Apr;82(4):341-6.
176. Stahl S. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 10):31-4.
177. Stanislund C, Taylor D. Tolerability of Atypical Antipsychotics. *Drug Saf* 2000;22:195-214.
178. Stanley AK, Hunter J. Possible neuroleptic malignant syndrome with quetiapine. *Br J Psychiatry* 2000 May;176:497.
179. Steinbook RM, Goldstein BJ, Brauzer B, Jacobson AF, Moreno SS. Metiapine: a double-blind comparison with chlorpromazine in acute schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol* 1975 Oct;15(10):700-4.
180. Stigler KA, Potenza MN, McDougle CJ. Tolerability profile of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2001;3(12):927-42.
181. Strakowski SM, Keck PE Jr, Wong YW, Thyrum PT, Yeh C. The effect of multiple doses of cimetidine on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine in men with selected psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Apr;22(2):201-5.
182. Sussman N. Choosing an atypical antipsychotic. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;17 Suppl 3:S29-33.
183. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:9-26.
184. Tariot PN, Ismail MS. Use of quetiapine in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 13:21-6.
185. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002;16(1):23-45.
186. Tauscher-Wisniewski S, Kapur S, Tauscher J, Jones C, Daskalakis ZJ, Papatheodorou G, Epstein I, Christensen BK, Zipursky RB. Quetiapine: an effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite only transiently high dopamine-2 receptor blockade. *J Clin Psychiatry* 2002 Nov;63(11):992-7.
187. Taylor D, McConnell H, McConnel D, Kerwin R. THE SOUTH LONDON & MAUDSLEY NHS TRUST 2001 PRESCRIBING GUIDELINES. 6th ed., Martin Dunitz, London, 2001.
188. TEXAS MEDICATION ALGORITHM PROJECT PROCEDURE MANUAL. Schizophrenia Module. Physician Manual. Antipsychotic Algorithm. Texas Dept of Mental Health & Mental Retardation, dec 1999.
189. Thurstone CC, Alahi P. A possible case of quetiapine withdrawal syndrome. *J Clin Psychiatry* 2000 Aug;61(8):602-3.
190. Thyrum PT et al. Safety and tolerability of switching from conventional antipsychotic therapy to Seroquel (quetiapine fumarate) followed by abrupt withdrawal from "Seroquel". Presented at the 36th Annual Meeting of the ACNP, Waikoloa, HI, December 1997.
191. Tilden D, Aristides M, Meddis D, Burns T. An economic assessment of quetiapine and haloperidol in patients with schizophrenia only partially responsive to conventional antipsychotics. *Clin Ther* 2002 Oct;24(10):1648-67.
192. Toren P, Samuel E, Weizman R & al: Case study: Emergence of transient compulsive symptoms during treatment with clothiapine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34/11: 1469-1472, 1995.
193. Traldi S. Ensaio clínico com um derivado dibenzotiazepínico de ação neuroléptica: clotiapina. *R Med* 1969; 59(3):407-15.
194. Tune L. The role of antipsychotics in treating delirium. *Curr Psychiatry Rep* 2002 Jun;4(3):209-12.
195. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
196. Uys H, Berk M: A controlled double blind study of zuclopenthixol acetate compared with clothiapine in acute psychosis including mania and exacerbation of chronic psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 6 (suppl. 3): 60 (abst P-7-10), 1996.
197. Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, Miller AL. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 2002 Jan 15;53(3):239-48.
198. Vieta E, Parramon G, Padrell E, Nieto E, Martinez-Aran A, Corbella B, Colom F, Reinares M, Goikolea JM, Torrent C. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002 Oct;4(5):335-40.
199. Voirol P, Robert PA, Meister P, Oros L, Baumann P. Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital. *Pharmacopsychiatry* 1999 Jan;32(1):29-37.
200. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002 Feb;159(2):255-62.
201. Voruganti L, Cortese L, Owyeyumi L, Kotteda V, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2002 Oct 1;57(2-3):201-8.
202. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia (Cochrane

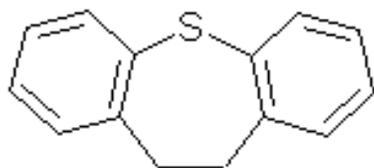
- Review). In: *The Cochrane Library, 1, 2002. Oxford: Update Software.*
203. Weizman R, Weizman A. Use of atypical antipsychotics in mood disorders. *Curr Opin Investig Drugs* 2001 Jul;2(7):940-5.
204. Wetter TC, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002 May;35(3):109-11.
205. WHO 11th ESSENTIAL DRUGS LIST . WHO Drug Information Vol. 13, No. 4, 1999.
206. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2003 Jan 1;59(1):1-6.
207. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct;63(10):856-65.
208. Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR, Saunders CS, Rossotto EH, Erhart SM. Atypical Antipsychotics: A Practical Review. [<http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/journal/public/mh.about.html> 2 (10), 1997. © 1997 Medscape, Inc].
209. Wong YW, Yeh C, Thyrum PT. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Feb;21(1):89-93.
210. Yatham LN. Mood stabilization and the role of antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;17 Suppl 3:S21-7.
211. Zesiewicz TA, Baker MJ, Dunne PB, Hauser RA. Diffuse Lewy Body Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2001 Nov;3(6):507-518.
- 

XIII. Dibenzotiepinas

As dibenzotiepinas são *benzo-heteroepinas dibenzepínicas* que se caracterizam pela presença de um *cicloheptano* central com apenas uma substituição por átomo de enxofre em posição 1, formando a subestrutura tricíclico-heterocíclica *10, 11-diidro-dibenzo(b,f)tiepina*.



TIEPANO



10,11-DIIDRO-DIBENZO[b,f]TIEPINA

Praticamente todo este subgrupo de dibenzepinas foi farmacologicamente desenvolvido pela empresa farmacêutica *Spofa* da República Checa, a partir da peratiepina, embora alguns compostos tenham sido descobertos em outros países, como o Japão.

Introduzidos como novos neurolépticos e submetidos a ensaios preliminares com animais nas décadas de 60 e 70 muitos terminariam sendo aproveitados apenas como agentes agonistas ou antagonistas centrais na pesquisa farmacêutica e de fisiologia geral.

As exceções ficam com

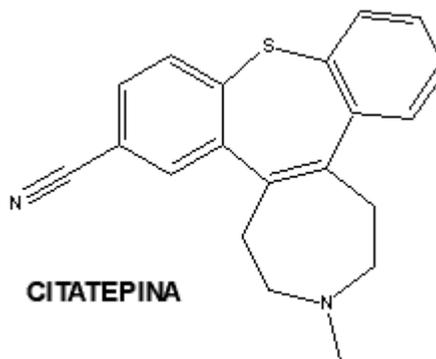
-clorotepina (o mesmo que doclotepina ou octoclotepina como também costuma ser denominada) (CLOTEPIN[®]);

-oxiprotepina (MECLOPIN[®]) (ambas em solução oleosa para uso intramuscular de ação prolongada além da apresentação comprimidos, mas com uso restrito à Checoslováquia e alguns países da antiga União Soviética e, finalmente, como o antipsicótico dibenzotiepínico mais conhecido e já licenciado na Europa e na Ásia, a

-zotepina (LODOPIN[®], Japão; NIPOLEPT[®], Alemanha; ZOLEPTIL[®] França; Reino Unido).

CITATEPINA

(CITALEPINE, CITATEPIN, CITATEPINE)



CITATEPINA

2, 3, 4, 5-tetraidro-3-metil-1H-dibenzo[2, 3: 6, 7]tiepino[4, 5-d]azepina-7-carbonitrila ou: 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-10-tiaz-3-azadibenzo(a,d)heptaleno-7-carbonitrilo ou:

(CGP 14.175 A)

(CAS RN 65509-66-2)

FM: C₂₀H₁₈N₂S

Aqui a grande subestrutura heterocíclica transforma-se de tricíclica, como na maioria dos compostos que temos visto, por uma tetracíclica pelo acréscimo de um outro ciclo-heptano, substituído por nitrogênio (azepano, que acrescido do grupo metila forma o grupo *1-metil-azepano*) ao tiepano central.

Este composto introduzido nos anos 80 mostrou propriedades antidopaminérgicas, anti-histamínicas, antisserotoninérgicas e anti-*alfa*_{1A}-adrenérgicas, comportando-se nos experimentos preliminares com animais como um antipsicótico em potencial (10, 63, 130).

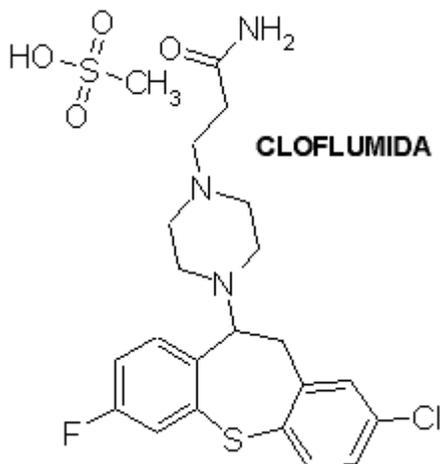
Contudo, escasseiam novas referências na literatura, não havendo notícias de desenvolvimento clínico, desde então.

A patente pertence à *Novartis (Ciba Geigy)*.

Não disponível comercialmente.

CLOFLUMIDA

(CLOFLUMIDE)



1-Piperazinopropanamida, 4-(2-cloro-10,11-diidro-7-fluorodibenzo(b,f)tiepin-10-il)-, monometanosulfonato ou:

(VUFB-15496)

(CAS RN 104821-37-6)

FM: C₂₁-H₂₃-Cl-F-N₃-O-S-C-H₄-O₃-S

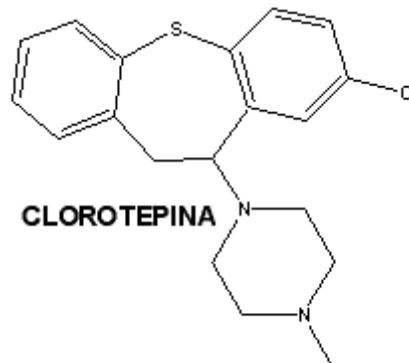
É uma dibenzo-heteroepina introduzida nos anos 80 como a maior parte do numeroso subgrupo das dibenzotiepinas (como também o derivado 10-(4-Metilpiperazino) dibenzo(b,f)tiepina; CAS RN 22012-13-1, não estudado aqui por falta de detalhes técnicos) por psicofarmacologistas de Praga, capital da Tchecoslováquia, na antiga União Soviética, responsáveis por sua síntese (55, 56).

Desde então não houve notícias de eventual desenvolvimento e aproveitamento clínico de nenhum dos dois compostos.

Não disponível comercialmente.

CLOROTEPINA

(CLOTEPIN, CLOTHEPIN, CLOROTEPINE, CLOROTHEPINE, DOCLOTHEPIN, DUOCLOTHEPIN, OCTOCLOTHEPIN, OCTOCLOTHEPINE)



1-(8-Cloro-10,11-diidro-dibenzo(b,f)tiepin-10-il)-4-metilpiperazina ou:

Piperazino, 1-(8-cloro-10,11-

diidro-dibenzo(b,f)tiepin-10-il)-4-metil- ou:

Piperazina, 1-(2-cloro-10,11-diidro-dibenzo(b,f)tiepin-10-il)-4-metil- ou:

4-(8-cloro-10,11-diidro-dibenzo[b, f]tiepin-10-il)-1-metilpiperazina (maleato ou metanosulfonato) ou:

1-(2-Cloro-10,11-diidro-dibenzo(b,f)tiepin-10-il)-4-metilpiperazina ou:

2-Cloro-10-(4-metilpiperazino)-10,11-diidro-dibenzo(b,f)tiepina ou:

8-cloro-1-(4-metilpiperazino)-10,11-diidro-dibenzo (b,f) tiepina ou:

(VUFB 10030)

(CAS RNs 13448-22-1, base; 42505-79-3, monometanosulfonato; 4789-68-8, maleato; 4789-63-3)

FM: C₁₉-H₂₁-Cl-N₂-S

Estruturalmente muito próxima da oxiprotepina, foi inicialmente introduzida no final dos anos 60 na antiga Checoslováquia (09, 66, 69) com ensaios clínicos sendo intensificados na década de 80 (139) e já antes deles, passando a servir de base para a síntese de uma série de novos análogos (octoclotepinas) com troca do enxofre por oxigênio ou até mesmo selênio.

Antagonista D₁ e D₂ com grande afinidade por 5Ht₇ (11, 63, 97, 130). É substância dotada de potentes propriedades neurolépticas (indução de catalepsia e bloqueio dos efeitos da apomorfina) e sedativas lembrando o perfil clínico da perfenazina (71).

Possivelmente com vistas ao desenvolvimento de apresentação contendo somente o isômero ativo, *Liljefors & Bogeso* e outros investigadores -dos laboratórios de pesquisa da firma farmacêutica dinamarquesa *Lundbeck* responsável pelos recentes desenvolvimentos do zuclopentixol (o isômero *Z* do antigo clopexitol) e do escitalopram (isômero ativo do citalopram)- reexaminando recentemente a clorotepina confirmaram que o medicamento é dado pela mistura racêmica de dois enantiômeros (*R*)- e (*S*)-. Ambos são farmacologicamente ativos e com equivalência nas ações de bloqueio *D*₁, *5Ht*₂ e *alfa*₁-adrenérgico, mas o enantiômero (*S*)- é diferencialmente mais ativo em *D*₂ e é o único a mostrar propriedades de inibição da recaptção da noradrenalina. Isto, ao contrário do que os próprios *Liljefors & Bogeso* haviam previsto quando ainda trabalhavam no Departamento de Química Orgânica da Universidade de Lund, Suécia, (62). Eles concluíram então que enquanto a forma enantiomérica (*S*)- se comporta como um antipsicótico típico, o isômero (*R*)- mostra um perfil de antipsicótico atípico (forte bloqueio em *5Ht*₂ e débil em *D*₂) (11). Contudo, ainda não surgiram notícias do aproveitamento deste enantiômero à parte como um novo antipsicótico atípico.

Como aconteceu com os primeiros antipsicóticos com estrutura dibenzepínica ou iminodibenzílica, a clorotepina ou octoclotepina, como também é chamada, foi ensaiada na *Depressão Maior* (“endógena” como se denominava na época) nos anos 70 (77) além da *Esquizofrenia Crônica* (07, 119).

Disponibilizada em forma oral e em apresentação injetável em solução oleosa para uso intramuscular de ação prolongada (19, 73, 84).

Foi implicada em hiperglicemia (105, 110) e em alterações da bioeletrogênese cerebral detectáveis no eletroencefalograma (73, 75).

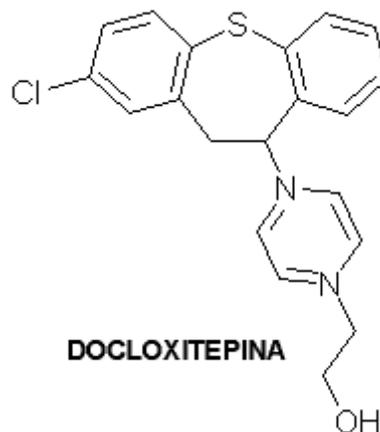
Não disponível no Brasil.

No Exterior:

CLOTEPIN® (*Spofa*) (antiga Checoslováquia) – apresentações oral (comp 0,5 e 1mg) e injetável de ação prolongada.

DOCLOXITEPINA

(DOCLOXYTHEPIN, DOCLOXYTHEPINE)



4-(2-Cloro-10,11-diidrodibenzo(b,f)tiepin-10-il)-1-piperazinoetanol ou:

1-Piperazinoetanol, 4-(2-cloro-10,11-diidrodibenzo(b,f)tiepin-10-il)- ou:

2-cloro-10-/4-(2-hidroxietyl)piperazino/10,11-diidrodibenzo(b,f)tiepina ou:
(VUFB-10032).

(CAS RNs: 56934-18-0; 73201-37-3)

FM: C₂₀-H₂₃-Cl-N₂-O-S

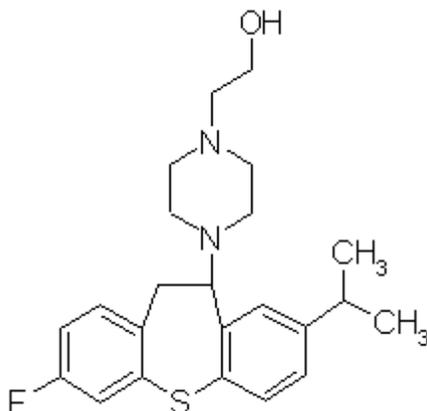
Mais um composto aparentado à oxiprotepina que foi desenvolvido na década de 70 em *Praga*, na antiga Checoslováquia por investigadores da *Scopa* e apresentado como um neuroléptico não-cataleptogênico (22, 36, 40, 93).

Tem muito poucas referências na literatura e não há notícias de seu possível aproveitamento farmacêutico como medicamento antipsicótico.

Não disponível comercialmente.

ISOFLIXITEPINA

(ISOFLIXITHEPIN)



ISOFLIXITEPINA

4-(3-fluoro-8-isopropil-10,11-diidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinoetanol ou:

1-Piperazinoetanol, 4-(3-fluor-10,11-diidro-8-(1-metiletil)dibenzo(b,f)tiepin-10-il)-, (Z)-2-butenodioato (1:2) (sal) ou:

1-Piperazinoetanol, 4-(3-fluor-10,11-diidro-8-(1-metiletil)dibenzo(b,f)tiepin-10-il)-, (Z)-2-butenedioato (sal), hidrato (2:4:1) ou:

(VUFB 10662)

(CAS RN 70931-19-0)

FM: $C_{23}H_{29}F-N_2-O-S_2C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$

Trata-se de um composto originalmente descoberto no Japão na década de 70, mas cujo desenvolvimento foi entregue à empresa farmacêutica *Spofo*, da antiga Checoslováquia (42, 60, 68, 89, 110, 123).

Está equivocadamente registrado como um antidepressivo tricíclico no banco de dados *ChemidPlus* (15), mas na verdade comprovou inibir a ligação do rádioisótopo tritiado da espiperona ($[^3H]$ -espiperona) aos receptores D_2 centrais como qualquer neuroléptico, além de determinar a elevação da prolactina no plasma (83). Não confirmou o bloqueio D_1 nos animais, *in vivo*, embora isto tenha sido antecipado pelos resultados de experimentos *in vitro* (57).

Evidenciou potente antagonismo α_1 -adrenérgico, equivalente à intensidade do bloqueio D_2 , nos experimentos com animais (65, 137) embora seja considerado um neuroléptico não-sedativo ou “*incisivo*” como a pimozida, o haloperidol e o penfluridol (104). Adicionalmente demonstra propriedades anti-histamínicas H_1 , sem ação em H_2 , com uma potência intermediária entre a do clorpromazina e a do haloperidol (100).

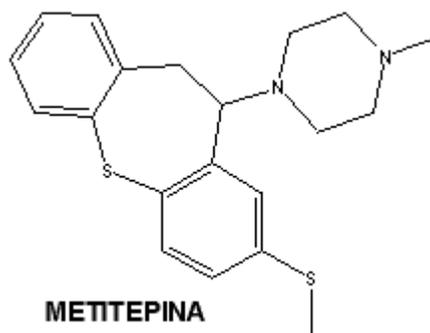
Como outras substâncias com este tipo de conformação, apresenta isomeria com o (-)-enantiômero mostrando propriedades neurolépticas muito mais intensas que a forma -(+) (63).

A mistura racêmica é capaz de desenvolver hipersensibilidade dopaminérgica estriatal como efeito prolongado retardado vários dias, mesmo usando-se uma única dose de 5 ou 10mg/kg, mas um fenômeno equivalente não pode ser constatado para a via túbero-infundibular, responsável pela inibição da secreção de prolactina, o que antecipa para a substância um grande potencial de risco para *Discinesia Tardia* e praticamente condenou seu aproveitamento apenas como um potente bloqueador D_2 central para emprego em experimentos laboratoriais (58, 121, 122).

Não disponível comercialmente.

METITEPINA

(METHIOTHEPIN, METHIOTHEPINE, METITEPINE)



METITEPINA

(+)-1-(10,11-Diidro-8-(metiltio)dibenzo(b,f)tiepin-10-il)-4-metilpiperazina ou:

1-(10,11-Diidro-8-(metiltio)dibenzo(b,f)tiepin-10-il)-4-metilpiperazina ou:

(+)-10-(4-Metilpiperazinil)-8-(metiltio)-10,11-diidro-dibenzo(b,f)tiepina ou:

(+)-8-Metiltio-10-(4-metilpiperazino)-10,11-diidro-dibenzo(b,f)tiepina ou:

8-Metiltio-10-(4-metil-1-piperazinil)-10,11-diidro-dibenzo-(b,f)tiepina ou:

Dibenzo(b,f)tiepina, 10,11-diidro-10-(4-metilpiperazinil)-8-(metiltio)- (+)- ou:

Piperazina, 1-(10,11-diidro-8-(metiltio)dibenzo(b,f)tiepin-10-il)-4-metil-, (+)- ou:

4-(8-metiltio-10.11-diidro-dibenzo[b, f] tiepin-10-il)-1-metilpiperazina (maleato) ou:
1-[10.11-diidro-8-(metiltio)dibenzo [b, f] tiepin-10 il-4-metilpiperazino (maleato).
(CAS RN 20229-30-5)
FM: C₂₀-H₂₄-N₂-S₂

Cadastrado no *ChemidPlus* como agente antipsicótico e antisserotoninérico (15).

É mais um dos compostos da série desenvolvida pela *Spofa* e pelo *Merrell-Dow Research Institute* em *Estrasburgo*, na França (95, 114).

Foi introduzido no final da década de 60 em *Praga*, capital da República Checa como um novo neuroléptico com potentes propriedades antisserotoninéricas de efeitos prolongados (67, 76) com diferente intensidade em cada subtipo de receptor por parte dos estereoisômeros, e agindo especialmente como antagonista dos auto-receptores serotoninérgicos (38).

Entretanto, apesar da ação serotoninérgica, mostra-se capaz de elevar significativamente a prolacina no plasma (59) embora em parte por aumento na liberação de serotonina (bloqueio dos auto-receptores) (13, 44) e não exclusivamente por bloqueio dopaminérgico túbero-infundibular.

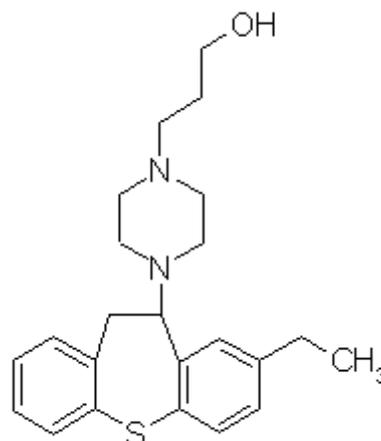
Não obstante este perfil dopamino/serotoninérgico misto (64), central e periférico (124), vem sendo até hoje muito utilizado como um antagonista serotoninérgico não-seletivo em experimentação fisiológica e farmacológica animal (25, 106).

Não alcançou, porém, desenvolvimento como medicamento antipsicótico, provavelmente por conta do perfil predominantemente serotoninérgico com ações periféricas, servindo de base apenas para o desenvolvimento de novos derivados estruturalmente aparentados.

Não disponível comercialmente.

OXIPROTEPINA

(OXYPROTHEPIN, OXYPROTHEPINE)



OXIPROTEPINA

4-(10,11-Diidro-8-(metiltio)dibenzo(b,f)tiepin-10-il)-1-piperazinopropanol ou:

4-(8-metiltio-10.11-diidro-dibenzo[b, f] tiepin-10-il)-1-piperazinopropanol ou:

1-Piperazinopropanol, 4-(10,11-diidro-8-(metiltio)dibenzo(b,f)tiepin-10-il)- ou:

(VUFB-9977, decanoato) (VUFB 9447, enantato)
(CAS RN 29604-16-8).

FM: C₂₂-H₂₈-N₂-O-S₂

DD: 5 a 15 mg VO; 50 a 150 mg/mês IM (dépôt)
(estimativa).

Foi introduzido no início da década de 70 como um neuroléptico de poucos efeitos motores extrapiramidais (21, 49, 61, 70). Foi ensaiado na *Esquizofrenia* em estudos comparativos com a clorpromazina (126) além da clorotepina (79) alcançando desenvolvimento em formulações para uso parenteral de ação prolongada: sob a forma dos ésteres decanoato (20, 46, 109, 140) e enantato (128). Está entre os antipsicóticos deste grupo que se comportaram como antagonistas α_1 -adrenérgicos nos experimentos japoneses com animais (137). Demonstraria na forma decanoato, uma eficácia e tolerabilidade comparáveis às do decanoato de flufenazina, através dos ensaios comparativos duplo-cegos do tipo “cross-over” realizados (05, 24, 45, 63, 74).

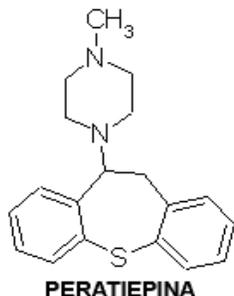
Foi comparada a lítio, haloperidol e clorotepina na *Mania Aguda* (14), ensaiada na *Síndrome Hipercinética* (129) além de, como a clorotepina, experimentada na *Depressão Maior* (“endógena”) (78).

Não disponível no Brasil.

No Exterior:
MECLOPIN® (Scopa) (antiga Checoslováquia) –
mesilato de, comp 5mg; decanoato de, amp
25mg/ml (IM).

PERATIEPINA

(PERATHIEPIN, PERATHIEPINE)



1-(10,11-Diidrodibenzo(b,f)tiepin-10-il)-4-
metilpiperazina ou:
10-(4-Metilpiperazino)-10,11-
diidrodibenzo(b,f)tiepina ou:
Dibenzo(b,f)tiepina, 10,11-diidro-10-(4-
metilpiperazino)- ou:
Piperazina, 1-(10,11-diidrodibenzo(b,f)tiepin-10-
il)-4-metil- ou:
(CAS RN 1526-83-6)
FM: C₁₉-H₂₂-N₂-S

É a dibenzotiepina original a partir da
qual foi introduzida na antiga Checoslováquia e
países soviéticos da Europa oriental, no final da
década de 60, a série de análogos
dibenzotiepínicos com propriedades neurolépticas,
incluindo a metitepina e a oxiprotepina, (91).

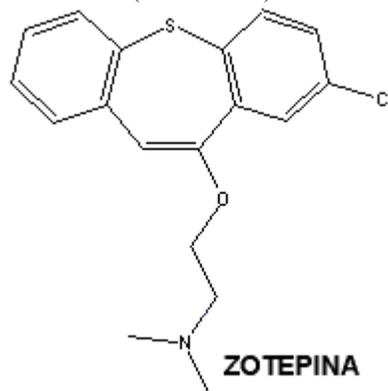
A literatura sobre a peratiepina é muito
escassa, limitando-se a uma série de artigos
checos contendo experimentos pré-clínicos nos
anos sessenta.

Parece ter sido preterida pela
oxiprotepina, não constando ter passado por
experimentação clínica sistemática nem alcançado
licenciamento, apesar das propriedades
neurolépticas.

Não disponível comercialmente.

ZOTEPINA

(ZOTEPINE)



2-((8-Clorodibenzo(b,f)tiepin-10-il)óxi)-N,N-
dimetiletanamina ou:
2-Clor-11-(2-dimetilaminoetóxi)-dibenzo(b,f)-
tiepina [Alemanha] ou:
2-Cloro-11-(2-
(dimetilamino)etóxi)dibenzo(b,f)tiepina
2-Cloro-11-(2-dimetilaminoetóxi)-
dibenzo(b,f)tiepina ou:
2-((8-Clorodibenzo(b,f)tiepin-10-il)óxi)-N,N-
dimetiletilamina ou:
Dibenzo(b,f)tiepina, 2-cloro-11-(2-
(dimetilamino)etóxi)- ou:
Etanamina, 2-((8-clorodibenzo(b,f)tiepin-10-
il)óxi)-N,N-dimetil- ou:
(FR-1314)
(CAS RN 26615-21-4)
FM: C₁₈-H₁₈-Cl-N-O-S
DD: 50 a 450mg (48);
150 a 300mg (88);
50 a 300mg (61); fase aguda: 400mg (28);
manutenção: 50 a 200mg (26).
NT: 13.6 a 84.0 ng/ml (117).

Apesar de ser atualmente incluída por
muitos autores entre os antipsicóticos atípicos (08,
37, 80, 108), a zotepina foi inicialmente
introduzida por pesquisadores japoneses da
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. no fim da
década de 70 como um “novo neuroléptico” de
potencial cataleptogênico intermediário entre o
haloperidol e a tioridazina e equivalente ao da
clorpromazina (118). Todavia, com ação
antisserotonérgica cortical mais intensa que esta
última (103).

Ganhou licenciamento com boa aceitação
no Japão em 1982 e a partir de então, em vários
outros países europeus e asiáticos como Alemanha
(1990), Reino Unido, Taiwan (2000), República
Checa e Eslováquia (2001). No Japão, em

levantamento de 1993 figurava como o quinto antipsicótico mais prescrito (com 18.3% das prescrições), somente abaixo do haloperidol (53.2%), levomepromazina (48.7%), clorpromazina (24.8%) e bromperidol (18.7%) (138). Atualmente encontra-se licenciada em 10 países, mas nos países europeus costuma ser preterida por outros atípicos de segunda geração mais popularizados como olanzapina e risperidona (03).

Sabe-se hoje que se trata de um potente antagonista misto dopamino/serotoninérgico $D_2/5HT_{2A}$ (47) embora com um valor para a *Razão de Meltzer* (razão entre as taxas de ocupação $5HT_{2A}/D_2$) inferior aos da clozapina e tiospirona (108). Mostra afinidades adicionais pelos receptores serotoninérgicos $5HT_6$, $5HT_7$ (63, 97) e $5HT_1$ e dopaminérgicos D_1 (01, 78) e D_4 (98). A afinidade por D_2 é da mesma ordem de grandeza que a demonstrada pela risperidona, ziprasidona e fluspirileno, superior à da olanzapina e sertindol e bem superior à da quetiapina, clozapina e pipamperona (102).

Em roedores o antagonismo $5HT_2$ mostra-se menos potente que o da risperidona, porém superior ao da clozapina (18).

À afinidade pelo subtipo $5HT_1$ no córtex frontal, *striatum* e tronco cerebral foi atribuída sua rápida ação antimaniaca (31, 32, 35). Finalmente, como antipsicótico mais sedativo que o haloperidol (41), mostra-se um potente antagonista α_1 -adrenérgico (ordem de potência: zotepina = risperidona > clozapina) (18, 92), sendo superada na potência antiadrenérgica pela iloperidona (96). Curiosamente, a zotepina é, como bloqueador α_1 , mais potente do que como bloqueador D_2 (102). Suas propriedades antidepressivas foram relacionadas à ação inibidora da recaptção de noradrenalina via ligação com o transportador do neurotransmissor (99, 115).

Seu padrão de efeitos clínicos é muito parecido com o da clorpromazina e tioridazina, com baixa propensão à catalepsia nos animais e aos efeitos extrapiramidais na clínica, diferentemente da quase totalidade das butirofenonas e dos fenotiazínicos piperazínicos (27).

É rápida e quase completamente absorvida por via oral. Tem ampla distribuição, com as concentrações cerebrais, sendo de 20 a 30 vezes maiores que as plasmáticas. Sofre intenso metabolismo hepático, principalmente pela isoenzima *3A4* do complexo enzimático do citocromo *P 450* (assemelhando-se neste aspecto à quetiapina e ziprasidona) (12, 51), com formação

de quatro metabólitos principais (em ordem de importância: *norzotepina*; *3-hidroxizotepina*; *S-óxido* de zotepina e *N-óxido* de zotepina) (104). Apenas pequena proporção é excretada em forma não-modificada na urina (82). No homem, a meia-vida plasmática foi estabelecida inicialmente entre 13 e 16h nos primeiros ensaios farmacocinéticos (120, 125), mas *Tanaka* e colaboradores teriam mais tarde encontrado valores bem superiores (21 +/- 8.9h) (113).

A tentativa de estabelecer faixas de concentrações plasmáticas terapêuticas esbarrou na ausência de correlação com o grau de melhora clínica, descartando para alguns autores a utilidade clínica destas mensurações no caso da zotepina (43, 50) assim como ocorre com outros antipsicóticos. Entretanto os achados de *Tokunaga* e colaboradores sugerem níveis terapêuticos entre 13.6 a 84.0ng/ml (117).

Confirmou-se particularmente eficaz sobre os sintomas negativos esquizofrênicos (06, 26, 90) além dos cognitivos (72) e afetivos secundários (81). Em comparação duplo-cega com tiotixeno provou esta superioridade com melhoras mais acentuadas que o tioxanteno nos itens retardamento motor, desconfiança, maneirismos e sintomas posturais com menos queixas de insônia e boca seca (101). Em ensaio irlandês de 8 semanas (n = 158), randomizado, duplo-cego, comparativo com a clorpromazina (300 ou 600mg) e controlado por placebo, mostrou-se significativamente superior (150 ou 300mg), tanto em eficácia quanto em tolerabilidade, nos esquizofrênicos em reagudização (17).

Em outra comparação randomizada, duplo-cega, com placebo, com 26 semanas e 151 pacientes em grupos paralelos, conduzida pelo mesmo grupo de investigadores, mostrou um risco de recaídas bem menor (8.7% versus 52.8%) (doses de zotepina de 300mg, reduzidas para 150mg se necessário) nos esquizofrênicos crônicos (16).

Todavia, em levantamento comparativo do tratamento de esquizofrênicos com antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, zotepina) conduzido por *Franz e cols.* do *Centro Psiquiátrico da Justus-Liebig University em Giessen*, na Alemanha, a zotepina não foi capaz de alcançar o mesmo nível de resultados em “qualidade de vida” obtidos pela clozapina e pela risperidona (29).

Também mostrou utilidade no *Transtorno Bipolar* e em quadros depressivos, além de certo tipo de esquizofrênicos refratários (sintomatologia catatônica, doença crônica com

sintomas produtivos e pacientes relativamente jovens com pouco tempo ainda de enfermidade) (33, 34). Foi sugerida como medicação coadjuvante a antidepressivos na *Depressão com Sintomas Psicóticos* (135, 136).

Mostrou uma ocorrência surpreendentemente alta de convulsões -(quase 20%) no estudo de *Hori* e colaboradores da *Universidade de Tsukuba* em *Ibaraki*, no Japão-especialmente a partir do segundo mês de tratamento com doses altas, nas associações com outros antipsicóticos fenotiazínicos, pacientes jovens e naqueles com história prévia de traumatismo crâneo-encefálico (39).

Estudos toxicológicos animais revelaram também potencial hepatotoxicidade, especialmente nas doses elevadas, bem como hiperprolactinemia (30). Na clínica, em seres humanos, confirmou a elevação da prolactina no plasma, cuja intensidade parece se correlacionar positivamente com a melhora clínica, pelo menos no sexo masculino (87). Entretanto, não determina variação nas taxas do hormônio do crescimento e do cortisol (126) nem alteração dos parâmetros laboratoriais da função tireoidiana (52). Frequentemente nos ensaios clínicos iniciais elevou, em geral de forma transitória e reversível, as enzimas hepáticas (*Aspartato-amino Transferase* também conhecida como *AST* ou antiga *TGO*; *Alanino-amino Transferase* também conhecida como *ALT* ou antiga *TGP* e *gamma-Glutamil Transferase* ou *gamma-GT* ou ainda, *GGT*) (27), assim como, nos levantamentos especificamente conduzidos por *Wetterling* e colaboradores (1996, 1999, 2001) foi relacionada a notável ganho de peso (3.6kg versus 1.3kg com antipsicóticos típicos) (90, 133) sendo possivelmente um dos atípicos de segunda geração com pior tolerabilidade ponderal superando até mesmo a clozapina (no segundo levantamento de *Wetterling* que não incluiu a olanzapina, foram seguintes os ganhos por antipsicótico: zotepina 4.3kg; clozapina 3.1kg; sulpirida 1.9kg e risperidona 1.5kg) (131, 134). Contudo, na revisão das publicações registradas no *Medline* de 1980 a 1999 conduzida por *Taylor & McAskill* do *Maudsley Hospital* de *Londres*, a zotepina, surpreendentemente, situou-se numa posição intermediária, ao lado da risperidona e sertindol, sendo superada em acréscimo ponderal tanto por clozapina e olanzapina como, até mesmo, pela quetiapina (116).

A associação de zotepina com flufenazina e biperideno já foi responsabilizada pela ocorrência de hipotermia acompanhada de sintomas sugestivos de *Síndrome Neuroléptica Maligna* que cederam com a retirada da

flufenazina e manutenção da zotepina e do antiparkinsoniano (83). A coadministração de diazepam costuma produzir elevações significativas nas concentrações de zotepina, exigindo ajuste de doses (112). A associação com valproato de sódio pode redundar em aumento do risco de ganho ponderal (23) bem como das severas dislipidemias eventualmente relatadas com a zotepina (132). Não demonstrou interação farmacocinética importante com os medicamentos anticolinérgicos biperideno e piroeptina (86) e foi bem tolerada em associação com paroxetina na em ensaio com pacientes com *Depressão com Sintomas Psicóticos* (135). Logo a seguir porém, esta associação esteve implicada na ocorrência de dois casos de trombose em veias profundas (88).

Foi envolvida em interessante versão tardia iatrogênica da *Síndrome de Gilles de la Tourette* em paciente esquizofrênica tratada por muitos anos com diversos antipsicóticos entre os quais zotepina, haloperidol, levomepramazina, além de biperideno e nitrazepam, observando-se a remissão dos sintomas após a suspensão do biperideno e a introdução do clonazepam (54).

Também foi implicada em casos de *alopecia areata* (53).

Embora tenha demonstrado um perfil de efeitos extrapiramidais significativamente melhor que o haloperidol, com baixo potencial para acatisia (48), seu emprego em paciente com *Doença de Parkinson* e sintomas psicóticos iatrogenicamente determinados pelos medicamentos dopaminérgicos acompanhou-se de intensificação da acinesia e rigidez, não fazendo da zotepina a melhor escolha nesta indicação entre os atípicos de segunda geração (02).

Não disponível no Brasil.

No Exterior:

LODOPIN[®] (*Fujisawa*) (*Klinge*) (Japão) (Taiwan) (República Checa) (Eslováquia). MAJORPIN[®]. NIPOLEPT[®] (*Poulenc Rorer*) (*Ebewe*) (Áustria) (Alemanha). SETOUS[®]. ZOLEPTIL[®] (*Knoll*) (França) (Reino Unido) - comp 25, 50 e 100mg. ZOPITE[®].

Referências Bibliográficas (Dibenzotiepinas)

01. Ackenheil M. The biochemical effect profile of zotepine in comparison with other neuroleptics. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1991 Sep;59 Suppl 1:2-9.
02. Arnold G, Trenkwalder C, Schwarz J, Oertel WH. Zotepine reversibly induces akinesia and rigidity in Parkinson's disease patients with resting tremor or drug-induced psychosis. *Mov Disord* 1994 Mar;9(2):238-40.
03. Ashcroft DM, Frischer M, Lockett J, Chapman SR. Variations in prescribing atypical antipsychotic drugs in primary care: cross-sectional study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 Jun;11(4):285-9.
04. Bogeso KP, Liljefors T, Arnt J, & al: Octoclothebin enantiomers. A reinvestigation of their biochemical and pharmacological activity in relation to a new receptor-interaction model for dopamine D2 receptor antagonists. *J Med Chem* 1991; 34: 2023-2030.
05. Balon R, Kabesh Ia, Papezhova G. Comparison between the effectiveness of fluphenazine decanoate and oxyprothepin decanoate in schizophrenia (double-blind crossover study). *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1982;82(1):116-8 (Eng. translation)..
06. Barnas C, Stuppach CH, Miller C, Haring C, Sperner-Unterweger B, Fleischhacker WW. Zotepine in the treatment of schizophrenic patients with prevalingly negative symptoms. A double-blind trial vs. haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 1992 Spring;7(1):23-7.
07. Bastecky J, Kalvach Z, Halkova E, Tosovsky J. High doses of clorotepin in chronic schizophrenia (preliminary report). *Agressologie* 1980;21(A):31-5.
08. Bauer R, Mayr A, Lederer W, Needham PL, Kilpatrick IC, Fleischhacker WW, Marksteiner J. Further evidence that behavioral tests and neuroepitide mRNA and tissue level alterations can differentiate between typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2000 Jul;23(1):46-55.
09. Benesova O. Electrophysiological studies of the effects of octoclothebine in rabbits. *Act Nerv Super (Praha)* 1967 Nov;9(4):425-7.
10. Bischoff S, Vassout A, Delini-Stula A, et al. Interactions of ciprozopaxine, citatepine, eresepine, and maroxepine with central dopamine (DA) receptors: effects on in vivo [3H]spiperone binding, DA metabolism, and behavioral parameters. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19: 306-307.
11. Bogeso KP, Liljefors T, Arnt J, Hyttel J, Pedersen H. Octoclothebin enantiomers. A reinvestigation of their biochemical and pharmacological activity in relation to a new receptor-interaction model for dopamine D-2 receptor antagonists. *J Med Chem* 1991 Jul;34(7):2023-30.
12. Caccia S. New antipsychotic agents for schizophrenia: pharmacokinetics and metabolism update. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Jul;3(7):1073-80.
13. Cerrito F, Raiteri M. Serotonin release is modulated by presynaptic autoreceptors. *Eur J Pharmacol* 1979 Aug 15;57(4):427-30.
14. Ceskova E, Nahunek K, Svestka J, Rodova A. Comparison of the therapeutic effect of lithium and neuroleptic treatment (haloperidol, octoclothebin, oxyprothepin) in mania patients [proceedings]. *Act Nerv Super (Praha)* 1976;18(3):241-2.
15. CHEMIDPLUS DATABASE (disponível em: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
16. Cooper SJ, Butler A, Tweed J, Welch C, Raniwalla J. Zotepine in the prevention of recurrence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Jun;150(3):237-43.
17. Cooper SJ, Tweed J, Raniwalla J, Butler A, Welch C. A placebo-controlled comparison of zotepine versus chlorpromazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Mar;101(3):218-25.
18. Czyrak A, Jaros T, Moryl E, Maj J. Pharmacological effects of zotepine and other antipsychotics on the central 5-HT2 receptors. *Pharmacopsychiatry* 1993 Mar;26(2):53-8.
19. Dlabac A. Basic pharmacology of injection forms of clorotepin (Clotepin Spofa). *Act Nerv Super (Praha)* 1978 Feb;20(1):46-7.
20. Dlabac A, Kazdova E. Long-acting neuroleptics of perathiepin group: VUFB-9977 (oxyprothepin decanoate). *Act Nerv Super (Praha)* 1974 Aug;16(3):166-7.
21. Dlabac A, Metys J, Metysova J. Pharmacological properties of a new potential neuroleptic drug oxyprothepin. IV. Antiadrenergic action and influence on brain monoamines. *Act Nerv Super (Praha)* 1971;13(3):188-9.
22. Dlabac A, Metyslova J, Kazdova E, Metys J. Proceedings: VUFB-10032, a potential psychotropic drug from the group of noncataleptic neuroleptics. *Act Nerv Super (Praha)* 1975;17(4):217.
23. Erfurth A, Kuhn G. Topiramate monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder: effects on mood, weight and serum lipids. *Neuropsychobiology* 2000;42 Suppl 1:50-1.
24. Filip V, Faltus F, Hanakova S, Janeckova E, Raboch J, Dobiasova A, Karen P, Posmurova M. Oxyprothepin decanoate in maintenance therapy of schizophrenia--a double-blind, standardized controlled study. *Cesk Psychiatr* 1985 Feb;81(1):6-14.
25. Fjalland B. Neuroleptic influence on hyperthermia induced by 5-hydroxytryptophan and p-methoxy-amphetamine in MAOI-pretreated rabbits. *Psychopharmacology (Berl)* 1979 May 25;63(2):113-7.
26. Fleischhacker WW, Barnas C, Stuppach C, Unterweger B, Hinterhuber H. Zotepine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1987 Feb;20(1 Spec No):58-60.
27. Fleischhacker WW, Barnas C, Stuppach CH, Unterweger B, Miller C, Hinterhuber H. Zotepine vs. haloperidol in paranoid schizophrenia: a double-blind trial. *Psychopharmacol Bull* 1989;25(1):97-100.
28. Fleischhacker WW, Unterweger B, Barnas C, Stuppach C, Hinterhuber H. Results of an open phase II study with zotepine--a new neuroleptic compound. *Pharmacopsychiatry* 1987 Feb;20(1 Spec No):64-6.
29. Franz M, Lis S, Pluddemann K, Gallhofer B. Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1997 May;170:422-5.
30. Fukuhara K, Emi Y, Furukawa T, Fujii T, Iwanami K, Watanabe N, Tsubura Y. Toxicological and teratological studies of 2-chloro-11-(2-dimethylaminoethoxy)-dibenzo[b,f]thiepine (zotepine), a new neuroleptic drug. *Arzneimittelforschung* 1979;29(10):1600-6.
31. Harada T, Ebara T, Otsuki S. Possible relationship between antimanic effect and activity of zotepine to 5HT1 receptor. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1984;38(4):473-80.
32. Harada T, Otsuki S. Antimanic effect of zotepine. *Clin Ther* 1986;8(4):406-14.
33. Harada T, Otsuki S, Fujiwara Y. Effectiveness of zotepine in therapy-refractory psychoses. An open, multicenter study in eight psychiatric clinics. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1991 Sep;59 Suppl 1:41-4.
34. Harada T, Otsuki S, Sato M, Wake A, Fujiwara Y, Kashihara K, Fukuda K. Effectivity of zotepine in refractory psychoses: possible relationship between zotepine and non-dopamine psychosis. *Pharmacopsychiatry* 1987 Feb;20(1 Spec No):47-51.

35. Harada T, Sato M, Otsuki S. Neuroleptic drugs and 5HT1 receptor: different potencies of various neuroleptic drugs on 5HT1 receptors in discrete regions of the rat brain. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1985;39(4):551-7.
36. Helia O, Paulikova I. The difference in oxyprothepine and dokloxythepine biotransformation in rat liver microsomes. *Pharmazie* 1991 Oct;46(10):750.
37. Herrick-Davis K, Grinde E, Teitler M. Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Oct;295(1):226-32.
38. Hibert M, Middlemiss DN. Stereoselective blockade at the 5-HT autoreceptor and inhibition of radioligand binding to central 5-HT recognition sites by the optical isomers of methiothepin. *Neuropharmacology* 1986 Jan;25(1):1-4.
39. Hori M, Suzuki T, Sasaki M, Shiraishi H, Koizumi J. Convulsive seizures in schizophrenic patients induced by zotepine administration. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992 Mar;46(1):161-7.
40. Humber LG, Sideridis N, Asselin AA, Bruderlein FT, Voith K. Neuroleptics related to butaclamol. An investigation of the effects of chlorine substituents on the aromatic rings. *J Med Chem* 1978 Dec;21(12):1225-31.
41. Hwang TJ, Lin SK, Lin HN. Efficacy and safety of zotepine for the treatment of Taiwanese schizophrenic patients: a double-blind comparison with haloperidol. *J Formos Med Assoc* 2001 Dec;100(12):811-6.
42. Hynek K, Papezova H, David I. The effect of isofloxythepine in EEG. *Act Nerv Super (Praha)* 1989 Dec;31(4):261.
43. Ishida M. Therapeutic and adverse effects of zotepine and their relationships with serum kinetics of the drug. *Yakubutsu Seishin Kodo* 1993 Jun;13(3):97-105.
44. Jacoby JH, Shabshelowitz H, Fernstrom JD, Wurtman RJ. The mechanism by which methiothepin, a putative serotonin receptor antagonist, increases brain 5-hydroxyindole levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1975 Nov;195(2):257-64.
45. Kabes J, Balon R, Papezova H. Maintenance therapy with fluphenazine decanoate and oxyprothepin decanoate in schizophrenic patients. Double-blind cross-over comparative study. *Act Nerv Super (Praha)* 22: 160-162, 1980.
46. Kalvach Z, Halkova E, Bastecky J. Further clinical experience with oxyprothepin-decanoate. *Act Nerv Super (Praha)* 1981 Dec;23(4):271-2.
47. Kanba S, Yagi G, Oguchi E, Nakaki T, Kato R, Richelson E. Neuropharmacology of zotepine, an antimanic drug: a potent blocker of D₂ and 5-HT₂ receptors of human brain. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991 Mar;45(1):133-4.
48. Kasper S, Quiner S, Barnas C, Fabisch H, Haushofer M, Sackel C, Konig P, Lingg A, Platz T, Rittmannsberger H, Stuppach C, Willeit M, Zapotoczky HG. Zotepine in the treatment of acute hospitalized schizophrenic episodes. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 May;16(3):163-8.
49. Kazdova E, Metysova J, Dlabac A. Pharmacological properties of a new potential neuroleptic drug oxyprothepin. II. Influence on behaviour in rats. *Act Nerv Super (Praha)* 1971;13(3):186-7.
50. Kondo T, Otani K, Ishida M, Tanaka O, Kaneko S, Fukushima Y. Adverse effects of zotepine and their relationship to serum concentrations of the drug and prolactin. *Ther Drug Monit* 1994 Apr;16(2):120-4.
51. Kondo T, Tanaka O, Otani K, Mihara K, Tokinaga N, Kaneko S, Chiba K, Ishizaki T. Possible inhibitory effect of diazepam on the metabolism of zotepine, an antipsychotic drug. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 Oct;127(4):311-4.
52. Konig F, Hauger B, Barg T, Wolfersdorf M. Thyroid parameters during therapy with zotepine in delusional depression. Preliminary results. *Neuropsychobiology* 1998;37(2):88-90.
53. Kubota T, Ishikura T, Jibiki I. Three cases of alopecia areata induced by zotepine. *Acta Neurol (Napoli)* 1993 Jun;15(3):200-3.
54. Kuniyoshi M, Inanaga K, Arikawa K, Maeda Y, Nakamura J, Uchimura N. A case of tardive Tourette-like syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992 Mar;46(1):67-70.
55. Lapka R, Franc Z, Smolik S. Disposition of [³H]cloflumide, a new neuroleptic drug, in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1987 Apr-Jun;12(2):103-8.
56. Lapka R, Smolik S, Franc Z. Disposition and pharmacokinetics of the new neuroleptic drug VUFB 15496 (cloflumide) in rats. *Act Nerv Super (Praha).* 1989 Apr;31(1):44-5.
57. Lau YS, Fung YK, Anderson TM. Antagonistic effects of isofloxythepin on dopamine D₁ and D₂ receptors and behaviors in rats. *Gen Pharmacol* 1997 Nov;29(5):729-36.
58. Lau YS, Runice C. Prolonged inhibition of striatal dopamine receptor sites by isofloxythepin. *Eur J Pharmacol* 1985 Oct 8;116(1-2):25-31.
59. Lawson DM, Gala RR. The influence of adrenergic, dopaminergic, cholinergic and serotonergic drugs on plasma prolactin levels in ovariectomized, estrogen-treated rats. *Endocrinology* 1975 Feb;96(2):313-8.
60. Libiger J, Kuba M, Zapletal M, Dostal J. Visual evoked potentials during the treatment with isofloxythepine. *Act Nerv Super (Praha)* 1989 Apr;31(1):34-5.
61. Likovsky Z, Votava Z. Pharmacological properties of a new potential neuroleptic drug oxyprothepin. 3. Electroencephalographic study in rabbits. *Act Nerv Super (Praha)* 1971;13(3):187-8.
62. Liljefors T, Bogeso KP. Conformational analysis and structural comparisons of (1R,3S)-(+)- and (1S,3R)-(-)-tefludazine, (S)-(+)- and (R)-(-)-octoclothepein, and (+)-dexclamol in relation to dopamine receptor antagonism and amine-uptake inhibition. *J Med Chem* 1988 Feb;31(2):306-12.
63. Lundbeck Institute Database. CNS FORUM. MONOGRAPHS (disponivel em www.luinst.org).
64. Masala A, Devilla L, Delitala G, Alagna S, Rovasio PP, Capitanio GL. Action of the serotonergic and dopaminergic antagonist methiothepin maleate on serum prolactin and growth hormone levels in man. *Panminerva Med* 1979 Apr-Jun;21(2):65-8.
65. Matsuo N, Yamada K, Matsumoto S, Domae M, Shirakawa K, Furukawa T. Effects of isofloxythepin enantiomers on prolactin secretion and postdecapitation convulsions in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988 Aug;30(4):1081-3.
66. Melich H. Clotepin. *Cas Lek Cesk* 1971 Apr;110(17):404-5.
67. Metysova J. Pharmacological comparison of a new neuroleptic drug methiothepin with octoclothepein and chlorpromazine. *Act Nerv Super (Praha)* 1968 Oct 3;10(3):332-3.
68. Metysova J. Pharmacological properties of fluorinated tricyclic neuroleptic VUFB-10662. *Act Nerv Super (Praha)* 1978 Dec;20(4):272-3.
69. Metysova J, Mety J. Comparative study on the pharmacological properties of the neuroleptics octoclothepein and chlorpromazine. *Act Nerv Super (Praha)* 1967 Nov;9(4):424-5.
70. Metysova J, Mety J. Pharmacological properties of a new potential neuroleptic drug oxyprothepin. I. The action on the central nervous system in rodents. *Act Nerv Super (Praha)* 1971;13(3):185-6.
71. Metysova J, Mety J, Dlabac A, Kazdova E, Valchar M. Pharmacological properties of a potent neuroleptic drug octoclothepein. *Acta Biol Med Ger* 1980;39(6):723-40.
72. Meyer-Lindenberg A, Gruppe H, Bauer U & al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: Results from a double-blind study. *Pharmacopsychiat* 1997; 30: 35-42.

73. Misurec J, Nahunek K. Dynamics of the EEG changes after a single dose of octoclothepe oleosum, a neuroleptic in a semidepot form. *Act Nerv Super (Praha)* 1975 SEP;17(3):205-6.
74. Misurec J, Nahunek K, Svestka J, Ceskova E. Computerized EEG in the comparison of oxyprothepin and fluphenazine decanoate. *Act Nerv Super (Praha)* 1979 Oct;21(3):140.
75. Misurec J, Nahunek K, Svestka J, Rodova A. EEG changes in the treatment with octoclothepe in very high doses. *Act Nerv Super (Praha)* 1974;16(4):244-5.
76. Monachon MA, Burkard WP, Jalfre M, Haefely W. Blockade of central 5-hydroxytryptamine receptors by methiothepin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1972;274(2):192-7.
77. Nahunek K, Svestka J, Rodova A. Octoclothepe in the treatment of endogenous depressions. *Act Nerv Super (Praha)* 1972;14(2):100.
78. Nahunek K, Svestka J, Rodova A, Ceskova E, Kuliskova O. Proceedings: Experience with oxyprothepin in the treatment of endogenous depression. *Act Nerv Super (Praha)* 1975;17(4):211-2.
79. Nahunek K, Svestka J, Ceskova E, Rysanek R. Clinical comparison of oxyprothepin and clotepe in schizophrenic patients (controlled study). *Act Nerv Super (Praha)* 1979 Oct;21(3):133-5.
80. Needham PL, Atkinson J, Skill MJ, Heal DJ. Zotepine: preclinical tests predict antipsychotic efficacy and an atypical profile. *Psychopharmacol Bull* 1996;32(1):123-8.
81. Needham PL, Skill MJ, Cheatham SC, Heal DJ: Zotepine: Preclinical support for antidepressant activity. *Biol Psychiatry* 1997; 42/1S: 176S.
82. Noda K, Suzuki A, Okui M, Noguchi H, Nishiura M, Nishiura N. Pharmacokinetics and metabolism of 2-chloro-11-(2-dimethylaminoethoxy)-dibenzo[b,f]thiepine (zotepine) in rat, mouse, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1979;29(10):1595-600.
83. Noto T, Hashimoto H, Sugae S, Okamoto K, Nakao J, Kamimura H, Nakajima T. Hypothermia caused by antipsychotic drugs in a schizophrenic patient. *J Clin Psychiatry* 1987 Feb;48(2):77-8.
84. Novotna J, Lisonkova D, Mrna B. Excretion curves after a single injection of Clotepe oleosum. *Act Nerv Super (Praha)* 1978 Dec;20(4):297-8.
85. Ohno M, Yamamoto T, Ueki S: Effect of isofloxythepin, a novel neuroleptic, on hippocampal stimulation-induced wet-dog shaking in the rat. *Jpn J Pharmacol* 1989; 49: 21-26.
86. Otani K, Hirano T, Kondo T, Kaneko S, Fukushima Y, Noda K, Tashiro Y. Biperiden and piroheptine do not affect the serum level of zotepine, a new antipsychotic drug. *Br J Psychiatry* 1990 Jul;157:128-30.
87. Otani K, Kondo T, Kaneko S, Ishida M, Fukushima Y. Correlation between prolactin response and therapeutic effects of zotepine in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1994 Winter;9(4):287-9.
88. Pantel J, Schroder J, Eysenbach K, Mundt C. Two cases of deep vein thrombosis associated with a combined paroxetine and zotepine therapy. *Pharmacopsychiatry* 1997 May;30(3):109-11.
89. Papezova H, David I, Alda M, Soucek R. Isofloxythepine in an open study. *Act Nerv Super (Praha)* 1989 Jun;31(2):121-2.
90. Petit M, Raniwalla J, Tweed J, Leutenegger E, Dollfus S, Kelly F. A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a parallel-group double-blind trial. *Psychopharmacol Bull* 1996;32(1):81-7.
91. Protiva M, Metysova J. Relations between structure and central depressant activity in the series of perathiepin analogs. *Act Nerv Super (Praha)* 1967 Nov;9(4):422-4.
92. Puech AJ, Martin P. Classification of neuroleptics--zotepine. *Pharmacopsychiatry* 1987 Feb;20(1 Spec No):1-3.
93. Queisnerova M, Dlabac A, Roubal Z. Comparison of blood and bile levels of oxyprothepin and docloxythepin in rats. *Act Nerv Super (Praha)* 1979 Oct;21(3):129-30.
94. Remr J. The effect of octoclothepe on sensorimotor coordination of fine movements in chronic schizophrenics. *Act Nerv Super (Praha)* 1972;14(2):90-1.
95. Ricchieri G, Soncrant TT, Holloway H, et al: The effects of methiothepin on local glucose metabolism in the awake rat. *J Neurochemistry* 1986;44(suppl): S168.
96. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000 Nov 24;68(1):29-39.
97. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, Uluer A, Monsma FJ Jr, Shen Y, Meltzer HY, Sibley DR. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Mar;268(3):1403-10.
98. Roth BL, Tandra S, Burgess LH, Sibley DR, Meltzer HY. D4 dopamine receptor binding affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Aug;120(3):365-8.
99. Rowley HL, Kilpatrick IC, Needham PL, Heal DJ. Elevation of extracellular cortical noradrenaline may contribute to the antidepressant activity of zotepine: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. *Neuropharmacology* 1998 Jul;37(7):937-44.
100. Saeiki K, Oishi R, Nishibori M, Itoh Y. Effects of isofloxythepin on central and peripheral histamine systems. *Jpn J Pharmacol* 1989 May;50(1):55-62.
101. Sarai K, Okada M. Comparison of efficacy of zotepine and thiothixene in schizophrenia in a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1987 Feb;20(1 Spec No):38-46.
102. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 Mar;124(1-2):57-73.
103. Shimomura K, Satoh H, Hirai O, Mori J, Tomoi M, Terai T, Katsuki S, Motoyama Y, Ono T. The central anti-serotonin activity of zotepine, a new neuroleptic, in rats. *Jpn J Pharmacol* 1982 Jun;32(3):405-12.
104. Shiraga T, Kaneko H, Iwasaki K, Tozuka Z, Suzuki A, Hata T. Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of zotepine, an antipsychotic drug, in human liver microsomes. *Xenobiotica* 1999 Mar;29(3):217-29.
105. Simane Z, Likovska M. A comparative study on the hyperglycemic effects of chlorpromazine and octoclothepe. *Act Nerv Super (Praha)* 1967 Nov;9(4):428-9.
106. Slassi A. Recent advances in 5-HT1B/1D receptor antagonists and agonists and their potential therapeutic applications. *Curr Top Med Chem* 2002 Jun;2(6):559-74.
107. Starkova L, Mrna B. Treatment of some cases in child psychiatry with incisive neuroleptic drugs. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1989;123:287-91.
108. Sumiyoshi T, Suzuki K, Sakamoto H, Yamaguchi N, Mori H, Shiba K, Yokogawa K. Atypicality of several antipsychotics on the basis of in vivo dopamine-D2 and serotonin-5HT2 receptor occupancy. *Neuropsychopharmacology* 1995 Feb;12(1):57-64.
109. Svestka J, Nahunek K, Ceskova E, Rysanek R. Results of maintenance therapy with oxyprothepin decanoate in schizophrenics: open study. *Act Nerv Super (Praha)* 1979 Oct;21(3):138-9.
110. Svestka J, Nahunek K, Ceskova E, Rysanek R, Balsikova J. Controlled cross-over comparison of isofloxythepin and perphenazine in the treatment of schizophrenic psychoses. *Act Nerv Super (Praha)* 1989 Apr;31(1):32-4.

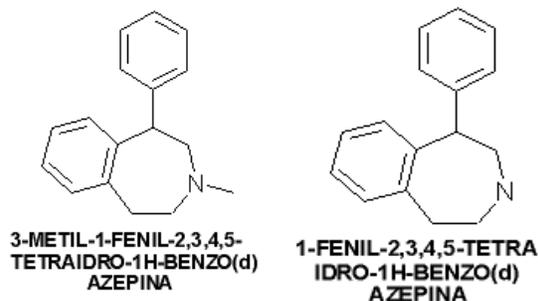
111. Svestka J, Nahunek K, Rodova A, Novoina H. Glucose metabolism and some other biochemical parameters in octoclothepine therapy. *Act Nerv Super (Praha)* 1970;12(3):254-5.
112. Tanaka O. Pharmacokinetics of zotepine and various factors affecting that of zotepine. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 1996 Apr;16(2):49-52.
113. Tanaka O, Kondo T, Otani K, Yasui N, Tokinaga N, Kaneko S. Single oral dose kinetics of zotepine and its relationship to prolactin response and side effects. *Ther Drug Monit* 1998 Feb;20(1):117-9.
114. Taranger MA, Galzin AM, Langer SZ, et al: Methiothepin enhances the potassium-evoked release of [3H]noradrenaline in rat pineal gland. *Naun Schmied Arch Pharmacol* 1987;336:374-380.
115. Tatsumi M, Jansen K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1999 Mar 5;368(2-3):277-83.
116. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain—a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Jun;101(6):416-32.
117. Tokunaga H, Kudo K, Imamura T, Jitsufuchi N, Ohtsuka Y, Ikeda N. Plasma concentrations of antipsychotic drugs in psychiatric inpatients. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1997 Dec;51(6):417-22.
118. Uchida S, Honda F, Otsuka M, Satoh Y, Mori J, Ono T, Hitomi M. Pharmacological study of [2-chloro-11-(2-dimethylaminoethoxy) dibenzo[b,f]thiepine] (zotepine), a new neuroleptic drug. *Arzneimittelforschung* 1979;29(10):1588-94.
119. F. Clinical experience with octoclothepine in chronic mental patients. *Act Nerv Super (Praha)* 1972;14(2):90.
120. Ulrich S, Meyer FP, Bogerts B. A capillary gas-liquid chromatographic method for the assay of the neuroleptic drug zotepine in human serum or plasma. *J Pharm Biomed Anal* 1996; 14/4: 441-449.
121. Valchar M, Krejci I, Kasafirek E, Schuh J, Dlabac A. The use of striatal dopaminergic supersensitivity for the evaluation of drugs with possible antidyskinetic properties. *Pol J Pharmacol Pharm* 1985 May-Jun;37(3):311-5.
122. Valchar M, Metysova J, Chlebounova J, Dlabac A. Induction of dopaminergic supersensitivity after a single dose of the neuroleptic isofloxythepin. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;76(4):381-4.
123. Valchar M, Metysova J, Dlabac A. The effect of a new fluorinated tricyclic neuroleptic drug isofloxythepin on the rat striatal dopamine metabolism. *Act Nerv Super (Praha)* 1979 Oct;21(3):130-1.
124. Varanasi S, Chi J, Stephens RL Jr. Methiothepin attenuates gastric secretion and motility effects of vagal stimulants at the dorsal vagal complex. *Eur J Pharmacol* 2002 Feb 1;436(1-2):67-73.
125. Velagapudi R, Faulkner F, Hinson JL & al. The effect of age on the pharmacokinetics of zotepine and its metabolite norzotepine in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1997; 42/IS: 46S.
126. Vinar O, Taussigova D, Bastecky J, Vinarova E. Controlled comparison of therapeutic effects of oxyprothepin and chlorpromazine in schizophrenic patients [proceedings]. *Act Nerv Super (Praha)* 1976;18(3):212-4.
127. von Bardeleben U, Benkert O, Holsboer F. Clinical and neuroendocrine effects of zotepine—a new neuroleptic drug. *Pharmacopsychiatry* 1987 Feb;20(1 Spec No):28-34.
128. Votava Z, Dlabac A, Kazdova E, Likovsky Z. Pharmacologic effect of protracted neuroleptics, fluphenazine oenanthate and oxyprothepine oenanthate (VUFB 9447). *Psychiatr Neurol Med Psychol Beih* 1975;20-21:187-98.
129. Vyborova L, Nahunek K, Drtilkova I, Balastikova B. Oxyprothepin and clorotepin compared in the hyperkinetic syndrome. *Act Nerv Super (Praha)* 1989 Apr;31(1):45-6.
130. Waldmeier PC, Bischoff S, Bittiger H, Hauser K, Vassout A, Delini-Stula A, Haeusler A., Schenkel L, Storni A. Pharmacological Profiles Of Four New Tetracyclic Dopamine Antagonists, Maroxepine, Citatepine, Eresepine, And Cipazoxapine. *Pharmacopsychiat*. 1986; 19: 316-317.
131. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 2001 Jan;24(1):59-73.
132. Wetterling T. Hyperlipidemia - side-effect of the treatment with an atypical antipsychotic (zotepine)? *Psychiatr Prax* 2002 Nov;29(8):438-40.
133. Wetterling T, Mussigbrodt H. Body weight increase: a side effect of zotepin (Nipolept)? *Nervenarzt* 1996 Mar;67(3):256-61.
134. Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 1999 Aug;19(4):316-21.
135. Wolfersdorf M, Barg T, Konig F, Leibfarth M, Grunewald I. Paroxetine as antidepressant in combined antidepressant-neuroleptic therapy in delusional depression: observation of clinical use. *Pharmacopsychiatry* 1995 Mar;28(2):56-60.
136. Wolfersdorf M, Konig F, Straub R. Pharmacotherapy of delusional depression: experience with combinations of antidepressants with the neuroleptics zotepine and haloperidol. *Neuropsychobiology* 1994;29(4):189-93.
137. Yamada K, Matsuo N, Kumagai M, Nagashima M, Nojima H, Hashizume N, Oguro K, Fukuda T, Furukawa T. Inhibition of post-decapitation convulsions in the rat by dibenzothiepin neuroleptics via alpha 1-adrenoceptor blockade. *Eur J Pharmacol* 1988 Mar 29;148(2):205-12.
138. Yamauchi K, Baba K, Ikegami N, Miyaoka H, Kamijima K. A survey of drug utilization in psychiatric hospitals in Japan: the basic analysis of the current status of prescription patterns. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1998;100(1):51-68.
139. Zapletalek M, Zbytovsky J, Kindernayova H. Clinical and experimental study of oxyprothepine. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove* 1980;23(4):487-90.
140. Zapletalek M, Zbytovsky J, Kindernayova H, Svejkovska J. Oxyprothepin decanoate injections: experience with a long-term treatment of schizophrenic psychoses. *Act Nerv Super (Praha)* 1979 Oct;21(3):138.

XIV. Outras Benzo-Heteroepinas

Reunimos aqui um grupo de compostos fenilbenzazepínicos desenvolvidos pela *Schering* e pela *SmithKline* com diferentes perfis de atividade antagonista ou agonista dopaminérgica central que foram inicialmente introduzidos como potenciais antipsicóticos, mas que acabariam tendo seu desenvolvimento farmacêutica interrompido por diferentes razões. De qualquer forma ainda guardam utilidade na pesquisa e interesse em farmacologia e por esta razão serão brevemente examinados.

São interessantes para mostrar como a perda da estrutura tricíclica das dibenzazepinas e tienobenzodiazepinas se acompanha da redução na capacidade de bloqueio D_2 e, conseqüentemente, da ação antipsicótica na clínica.

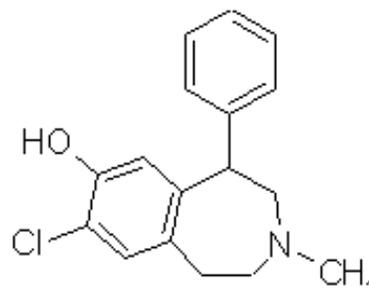
Observe-se que estruturalmente não constituem dibenzepínicos porque o *azepano* ou *metil-azepano* funde-se assimetricamente com apenas um grupo benzeno que, por sua vez, mostra diferentes radicais em cada composto, com o segundo grupo *fenila* em cadeia lateral, formando as estruturas comuns a este subgrupo de compostos *3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo(d)azepina* ou quando se acrescentam outros radicais que não *metila* ao *azepano*, simplesmente *1-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo(d)azepina*.



No início da década de 90 uma nova série de potenciais antipsicóticos *pirido-benzodiazepínicos* foi sintetizada por investigadores do *Instituto de Farmácia da Universidade de Liege*, na Bélgica, mas permanecem ainda nas fases preliminares de desenvolvimento, não se dispondo ainda de dados clínicos (16, 17).

SCH 23390

(SCH-23.390)



SCH 23390

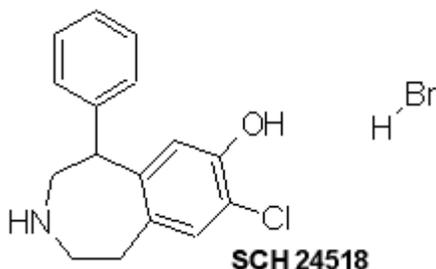
2,3,4,5-Tetraidro-8-cloro-3-metil-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol (R)- ou:
1H-3-Benzazepin-7-ol, 2,3,4,5-tetraidro-8-cloro-3-metil-5-fenil-, (R)- ou:
1H-3-Benzazepin-7-ol, 8-cloro-2,3,4,5-tetraidro-3-metil-5-fenil-, (R)- ou:
(R)-(+)-8-cloro-2,3,4,5-tetraidro-3-metil-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol ou:
8-Cloro-2,3,4,5-tetraidro-3-metil-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol.
(CAS RN 87075-17-0)
FM: C₁₇-H₁₈-Cl-N-O

Foi introduzido no início dos anos 80 como o primeiro antagonista dopaminérgico D_1 seletivo (11) e potencial antipsicótico (12). Figura no *ChemidPlus* (05) como antagonista D_1 e agente antipsicótico com brandas ações em D_2 . Mostrou efeitos tranqüilizantes com inibição da resposta condicionada em animais, interferência na aquisição de memórias, catalepsia dose-dependente (20), elevação do cortisol (08), bloqueio de receptores serotoninérgicos e redução dos efeitos letais da cocaína (28) nos animais de experimentação. Teria equipotente capacidade de bloqueio D_1 e D_3 (7, 18).

Os direitos de comercialização estão em poder da *Schering* norte-americana, mas na década de 90 teve descontinuado seu desenvolvimento como medicamento antipsicótico (22, 24) mantendo-se hoje em uso apenas como um antagonista D_1 seletivo na pesquisa fisiológica e farmacológica (03, 13), inclusive sob forma de radioisótopos em estudos de neurofisiopatologia da *Esquizofrenia* com o uso de neuroimagem (15, 25).

Não disponível comercialmente.

SCH 24518



8-Cloro-2,3,4,5-tetraidro-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol ou:
1H-3-Benzazepin-7-ol, 8-cloro-2,3,4,5-tetraidro-5-fenil-, bromidrato ou:
(Sch-24518) (Skf 83509) (Skf-83509)
(CAS RN 90955-43-4)
FM: C₁₆-H₁₆-Cl-N-O.Br-H

É o derivado desmetilado do antagonista D₁ composto SCH 23380 (v. Cap. XIV. Outras Benzo-Heteroepinas).

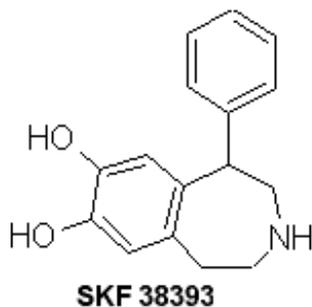
Foi aproveitado mais como marcador biológico destes receptores (09), do que como potencial medicamento, não alcançando experimentação clínica.

Não figura como antipsicótico no banco de dados do Instituto Lundbeck (18) nem no ChemidPlus (05).

Não disponível comercialmente.

SKF 38393

(SK&F 38393, SK&F-38393)



2,3,4,5-Tetraidro-1-fenil-1H-3-benzazepino-7,8-diol ou:
1H-3-Benzazepine-7,8-diol, 2,3,4,5-tetraidro-1-fenil- ou:
(+/-)2, 3, 4, 5-tetraidro-1-fenil-1H-benzazepino-7,8-diol ou:
(CAS RN 67287-49-4)

FM: C₁₆-H₁₇-N-O₂

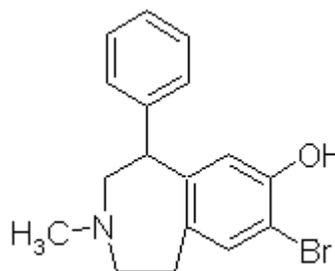
Está classificado no ChemidPlus (05) como um agonista seletivo D₁ (26) usado primariamente apenas em pesquisas (14) embora tenha chegado a iniciar desenvolvimento como um potencial medicamento antiparkinsoniano (18). Possui enantiômeros com diferentes seletividades farmacodinâmicas.

Seus direitos de comercialização pertencem à SmithKline Beecham (USA).

Não disponível comercialmente.

SKF 83566

(SK&F 83566, SK&F-83566)



7-Bromo-8-hidróxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina ou:
8-bromo-2, 3, 4, 5-tetraidro-3-metil-5-fenil-1H-benzazepin-7-ol ou:
1H-3-Benzazepin-7-ol, 8-bromo-2,3,4,5-tetraidro-3-metil-5-fenil-, (R)- ou:
(CAS RN 94344-79-3)
FM: C₁₇-H₁₈-Br-N-O

Está registrado no banco de dados ChemidPlus (05) como antagonista dopaminérgico D₁ embora no registro do Instituto Lundbeck apareça como agonista dopaminérgico pós-sináptico, com o (R)-isômero mostrando potência 200 vezes maior que o (S)-diastereômero. Estruturalmente a única diferença para com o composto SCH 23390 é a troca do átomo de halogênio, de cloro para bromo (21).

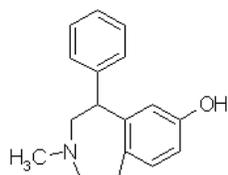
Ambos os compostos mostraram inibir a hipercinesia e estereotipias em roedores (19).

Os direitos pertencem à SmithKline Beecham norte-americana.

Não disponível comercialmente.

SKF 83692

(Pmhtbz, R-SK&F-83692, R-SKF 83692)



SK&F 83692

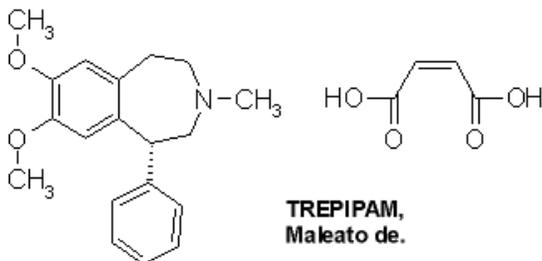
(R)-2,3,4,5-tetraidro-3-metil-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol ou:
1-Fenil-3-metil-8-hidróxi-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina ou:
2,3,4,5-Tetraidro-3-metil-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol ou:
1H-3-benzazepin-7-ol, 2,3,4,5-tetraidro-3-metil-5-fenil- ou:
(CAS RN 99234-87-4)
FM: C₁₇-H₁₉-N-O

Usado em forma de radioisótopo como ligante seletivo de receptores dopaminérgicos centrais (27).

Não disponível comercialmente.

TREPIAM

(TRIMOPAM)



2,3,4,5-Tetraidro-7,8-dimetóxi-3-metil-1-fenil-1H-3-benzazepina ou:
N-Metil-1-fenil-7,8-dimetóxi-2,3,4,5-tetraidro-3-benzazepina ou:
d-7,8-Dimetóxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina ou:
1H-3-Benzazepina, 2,3,4,5-tetraidro-7,8-dimetóxi-3-metil-1-fenil-, (+)- ou:
(+)-2,3,4,5-Tetraidro-7,8-dimetóxi-3-metil-1-fenil-1H-3-benzazepina, maleato (1:1) ou:
(R)-2,3,4,5-Tetraidro-7,8-dimetóxi-3-metil-1-fenil-1H-3-benzazepinium, hidrogénio maleato ou:

1H-3-Benzazepina, 2,3,4,5-tetraidro-7,8-dimetóxi-3-metil-1-fenil-, (+)-, (Z)-2-butenedioato (1:1) ou:
(Sch-12679)

(CAS RN 20012-08-2, base; 39624-66-3, maleato)
FM: C₁₉-H₂₃-N-O₂.C₄-H₄-O₄

Bloqueador dos receptores dopaminérgicos D₁-like (04) com propriedades sedativo-hipnóticas e antipsicóticas desenvolvido pela Schering.

Trata-se de um dos primeiros compostos benzo-heteroepínicos (benzazepina), introduzido ainda no início da década de 70 e logo ensaiado na Esquizofrenia (02, 23) e nos graves transtornos do comportamento da Deficiência Mental severa (01, 06).

Como a clozapina, não induz elevação da prolactina ao contrário de outros antipsicóticos típicos (10) nem mostra efeitos extrapiramidais.

Não disponível comercialmente.

Referências Bibliográficas (Benzo-Heteroepinas Outras)

01. Albert JM, Langlois Y, Gravel L. Pilot study of SCH-12679 in profoundly mentally retarded patients with severe behavior disorders. *Union Med Can.* 1975 Jun;104(6):904-9.
02. Barnett A, Taber RI, Steiner SS. The behavioral pharmacology of Sch 12679. A new psychoactive agent. *Psychopharmacologia.* 1974 May 15;36(4):281-90.
03. Blandini F, Fancellu R, Orzi F, Conti G, Greco R, Tassorelli C, Nappi G. Effects of the intrastriatal administration of selective dopaminergic agonists on Fos expression in the rat brain. *Neurol Sci* 2002 Sep;23 Suppl 2:S57-8.
04. Breese GR, Criswell HE, McQuade RD, et al: Pharmacological evaluation of SCH-12679: evidence for an in vivo antagonism of D1 dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 558-567.
05. CHEMIDPLUS DATABASE (disponível em: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
06. Cooper SF, Elie R, Albert JM, Gravel GB, Langlois Y. Gas-liquid chromatographic method for the measurement of plasma levels of d-7,8-dimethoxy-3-methyl-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1h-3-benzazepine acid maleate (SCH-12679) and its major metabolites in aggressive mental retardates. *J Chromatogr.* 1979 May 1;163(1):47-56.
07. Fukuyama H, Tujimaru S, Egami H & al: The phase-shifting effects of selective D1 antagonist (SCH-23390) on the circadian activity rhythm. *Biol Psychiatry* 1997; 42/1S: 109S-110S.
08. Goiny M, Herrera-Marschitz M, Uvnas-Moberg K, Cekan S, Ungerstedt U. The benzazepine SCH 23390 increases plasma levels of cortisol in the conscious dog. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1986 Jan;332(1):111-2.
09. Halldin C, Stone-Elander S, Farde L, Ehrin E, Fasth KJ, Langstrom B, Sedvall G. Preparation of 11C-labelled SCH 23390 for the in vivo study of dopamine D-1 receptors using

- positron emission tomography. *Int J Rad Appl Instrum [A]*. 1986;37(10):1039-43.
10. Hays SE, Poland RE, Rubin RT. Prolactin releasing potencies of antipsychotic and related nonantipsychotic compounds in female rats: relation to clinical potencies. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980 Aug;214(2):362-7.
 11. Hyttel J. SCH 23390 - the first selective dopamine D-1 antagonist. *Eur J Pharmacol* 1983 Jul 15;91(1):153-4.
 12. Iorio LC, Barnett A, Leitz FH, Houser VP, Korduba CA. SCH 23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interactions on dopaminergic systems. *J Pharmacol Exp Ther* 1983 Aug;226(2):462-8.
 13. Joel D, Doljansky J. Selective Alleviation of Compulsive Lever-Pressing in Rats by D(1), but not D(2), Blockade: Possible Implications for the Involvement of D(1) Receptors in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2003 Jan;28(1):77-85.
 14. Johnson DE, Ochieng J, Evans SL: The growth inhibitory properties of a dopamine agonist (SKF 38393) on MCF-7 cells. *Anticancer Drugs* 1995; 6/3: 471-474.
 15. Karlsson P, Farde L, Halldin C, Sedvall G. PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 May;159(5):761-7.
 16. Liegeois JF, Bruhwyler J, Damas J, Nguyen TP, Chleide EM, Mercier MG, Rogister FA, Delarge JE. New pyridobenzodiazepine derivatives as potential antipsychotics: synthesis and neurochemical study. *J Med Chem* 1993 Jul 23;36(15):2107-14.
 17. Liegeois JF, Eyrolles L, Ellenbroek BA, Lejeune C, Carato P, Bruhwyler J, Geczy J, Damas J, Delarge J. New pyridobenzodiazepine derivatives: modifications of the basic side chain differentially modulate binding to dopamine (D(4.2), D(2L)) and serotonin (5-HT(2A)) receptors. *Med Chem* 2002 Nov 7;45(23):5136-49.
 18. LUNDBECK INSTITUTE DATABASE MONOGRAPH (disponível em: www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropics/).
 19. Meyer ME, Cottrell GA, Van Hartesveldt C, Potter TJ. Effects of dopamine D1 antagonists SCH23390 and SK&F83566 on locomotor activities in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993 Feb;44(2):429-32.
 20. Morelli M, Di Chiara G. Catalepsy induced by SCH 23390 in rats. *Eur J Pharmacol* 1985 Nov 5;117(2):179-85.
 21. O'Boyle KM, Molloy AG, Mashuzano M et al. Structural analogues of SCH 23. 390 as discriminators of dopamine receptor antagonists. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22(3): 599-604.
 22. Ozaki T, Yokotani N, Katsumoto E & al: The difference amongst effects of haloperidol, (-) sulpirida and SCH 23390 on the expression of c-fos and c-jun mRNA induction. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4/3: 365.
 23. Park S, Gershon S, Floyd A. A clinical trial of a benzazepine (SCH 12679) in acute schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1972 Jun;14(6):298-302.
 24. Salmi P, Svensson TH, Ahlenius S. d-Amphetamine-induced abnormal behavior in rat antagonized by SCH 23390 or raclopride. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5/3: 332-333.
 25. Sanci V, Houle S, DaSilva JN. No change in dopamine D1 receptor in vivo binding in rats after sub-chronic haloperidol treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 2002 Jan;80(1):36-41.
 26. Seiler MP, Hagenbach A, Wüthrich HJ, Markstein R: Trans-hexahydroindolo[4, 3-ab]phenanthridines ('benzergolines'): The first structural class of potent and selective D1 receptor agonists lacking a catechol group. *J Med Chem* 1991; 34: 303-307.
 27. Sidhu A, Keabian JW. An iodinated ligand identifying the D-1 dopamine receptor. *Eur J Pharmacol* 1985 Jul 31;113(3):437-40.
 28. Witkin JM, Newman AH, Nowak G, Katz JL. Role of dopamine D1 receptors in the lethal effects of cocaine and a quaternary methiodide analog. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 Oct;267(1):266-74.

XV. Benzisoxazóis

Este grupo de compostos, que têm na risperidona o seu representante mais conhecido, foi originalmente descoberto por *Paul Janssen* e colaboradores na *Janssen Research Foundation*, em *Beerse*, na Bélgica, ainda durante os anos 80, em continuidade ao trabalho de síntese de novos antipsicóticos iniciado em 1958 com o haloperidol (composto *R 1625*), seguido das demais butirofenonas e difenilbutilpiperidinas.

Algumas das últimas substâncias da extensa série de *Janssen*, mais outros compostos “*butyrophenone-like*”

obtidos em outros centros ao redor do mundo, mostrariam acentuadas propriedades antisserotonérgicas centrais com modulação, em grau variado, das propriedades antidopaminérgicas: pipamperona (*R 3345*), piremperona (*R 47.465*), cinuperona (*HR 375*), melperona (*FG 5111*), setoperona (*R 52245*) e outras, como exemplos. Elas chamariam a atenção por induzirem:

- pouca ou nenhuma catalepsia nos animais de experimentação e na clínica,
- efeitos extrapiramidais leves ou inexistentes, além de
- fracas ações antipsicóticas convencionais sobre a sintomatologia aguda esquizofrênica, embora algumas esboçassem ação sobre os sintomas negativos, habitualmente refratários aos bloqueadores dopaminérgicos *D₂-like* estritos.

Alguns destes novos compostos se mostravam tão predominantemente antisserotonérgicos, que nem fariam cogitar seu aproveitamento como medicamentos antipsicóticos, sendo utilizados apenas como marcadores biológicos ou antagonistas de receptores centrais em pesquisa humana e animal como, por exemplo, piremperona ou setoperona.



Paul Janssen



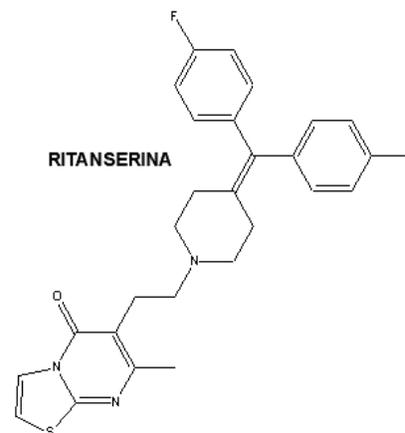
Essas substâncias poderiam, contudo, ser vistas hoje como verdadeiros “elos perdidos” entre os neurolépticos convencionais e os antipsicóticos bloqueadores dopamino/serotonérgicos atualmente disponibilizados, por desencadarem a linha de pesquisas que acabou redundando em novos atípicos como a risperidona, iloperidona ou ziprasidona.

Ficara claro para *Janssen* e sua equipe que se tratava então de buscar novos compostos com bloqueios dopaminérgico e serotonérgico melhor balanceados, de modo a garantir a ação antipsicótica mais ampla (sintomas positivos e negativos), com baixa propensão ao extrapiramidalismo (253, 268).

A busca ganharia novo estímulo quando se pôde constatar em ensaios clínicos que a ritanserina, uma das últimas difenilbutilpiperidinas sintetizadas pelo grupo, que se mostrara um bloqueador *5Ht₂* seletivo sem ação antipsicótica na clínica (cadeias alifáticas com três átomos de carbono seriam necessárias para garantir um perfeito acoplamento aos receptores *D₂*), exercia uma inesperada ação sobre a sintomatologia negativa esquizofrênica. Mais tarde seria confirmado que a ritanserina, além de promover bloqueio *5Ht₂*, era também responsável por inibição da recaptção de dopamina nas áreas corticais frontais, assim melhor explicando suas ações terapêuticas sobre sintomas negativos, cognitivos e afetivos secundários em esquizofrênicos (481).

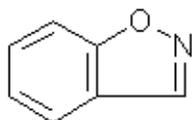
A equipe de *Janssen*, a partir da descoberta dos efeitos da ritanserina, passou a concentrar esforços na busca de uma substância com propriedades de bloqueio *5Ht₂* equivalentes, mas com ação de bloqueio *D₂* com intensidade equivalente à do haloperidol (323, 415, 564). Assim, seria alcançada entre outras, uma série de derivados do benzo(*d*)isoxazol da qual viriam a sobressair como potenciais antipsicóticos atípicos a risperidona (*R 64766*) e a ocaperidona (*R 79598*).

A abaperidona e a iloperidona, os outros dois antipsicóticos benzisoxazólicos aqui



examinados, foram introduzidos posteriormente como produto de esforços de pesquisa independentes, sendo a primeira desenvolvida por investigadores do *Centro de Investigação dos Laboratórios Ferrer* na Espanha e a segunda nos laboratórios da *Hoechst-Marion Roussell*.

Registre-se finalmente que, do ponto de vista estrutural, todos estes quatro antipsicóticos benzisoxazólicos possuem na verdade um grupamento *benzo(d)isoxazol*



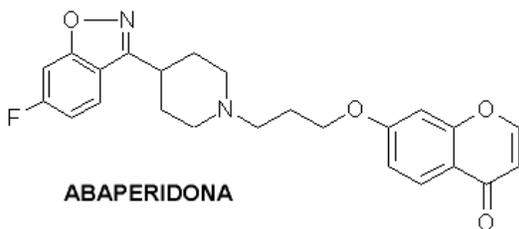
**BENZO(d)
ISOXAZOL**

subestrutura *6-fluoro-benzo(d)isoxazol*.

Outros dois potenciais antipsicóticos, também com estrutura *1,2-benzisoxazólica 3*-substituída e propriedades neurolépticas mais brandas do que haloperidol e clorpromazina (*P1368* e *P1370*), foram introduzidos na década de 80 por autores italianos, mas desde então, seu possível aproveitamento não mereceu novas referências. Por esta razão estão apenas mencionados no quadro *Outros Compostos* no capítulo final deste livro (*Cap XVIII. Outros Antipsicóticos*).

ABAPERIDONA

(*ABAPERIDONE*)



ABAPERIDONA

7-[3-[4-(6-fluoro-1, 2-benzisoxazol-3-il)piperidin-1-il]propóxi]-3-(hidroximetil) cromen- 4-ona, cloridrato ou:

7{3-[4-(6-fluoro-benzo(d)isoxazol-3-il)piperidin-1-il]propóxi}-cromen-4-ona ou:
(*FI 8602*).

(*CAS RN 183849-43-6*)

FM: C₂₄H₂₃F-N₂O₄

Trata-se do composto número 23 de uma série de derivados benzisoxazóis obtida por pesquisadores do *Departamento de Química Médica* do *Centro de Investigações do Grupo Ferrer*, em *Barcelona*, Espanha nos últimos anos da década de 90 (46). O *FI-8602* ou abaperidona mostra propriedades de bloqueio serotoninérgico *5Ht_{2A}* mais intensas que de bloqueio dopaminérgico *D₂*. Nos testes preliminares animais algumas substâncias desta série comportaram-se como potenciais antipsicóticos ao inibirem o comportamento escalador dos animais (“*climbing behavior*”) no caso do *composto 23* (ou abaperidona), sem determinar catalepsia e com menor capacidade de inibição das estereotipias e de elevação da prolactina, um padrão de antipsicótico atípico (45). Em experimentos com animais, ao lado da clozapina, risperidona e haloperidol, a abaperidona foi capaz de reduzir a expressão do *RNA* mensageiro da *proteína 70 do choque térmico* (“*heat shock protein-70*” ou simplesmente “*hsp70*”) induzida pelo alucinatório fenilciclídina (*1-(1-Fenilciclo-hexil)piperidina (PCP)* ou ainda “*peace-pill*” como é conhecida pelos usuários nas ruas), tanto no córtex préfrontal quanto no *striatum*, de modo equivalente à clozapina e diferente da risperidona (só reduz no *striatum*) e do haloperidol (não reduz em nenhuma das duas áreas do cérebro). A *hsp70* é uma proteína que foi implicada na etiologia da *Esquizofrenia* (187).

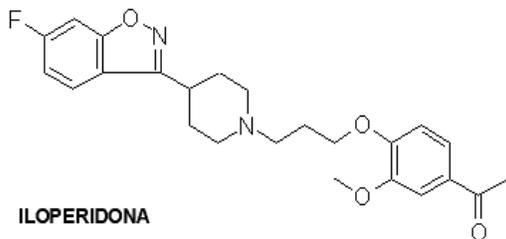
É substância ainda muito nova e encontra-se em fase pré-clínica de desenvolvimento, havendo pouquíssimas informações disponíveis nos bancos de dados especializados e literatura muito escassa. Em alguns *sites* especializados da *Internet* a abaperidona é atualmente mencionada apenas como antipsicótico em desenvolvimento sem maiores detalhes, como na *PROUS SCIENCE* (448).

Sua patente está em poder da empresa espanhola *Laboratorios Ferrer Internacional*, com sede em *Barcelona*.

Não disponível comercialmente.

ILOPERIDONA

(ILOPERIDONE)



ILOPERIDONA

Etanona, 1-(4-(3-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil)propóxi)-3-metóxiifenil)- ou: 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propóxi]-3-metóxiifenil]etanona ou: 4'-(3-(4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino)propóxi)-3'-metóxiacetofenona ou: (Ilo 522)(HP 873)(P 9662) (CAS RN 133454-47-4) FM: C₂₄-H₂₇-F-N₂-O₄ DD: 4 a 24mg (421); 8 a 32mg (251).

Trata-se de um antagonista central misto dopamino/serotoninérgico 5HT_{2A}/D₂ introduzido pela *Hoechst-Marion Roussel* (antes da fusão com a *Rhône-Poulenc* para a criação da atual *Aventis*, que passou a representar os interesses das duas companhias a partir de dezembro de 1998) nos primeiros anos da década de 90 como o composto número 45 de uma série de derivados 3-[[*(arilóxi)alquil*]piperidinil]1,2-benzisoxazólicos (114, 533). Desde então vem sendo desenvolvido como um novo antipsicótico atípico e, como tal, com seletividade límbica (ação preferencial nos neurônios A10, predominantemente mesolímbicos e mesocorticais ao invés dos A9, nigro-estriatais) e na clínica, efeitos ansiolíticos e baixa propensão a extrapiramidalismo (538) além de bons resultados, ao lado da clozapina e da risperidona e contrariamente a antipsicóticos típicos como o haloperidol, na estimulação do comportamento de interação social nos testes animais paradigmáticos de ações terapêuticas na clínica sobre o isolamento, retraimento social e outros sintomas negativos dos esquizofrênicos (114).

Embora tenha iniciado ensaios clínicos de Fase II em 1994 e Fase III na *Esquizofrenia* em 1998, nos Estados Unidos e outros países, inclusive no Brasil, com cerca de 3300 pacientes tratados no final de 2000 e lançamento previsto para 2001, ainda não alcançou licenciamento.

Como parte de amplo ensaio multicêntrico internacional, randomizado e duplo-

cego, comparativo com haloperidol, foi estudada na *Esquizofrenia* em 1998 no *Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro* por *Márcio Versiani* e colaboradores (176).

Desde novembro de 1997 seu desenvolvimento vem sendo conduzido pela *Novartis* em parceria com a empresa norte-americana *Titan Pharmaceuticals, Inc.*, de *São Francisco* na Califórnia da qual em dezembro de 1997 adquiriu os direitos de comercialização. Notícias recentes, de julho de 2002, davam conta de possível lançamento comercial para o ano de 2005, caso sanadas dúvidas recentemente levantadas com relação à segurança cardiovascular (risco de prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma com propensão a arritmias *Torsade de Pointes*, aparentemente na mesma intensidade da ziprasidona e inferior, portanto, ao da tioridazina), após os resultados de um estudo específico recentemente concluído pela *Novartis*. Estima-se que, apesar dos novos medicamentos antipsicóticos, a iloperidona poderia rapidamente alcançar vendas anuais da ordem de 500 milhões de dólares no mercado mundial dos atípicos (552), mas a *Novartis* parece ainda relutante em prosseguir no desenvolvimento da iloperidona, o que certamente implicará novos investimentos para estudos de eficácia controlados e parece ainda, até o momento, não ter tomado decisão a respeito das providências preliminares necessárias junto à *FDA* (553).

Nos ensaios farmacocinéticos mostrou ser bem absorvida por via oral, com picos de concentração em 2 a 3h e lenta eliminação, com ½ vida plasmática de 13,5 a 14h. Não demonstrou sofrer influência da presença de alimentos no estômago em sua absorção, mas a proximidade de refeições contribuía para menor incidência dos efeitos adversos mais comumente constatados: hipotensão ortostática, sonolência e tonteados (486). Mostrou sofrer intenso metabolismo hepático com formação de três metabólitos principais por *hidroxilação*, *redução* e *O-desmetilação*. As isoformas do complexo enzimático hepático do citocromo P 450 envolvidas foram a 3A4 e 2D6 com a participação secundária de 1A2 e 2E1, mas há indícios de importante participação de enzimas citosólicas na formação da *iloperidona-reduzida*, o principal metabólito em humanos e com características farmacodinâmicas semelhantes às da droga-mãe (74, 403, 534). A longa meia-vida estimulou a experimentação com doses únicas diárias, mas foi evidenciado no estudo comparativo com a

ziprasidona cujos resultados não foram ainda publicados, mas mereceram comentários em recente *Conference Call* da *Titan* em julho de 2002 (553) que poderiam relacionar-se a um aumento nos riscos de prolongamento do intervalo *QTcF* (intervalo *QT* corrigido pelo método de *Fridericia*). Há notícias de que esteja em desenvolvimento uma formulação injetável para uso intramuscular de ação prolongada, mas faltam maiores detalhes (275).

Estudos farmacodinâmicos revelaram afinidade moderada adicional pelos receptores serotoninérgicos *5HT₆* e *5HT₇* e afinidade por *D₃* maior que por *D₄* (289). Estudos adicionais comprovaram a mais alta intensidade de bloqueio *alfa₁* e *alfa₂*-adrenérgico entre os atípicos de segunda geração asenapina, melperona, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona e zotepina (473).

Finalmente uma revisão dos estudos farmacodinâmicos disponíveis feito pelos pesquisadores da *Novartis*, *Kalkman* e colaboradores em 2001, definiu o seguinte perfil:

-forte afinidade (concentrações suficientes para saturação menores que 10nM) pelos receptores *alfa₁*-adrenérgicos, *D₃* e *5HT_{2A}*;

-afinidade intermediária (concentrações de 10 até 100nM) por *alfa_{2C}*-adrenérgicos, *D_{2A}* e *D₄*, *5HT_{1A}*, *5HT_{1B}*, *5HT_{2C}* e *5HT₆*;

-fraca afinidade (concentrações acima de 100nM) por *alfa_{2A}*, *alfa_{2B}*, *beta₁* e *beta₂*-adrenérgicos, muscarínicos *M₁* a *M₅*, *H₁*, *D₁*, *D₅*, *CCK_A*, *CCK_B*, *5HT₇* (262, 263). A forte afinidade demonstrada pelos receptores *alfa_{2C}*-adrenérgicos anteciparia utilidade na redução de sintomas cognitivos bem como na dependência a substâncias (159, 262).

Os primeiros resultados de dois grandes estudos Fase III patrocinados pela *Novartis*, foram apresentados durante o último *Congresso do Colégio Europeu de Neuropsicofarmacologia*, realizado em outubro de 2002.

No primeiro estudo (prospectivo, randomizado, duplo-cego, com doses flexíveis e grupos paralelos), envolvendo pacientes esquizofrênicos (n = 552) e esquizoafetivos (n = 48) na Europa (Áustria, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Polônia e Suíça) e em Israel, durante 52 semanas, mostrou que a iloperidona (4 a 16mg/d, média de 12mg) *versus* haloperidol (5 a 20mg/d, média de 13,5mg) equiparou-se à butirofenona na redução dos escores globais da *PANSS* e da *CGI*, durante todo o estudo com uma tolerabilidade extrapiramidal bem melhor:

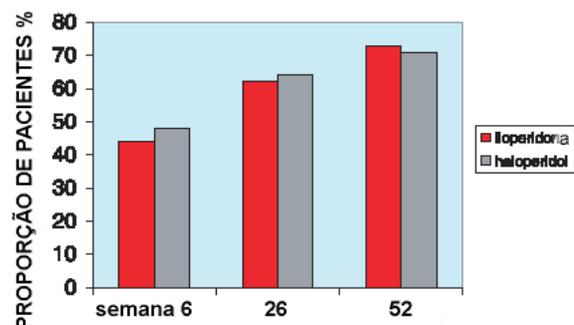
-31% dos pacientes no grupo do haloperidol tiveram efeitos adversos severos (psicose agravada 5%, rigidez 4%, acatisia 3%, tremor 3%) contra 19% no grupo da iloperidona (psicose agravada 5%, ansiedade 3%, agitação 2%);

-46% do grupo do haloperidol requereram o concurso de medicação anticolinérgica paralela contra 12% no grupo da iloperidona.

A insônia ocorreu com a mesma frequência nos dois grupos (29%).

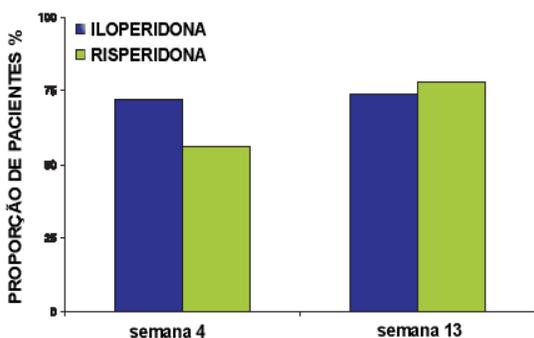
Quanto a tolerabilidade cardiovascular o aumento médio do intervalo *QTcF* foi de 5.5mseg para iloperidona e 2.7mseg para o haloperidol. Não se registraram intervalos acima de 500mseg em nenhum momento deste estudo (159).

ESCORES TOTAIS DA PANSS: PROPORÇÕES DE PACIENTES COM REDUÇÕES DE 20% OU MAIS



No segundo painel apresentado pelos investigadores da *Novartis* neste congresso europeu, foram relacionados os resultados obtidos com o emprego da iloperidona em comparação com a risperidona em pacientes idosos institucionalizados com sintomatologia psicótica e/ou comportamental ligada a quadros demenciais (randomizados, n = 111). Este também foi um estudo internacional multicêntrico (USA, Canadá, França, Alemanha e Israel), prospectivo, randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos e doses flexíveis (iloperidona 0,5 a 6mg/d, dose média de 1.9mg/d *versus* risperidona 0,5 a 4mg/d, dose média de 1.2mg/d). A proporção de pacientes que necessitou de lorazepam alcançou 29% no grupo da iloperidona e 5% no grupo da risperidona. A eficácia foi medida com a aplicação da escala *BEHAVE-AD-FW* (*Alzheimer's Disease Frequency Weighted Severity Scale*) e do inventário *CGI* e as duas substâncias se igualaram neste parâmetro de acordo com estes dois instrumentos.

PACIENTES COM REDUÇÃO DE 25% NOS ESCORES GLOBAIS DA BEHAVE-AD-FW



A tolerabilidade, no geral, foi estatisticamente equivalente, à exceção de sonolência (14% do grupo com risperidona *versus* 1%; cefaléia 12% vs 3%, rigidez 12% vs 9% e sonolência 12% vs 9%), itens nos quais a iloperidona sobressaiu-se. Novamente não foram registrados intervalos QTcF superiores a 500mseg (aumento médio no grupo da iloperidona 0.1mseg vs risperidona 3.4mseg) (151).

Nos ensaios clínicos iniciais teria demonstrado baixa propensão a ganho ponderal, o que estaria de acordo com a virtual ausência de bloqueio histaminérgico constatada nos estudos farmacodinâmicos (251).

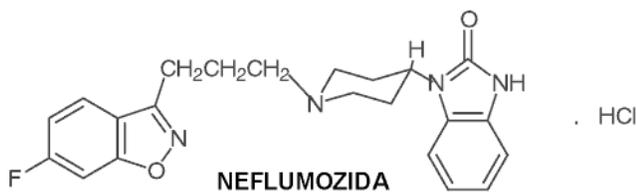
Não disponível comercialmente.

Em desenvolvimento:

ZOMARIL® (Novartis) – comp 4, 8mg.

NEFLUMOZIDA

(NEFLUMOZIDE)



1-[1-[3-(6-fluoro-1, 2-benzisoxazol-3-il) propil]-4-piperidil]-2-benzimidazolinona ou:
(HRP 913) (P 793.913)

Composto introduzido na década de 80 e desenvolvido inicialmente pela Hoechst-Roussel francesa (HRP 913) (592). Estruturalmente como uma 2-benzimidazolinona é aparentado da halopemida, oxiperomida, pimozida e milemperona, mas também pode ser classificado como derivado benzisoxazólico.

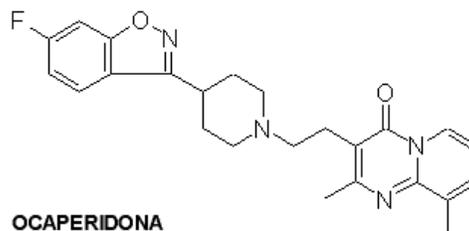
Há escassez de maiores informações técnicas. Não constam publicações de

experimentos laboratoriais ou ensaios clínicos, nem notícias de desenvolvimento recente.

Não disponível comercialmente.

OCAPERIDONA

(OCAPERIDONE)



OCAPERIDONA

4H-Pirido(1,2-a)pirimidin-4-ona, 3-(2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil)etil)-2,9- -dimetil- ou:

3-(2-(4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino)etil)-2,9-dim- etil-4H-pirido(1,2-a)pirimidin-4-ona ou:

(R 79598)

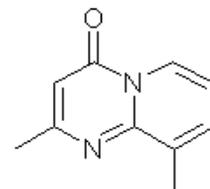
(CAS RN 129029-23-8)

FM: C₂₄-H₂₅-F-N₄-O₂

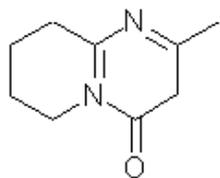
DD: 1 a 5mg (338)

É mais um dos antagonistas centrais mistos 5H_{2A}/D₂ sintetizados por Paul Janssen e sua equipe de pesquisadores da Janssen Research Foundation, em Beerse, na Bélgica, e introduzida no início da década de 90, depois, portanto, da risperidona (374, 425).

Apesar de ser apresentada como um novo antipsicótico com eficácia sobre os sintomas positivos equivalente ao haloperidol e limiar de efeitos extrapiramidais equivalente ao da risperidona, alcançando ensaios clínicos Fase II em 1994, foi logo a seguir descontinuada (338), preterida por não apresentar vantagens sobre esta última. Aliás, estruturalmente, apesar de sintetizada em seqüência à risperidona, guarda importantes diferenças desta com o grupo 2-Metil-6,7,8,9-tetraidro-3H-pirido[1,2a]pirimidin-4-ona sendo substituído por uma subestrutura 2-Dimetil-pirido[1,2a]pirimidin-4-ona na extremidade oposta ao grupo benzisoxazolil.



2,9-Dimetil-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona



**2-Metil-6,7,8,9-tetra
idro-3H-pirido[1,2a]
pirimidin-4-ona**

Como inibidor dos efeitos comportamentais dos agonistas dopaminérgicos (apomorfin, anfetamina e cocaína) em animais, mostrou-se 2 a 8 vezes mais potente que a risperidona e equipotente ao

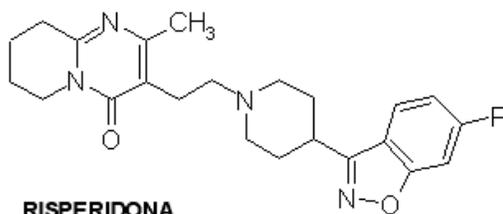
haloperidol, embora com propensão à catalepsia inferior ao haloperidol e equivalente ao congêner benzisoxazólico, embora com atividade $5H_{2A}$ menor (22, 374, 377).

Estudo farmacodinâmico conduzido pelo mesmo grupo de pesquisadores revelaria equipotência com a risperidona no forte bloqueio $5H_{2A}$ apresentado pelas duas substâncias (respectivamente, constantes de dissociação (K_i) de $= 0.14nMol$ para ocaperidona (quanto maior o valor de K_i menor a afinidade) vs $0.12nMol$ para a risperidona), mas bloqueio D_2 mais potente (0.75 vs 3.0), até mesmo superior ao do haloperidol (1.55), e, finalmente, bloqueios adrenérgicos e histaminérgicos mais intensos por parte da ocaperidona ($\alpha_1 = 0,46$ vs $0,81$; $\alpha_2 = 5.4$ vs 7.3 e $H_1 = 1.6$ vs 2.1) (321).

Não disponível comercialmente.

RISPERIDONA

(RISPERIDONE)



RISPERIDONA

4H-Pirido(1,2-a)pirimidin-4-ona, 3-(2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil)etil)-6,7,8,9-tetraidro-2-metil- ou:

4H-Pirido(1,2-a)pirimidin-4-one,3-(2-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)etil)-2-metil- ou:

4H-Pirido(1,2-a)pirimidin-4-ona, 6,7,8,9-tetraidro-3-(2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil)etil)-2-metil- ou:

3-(2-(4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino)etil)-6,7,8,9-tetraidro-2-metil-4H-pirido(1,2-a)pirimidin-4-ona ou:

(R 64766).

(CAS RN 106266-06-2)

FM: $C_{23}H_{27}F-N_4O_2$

DD: 4 a 8mg (474).

Dépôt: 25 a 75mg 2/2 semanas IM (258).

NT: 10 a 120 ng/mL (258); 50 a 150 nMol/L (426).

Introdução

A risperidona foi originalmente obtida nos laboratórios de pesquisa da *Janssen Research Foundation*, em *Beerse*, na Bélgica no final dos anos 80 por *Paul Janssen* e demais colaboradores como extensão do trabalho de síntese dos antipsicóticos butirofenônicos e difenilbutilpiperidínicos iniciado com o haloperidol em 1958 (254).

Com o enorme sucesso de vendas dos novos antipsicóticos de alta potência, a pequena companhia de pesquisa farmacêutica fundada por *Paul Janssen* foi incorporada pela *Johnson & Johnson* em 1961 que criaria a subsidiária norte-americana *Janssen Pharmaceutica Products, L.P* (*Janssen-Cilag* em outros países) e que se tornou, anos mais tarde, responsável pelo desenvolvimento, licenciamento e comercialização da risperidona.

O composto R 67466, ou risperidona foi introduzido como o primeiro antagonista misto dopamino/serotoninérgico balanceado, quase tão intenso em seu bloqueio D_2 quanto o haloperidol, embora com menor indução de catalepsia, antecipando boa eficácia antipsicótica com efeitos extrapiramidais mais brandos (375).

No mesmo ano de 1988 foram iniciados os primeiros ensaios clínicos ainda na própria Bélgica, que viriam confirmar a boa eficácia com superior tolerabilidade neuromotora (379, 478).

Em 1993, em exposição feita durante o *IX Congresso Mundial de Psiquiatria*, realizado no *Rio de Janeiro*, o próprio *John Kane*, o homem responsável pela reabilitação da clozapina na indicação *Esquizofrenia Refratária*, encarregar-se-ia de apresentar o novo atípico aos psiquiatras brasileiros (264).

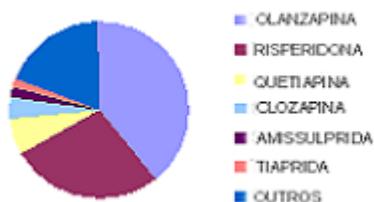
Logo no ano seguinte, a substância seria licenciada e iniciaria comercialização em vários países da Europa. Em 1995, nos Estados Unidos veio a tornar-se o primeiro antipsicótico aprovado pela *FDA* para a *Esquizofrenia Refratária* desde o licenciamento da clozapina, no final de 1989. Com menos de dois anos de mercado e antes do advento da olanzapina, a risperidona já passava a responder por 1/5 das prescrições de antipsicóticos naquele país, continuando a crescer

sua participação nos anos seguintes.

Levantamento do mercado mundial de medicamentos antipsicóticos de 2001, após portanto a introdução da olanzapina, quetiapina, amissulprida e ziprasidona, revelou que a risperidona mantém o segundo lugar em vendas, com um total de 1.8 bilhões de dólares, na mesma ordem de posição que todos os demais medicamentos da classe reunidos (que somavam juntos igual faturamento) afora a clozapina (em terceiro com 1 bilhão) e a olanzapina (líder com 3.1 bilhões de dólares) (245).

Esta posição aliás já era ostentada pela risperidona, no levantamento concluído em setembro de 2000 cobrindo todo o período anterior de 12 meses (v. gráfico).

MERCADO MUNDIAL DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (DOZE MESES ANTERIORES A SETEMBRO 2000)



Fonte: Monthly MIDAS
US, Canada, Alemanha, Itália, França, Espanha, Japão,
Nova Zelândia, Brasil, México, Argentina.

No Brasil, a partir de 21 de setembro de 2000, a risperidona foi incluída, em seguida à clozapina, e antecedendo olanzapina, quetiapina e finalmente, ziprasidona, na *Relação de Medicamentos Excepcionais* para dispensação nos postos do *Sistema Único de Saúde* elaborada pela *Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde* (177, 388).

Embora a risperidona represente, inequivocamente, um considerável avanço em tolerabilidade neuromotora e cognitiva em relação aos antipsicóticos convencionais e já ter demonstrado uma eficácia global na *Esquizofrenia* equivalente a dos demais atípicos (178, 545), antes da confirmação da viabilidade farmacêutica e comercial da apresentação *dépôt* (RISPERDAL[®] CONSTA[™]), que dependendo dos custos pode vir a reverter tal expectativa, era antecipada para ela uma perda gradual de posição no *ranking* de prescrições de atípicos. O motivo das especulações advinha, por um lado, dos anúncios de lançamento da ziprasidona e do aripiprazol e promessas semelhantes para a iloperidona e a perospirona, mas por outro, sobretudo, de um melhor reconhecimento das vantagens em tolerabilidade extrapiramidal e neuroendócrina representadas por atípicos mais recentes,

sobretudo pela quetiapina (90, 120, 143, 150, 174, 191, 276, 303, 398, 483, 537, 546). Um bom perfil de tolerabilidade neuroendócrina revela sua importância quando são consideradas as complicações que a hiperprolactinemia pode acarretar a longo prazo (aumento nos riscos de neoplasias mamárias, transtornos cardiovasculares, osteoporose, atrofia testicular, etc) nos adultos (41, 108, 213), e prejuízos para o adequado desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários em crianças em idade pré-puberal e adolescentes. Já há caso descrito na literatura de galactorréia em adolescente do sexo masculino, por exemplo (209), não sendo difícil considerar as implicações médicas e psicossociais de situações como esta, além do risco de hipogonadismo.

Defender um uso irrestrito ou a primazia nesta faixa etária de antipsicóticos com propensão à hiperprolactinemia como a sulpirida, amissulprida, ou mesmo a risperidona em doses maiores, fica difícil de justificar quando atípicos com menores efeitos neuroendócrinos (quetiapina, ziprasidona, aripiprazol ou mesmo olanzapina) estão disponíveis, dispensando o rígido controle com hemogramas que a clozapina impõe ou as delicadas e problematizantes associações com os agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina) como já proposto (104, 359, 556).

Em artigo recente, sugerimos uma estratificação dos atípicos disponíveis no país, já consagrados em eficácia e segurança e com experiência clínica mundial significativa (excluídos sertindol, remoxiprida, zotepina e outros) em III classes, conforme seu grau de atipicidade (definida como riscos ausentes ou pequenos de hiperprolactinemia e extrapiramidalismo; eficácia sobre sintomas negativos, cognitivos e afetivos secundários; eficácia na *Esquizofrenia Refratária*):

-Classe I: clozapina;

-Classe II: olanzapina, quetiapina, ziprasidona;

-Classe III: amissulprida e risperidona (178).

Tudo indica que aripiprazol e iloperidona vieram ampliar a *Classe II*, podendo ser acrescentada uma adicional *Classe IV*, formada pelos antipsicóticos convencionais com alguma atipicidade (a provocação de catalepsia nos animais exigindo doses superiores às terapêuticas) também denominados na literatura de "*somewhat atypical antipsychotic drugs*", na qual seriam incluídas a tioridazina (talvez também clorpromazina), sulpirida, tiaprida, loxapina, clotiapina, flupentixol, melperona e vários outros.

Entretanto, o fato é que a risperidona

continua abrindo novos caminhos, especialmente quando se considera a impressionante experiência clínica que já pode ostentar, bem como a razoável tolerabilidade metabólica, atualmente melhor valorizada (menor risco de hiperglicemia, dislipidemias e ganho ponderal do que pelo menos clozapina e olanzapina) (81, 129, 195, 294, 295, 325, 326, 381, 408, 507, 515, 544, 551, 588). Adicionalmente, a julgar pela lenta incorporação de novos padrões de prescrição por parte dos especialistas em nível mundial, independentemente de razões ligadas tão somente a custos, prevê-se ainda um considerável potencial de crescimento para o novo mercado dos antipsicóticos atípicos (24, 110, 302, 489, 580) especialmente considerando o uso “*off the label*” cada vez mais freqüente (indicações não-formalmente licenciadas) pela boa tolerabilidade extrapiramidal e pelas ações terapêuticas mais amplas, que não pára de crescer para os novos antipsicóticos (68, 201).

Uma das áreas ainda praticamente inexploradas pelos novos medicamentos seria o das apresentações em forma de preparados de depósito para uso intramuscular com ação prolongada (*dépôt*), recurso de valor inestimável para uma boa parcela de esquizofrênicos com “*insight*” limitado da doença, e conseqüente baixa adesão e regularidade no tratamento.

Em 1999 foram iniciados na Europa, ensaios clínicos de Fase III com formulação parenteral de ação prolongada com risperidona. Os resultados de um estudo aberto conduzido com 86 esquizofrênicos crônicos estáveis divididos em 3 grupos submetidos por um mês a doses orais de 2, 4 e 6mg/d e depois a pelo menos 5 aplicações de 25, 50 e 75mg de 15/15 dias durante um total de 15 semanas, foram apresentados por *Marielle Eerdeken* da *Janssen Pharmaceutica* na Bélgica durante o *Congresso da Associação Psiquiátrica Americana*, realizado em *Chicago*, em 2000. O estudo mostrou concentrações plasmáticas mais estáveis com a nova formulação (respectivamente 11.1 a 32.8ng/ml, 18.1 a 67.2ng/ml e 29.1 a 101ng/ml nos 3 grupos) com boa tolerabilidade e eficácia no mínimo equivalente às apresentações orais (449). Esta formulação experimental recentemente se constituiu no primeiro *dépôt* com antipsicótico atípico já licenciado: o RISPERDAL® CONSTA™ (13).

Inicialmente, em agosto de 2002, foi autorizada na Alemanha, Áustria, Reino Unido, Dinamarca e Suíça (países onde já se encontra em plena comercialização). Nos últimos dias de fevereiro de 2003, foi anunciada sua aprovação também na Espanha, perfazendo licenciamento

em 16 países, incluindo além dos que já comercializam o produto, a Finlândia, Lituânia, Islândia, Irlanda, República Checa, Israel, Coréia, México, Holanda e Nova Zelândia (258). Nos Estados Unidos, a *Johnson & Johnson* e a *Alkermes Inc.* (companhia de Massachussets que disponibiliza a tecnologia patenteada como MEDISORB® à base de microesferas para formulações farmacêuticas de liberação lenta) ainda necessitarão reverter a negativa inicial da *FDA* de julho de 2002, que teria se baseado em questões técnicas não relacionadas à segurança do produto, mas em dados farmacocinéticos dos estudos pré-clínicos com animais preliminarmente encaminhados à agência.

Enquanto isto, o RISPERDAL® para uso oral, licenciado desde 1994, continua sendo muito prescrito no país, especialmente nas “*nursing homes*” (instituições para idosos parcialmente subsidiadas pelo governo e cobertas pelo seguro-saúde), tendo alcançado vendas de \$547 milhões de dólares só no primeiro trimestre de 2002, total que representaria um aumento de 21% em relação ao mesmo trimestre do ano anterior (01, 257).

O licenciamento inicial da formulação de ação prolongada da risperidona na Europa foi obtido em parte com base em resultados de amplo estudo aberto internacional, divulgados em dezembro de 2001. O estudo multicêntrico envolveu 116 centros de 16 países contando com a coordenação do Prof. *W. Wolfgang Fleischhacker*, *Chefe do Departamento de Psiquiatria Biológica da Clínica da Universidade de Innsbruck*, Áustria. Foram acompanhados pacientes esquizoafetivos (n = 110) e esquizofrênicos (n = 615), submetidos a tratamento com RISPERDAL® CONSTA™ por 12 meses divididos em 3 grupos paralelos (injeções *IM* de 2/2 semanas com 25, 50 e 75mg, respectivamente). Completaram as 50 semanas do estudo 474 pacientes (5% dos abandonos devendo-se a efeitos adversos), com obtenção de reduções significativas nos escores totais da *PANSS* nos três grupos, apesar de se tratar de pacientes sintomatologicamente estabilizados. Os efeitos adversos mais freqüentes (mais de 10% dos pacientes) foram ansiedade (25%), insônia (23%), psicose (18%), depressão (16%), dor de cabeça (13%), hipercinesia ou espasmos musculares (12%) e rinite (11%). Foram constatados movimentos discinéticos sugestivos de *Discinesia Tardia* em menos de 1% dos pacientes. Não houve registro de prolongamento do intervalo *QTc* e o ganho de peso alcançou 2.31kg no final do estudo. Dor no local da aplicação foi relatada por menos de 2% dos

pacientes (259).

No Brasil a tendência tem sido a *ANVISA* rapidamente conceder o licenciamento após concessão semelhante da *FDA* e o produto deverá ser, em breve, aqui licenciado. Um lançamento muito oportuno quando consideramos a fidelidade com que um expressivo grupo de pacientes esquizofrênicos adota o tratamento com preparados *dépôt*, relutando em aceitar a medicação oral mesmo quando já aceitável ou tecnicamente recomendável (113).

Farmacodinâmica

De saída, a risperidona mostrou antagonizar os efeitos do *LSD* de forma mais potente até do que outros antagonistas serotoninérgicos mais seletivos como a setoperona e a ritanserina e com efeitos mais prolongados do que os vistos com a piremperona (373). Estudos laboratoriais mais apurados a seguir, detalhariam o seguinte perfil farmacodinâmico:

-forte afinidade pelos receptores $5HT_2$ ($K_i = 0.16nMol$) com lenta dissociação;

-forte afinidade por D_2 (risperidona $K_i = 3.13$ e haloperidol $K_i = 1.55nMol$) com rápida dissociação e

-forte afinidade por α_1 -adrenérgicos ($K_i = 0,8nMol$) com menor afinidade por α_2 ($K_i = 7,54nMol$) e H_1 ($2.23nMol$) (320).

Em estudo com três voluntários sadios do *Hospital Karolinska* de *Estocolmo*, Suécia, comprovou ocupação $5HT_2$ em torno de 60% com ocupação de 50% dos receptores D_2 após a administração de 1mg de risperidona sugerindo taxas bem maiores com a faixa de doses habitualmente empregada na clínica, de 4 a 6mg (422).

Ensaio posteriores independentes comprovaram seletividade do bloqueio D_2 sobre o córtex em detrimento do bloqueio estriatal, em franco contraste com o haloperidol em seres humanos (322, 535, 573). A seletividade límbico-cortical, porém, não foi confirmada por *Muhkerjee e cols.* em estudo de neuroimagem com macacos *Rhesus* tanto para a risperidona, quanto clozapina (!) e haloperidol (397) e tampouco por *Yasuno e cols.* em estudo de neuroimagem por tomografia por emissão de pósitrons em 7 esquizofrênicos com concentrações estáveis da substância quando encontraram um padrão de ocupação D_2 semelhante ao dos antipsicóticos convencionais (596).

De qualquer forma a ocupação D_2 estriatal da risperidona, embora eventualmente

mostrando-se inferior à do haloperidol, é ainda bem superior à constatada para clozapina e quetiapina nestes pacientes (547).

No estudo de *Megens e cols.* a risperidona também mostrou

-baixa a moderada afinidade ($K_i = 47$ a $253nMol$) pelos receptores serotoninérgicos $5HT_{1C}$, $5HT_{1D}$ e $5HT_{1A}$;

-fraca afinidade por D_1 , receptores sigma e

-nenhuma afinidade pelos muscarínicos e pelos β_1 e β_2 -adrenérgicos (376).

No estudo de neuroimagem de *Lavalaye e cols.*, a risperidona comprovou não ter qualquer afinidade pelos receptores colinérgicos muscarínicos centrais, sendo superada em cerca de 2 vezes e meia nesta propriedade pela olanzapina (310). Revelaria finalmente uma taxa de ocupação significativa em H_1 na comparação com o haloperidol (498).

Nos demais subtipos de receptores dopaminérgicos as afinidades por D_3 e D_4 foram 5 e 9 vezes inferiores, respectivamente, à afinidade demonstrada por D_2 (376).

Em estudos farmacodinâmicos mais recentes com os receptores serotoninérgicos $5HT_6$ e $5HT_7$ recém descobertos e supostamente envolvidos na formação de alguns sintomas negativos e afetivos da *Esquizofrenia*, revelaria ausência de afinidade com o primeiro e apenas moderada afinidade pelo segundo (480) além de demonstrar seletividade para os receptores subtipo α_{1B} (presentes no baço e hipocampo) em detrimento dos α_{1A} -adrenérgicos (presentes no hipocampo) (517). Entretanto, tem sido sugerido que pelo menos em parte suas ações sobre os receptores adrenérgicos centrais seriam responsáveis por sua eficácia sobre a sintomatologia negativa com altos níveis do ácido homovanílico, podendo se constituir num parâmetro confiável de predição de boa resposta terapêutica neste aspecto, conforme ultimamente demonstrado por *Yoshimura e cols.* (601).

Recentemente confirmou-se que a risperidona aumenta as concentrações de noradrenalina no plasma com intensidade um pouco menor que a clozapina, mas significativamente em relação a placebo, um efeito cujo mecanismo permanece ainda obscuro. O fenômeno não pode ser atribuído à inibição da recaptção, bloqueio da *MAO*, nem somente ao bloqueio dos receptores pós-sinápticos, já que não se constata um aumento paralelo das concentrações do *diidróxifenilglicol*, o principal metabólito desta catecolamina, sugerindo estímulo direto na liberação do neurotransmissor (154).

Farmacocinética

Uma apresentação em comprimidos que se dissolvem na boca (0,5; 1 e 2mg), à semelhança da olanzapina, acaba de ser licenciada (maio de 2003) no Reino Unido (RISPERDAL QUICKLET[®]), aguardando-se para breve seu lançamento nos Estados Unidos (RISPERDAL M-TAB[™]). Em comprimidos convencionais e em solução oral a risperidona é bem absorvida, a despeito de alimentos. Ao fim de uma semana, 70% de uma dose única de 1mg são recuperados na urina e 15% nas fezes. A biodisponibilidade em comprimidos alcança 94% da apresentada pela solução oral, sendo a biodisponibilidade absoluta da risperidona da ordem de 70%.

Sofre extenso metabolismo hepático comandado sobretudo pela isoenzima *CYP 450 2D6* (*debrisoquino-hidroxilase*) responsável pela formação do principal metabólito ativo *9-hidróxi-risperidona* (*9HO-risperidona*) que mostra farmacodinâmica semelhante à da droga-mãe e do qual vão depender em parte os efeitos finais do tratamento. As concentrações plasmáticas de risperidona, *9HO-risperidona* e da fração risperidona + *9HO-risperidona* são dose-proporcionais às doses administradas dentro da faixa de 1 a 16mg. Calcula-se que 6 a 8% dos caucasianos apresentam um polimorfismo genético responsável por ausência ou grande redução da atividade desta enzima, os chamados “*metabolizadores pobres (ou lentos) da debrisoquina*”, estando particularmente sujeitos aos efeitos da inibição por substratos competidores ou ação de inibidores enzimáticos como a quinidina, no caso com inibição da conversão de risperidona em *9HO-risperidona*. Também existem inversamente os indivíduos “*metabolizadores rápidos*”, com uma atividade anormalmente intensa da enzima e conseqüente maior conversão da risperidona no metabólito hidroxilado. A presença deste polimorfismo não chega a ter maiores conseqüências clínicas no caso da risperidona, porque a “*fração ativa*” (risperidona + *9HO-risperidona*) se manteria inalterada em pacientes de diferentes etnias (476, 503). Mas há caso descrito de metabolizador pobre com elevação acentuada da fração ativa que desenvolveu efeitos extrapiramidais severos com a associação de risperidona (4mg) com biperideno e haloperidol um outro antipsicótico (o haloperidol reduzido, comporta-se como potente inibidor da *2D6*) (288).

Mais recentemente foi demonstrada participação secundária da *CYP 3A4* e da *CYP*

3A5 (54, 161, 594) com uma via metabólica secundária passando pela *N-dealquilação*.

Picos de concentração plasmática da droga-mãe ocorrem em cerca de 1 hora com os picos da *9HO-risperidona* ocorrendo em 3h nos metabolizadores rápidos e até 17h nos metabolizadores lentos e a meia-vida média da droga-mãe alcançando respectivamente em cada caso, 3 e 20h, (*9HO-risperidona* = 21 e 30h). Estado de equilíbrio nas concentrações plasmáticas da droga-mãe pode ser alcançado já no primeiro dia nos metabolizadores rápidos, mas podem levar até 5 dias nos pobres (*9HO-risperidona* = 5 a 6 dias nos metabolizadores rápidos ou ainda maior número de dias nos lentos). Uma meia-vida média de eliminação em torno de 20h pode ser esperada para a fração risperidona + *9HO-risperidona* na maioria dos indivíduos, permitindo o uso de doses únicas diárias (52, 231, 241, 347, 406, 474).

Raro e interessante estudo com o monitoramento das concentrações plasmáticas em 24 esquizofrênicos crônicos refratários, em tratamento por 16 meses, revelou um contínuo crescimento das concentrações ao longo de prazos maiores (aumento em relação aos níveis basais de 334% nos 2 primeiros meses para a risperidona, aumento de 104% para a *9-hidróxi-risperidona* e 111% para a fração ativa nos primeiros 6 meses, quando então iniciava-se declínio de cerca de 8% por mês até se estabilizar em média 31% acima dos níveis basais no primeiro ano de tratamento) com a constatação de grande variação interindividual. *Darby* e seus colaboradores destacaram a necessidade de uma adaptação individual de doses de forma mais flexível e em faixa mais ampla, com diminuição das doses iniciais (122).

A risperidona ela própria não demonstra poder de inibição desta isoenzima e seu potencial para interações farmacocinéticas por este mecanismo é baixo. Costuma ligar-se às proteínas plasmáticas numa proporção de 90% e a *9HO-risperidona* em proporção menor (77.4%), sem competirem entre si por deslocamento (348). A carbamazepina mesmo em altas concentrações só se mostra capaz de deslocamentos de pequena monta que não chegam a ter expressão clínica.

A curva dose-resposta tem a forma de um U invertido, com as dosagens plasmáticas não se revelando um parâmetro clínico-laboratorial confiável como referência para ação terapêutica (437, 484), como aliás, acontece com a maioria dos antipsicóticos. Alguns autores defendem ainda, no entanto, a utilidade de mensurações da fração ativa para melhor controle do risco de

efeitos extrapiramidais em casos que assim requeriam (522, 600). No estudo conduzido por *Olsen* e colaboradores, embora com grandes flutuações e pobremente correlacionando-se com efeitos terapêuticos e adversos, 90% dos pacientes em uso de 6mg/dia apresentavam concentrações variando entre 50 a 150 nMol/L (426).

Eficácia e Indicações

Esquizofrenia e Transtorno Esquizoafetivo

Em experimentos animais com roedores, a risperidona mostrou ao lado da clozapina e da iloperidona (composto *HP 873*) estimular a interação social dos animais, um comportamento inibido por antipsicóticos típicos como o haloperidol, clorpromazina, racloprida e o antagonista D_1 seletivo *SCH 23390*, e considerado paradigma para ação terapêutica clínica sobre os sintomas negativos, isolamento e retraimento social dos esquizofrênicos (114).

O primeiro ensaio aberto piloto com 61 psicóticos, conduzido pela própria equipe de *Janssen*, com sua participação, confirmaria a eficácia do novo composto tanto em sintomas positivos quanto negativos e afetivos, com redução do extrapiramidalismo apesar da suspensão de antiparkinsonianos cumprida na semana preliminar de “wash-out”, com tais efeitos sendo todos constatados já na primeira semana de tratamento (190).

Outros ensaios abertos seriam conduzidos na Europa e logo a seguir seria empreendido um grande estudo internacional multicêntrico randomizado, duplo-cego, comparativo com haloperidol (401), envolvendo centros de pesquisa em diversos países dentre os quais os Estados Unidos (53, 349) além de outros na Europa (103), todos logrando reproduzir os resultados iniciais obtidos pelo grupo de *Beerse*.

Resultados semelhantes foram obtidos no primeiro ensaio asiático duplo-cego, com grupos paralelos, comparativo com haloperidol, em esquizofrênicos (n = 35), de 8 semanas de duração após 1 semana de “wash-out”, conduzido na Coreia por *Min e cols.*, com eficácia equivalente (*BPRS, PANSS, CGI*), mas uma melhor tolerabilidade extrapiramidal (*UKU*) (387).

Mais ou menos na mesma época, um primeiro ensaio duplo-cego, com metodologia semelhante, foi conduzido em *Brno*, na República Checa, desta feita com esquizofrênicos agudos e

pacientes esquizoafetivos (*CID-9*) (n = 62) com resultados muito semelhantes em eficácia para as duas substâncias porém, mais uma vez, com melhor tolerabilidade extrapiramidal para a risperidona (ambas na faixa de 2 a 20mg/d) (87). Em seguida seriam publicados os resultados do primeiro ensaio duplo-cego norueguês, comparativo com perfenazina (5 a 15 vs 16 a 48mg/d; médias finais de 8,5 e 28mg/d, respectivamente) envolvendo 107 esquizofrênicos crônicos em exacerbação aguda, por *Hoyberg e cols.* do *Depto de Psiquiatria do Hospital Central de Aalesund*, que revelariam eficácia significativamente superior da risperidona (número de pacientes com mais de 20% de redução nos escores da *PANSS* entre aqueles com predomínio de sintomas negativos, número de pacientes com mais de 20% de redução na *BPRS*, redução no escore do fator hostilidade da *BPRS*), mas com tolerabilidade semelhante para as duas substâncias (239).

Mostrou efeitos terapêuticos superiores, estatisticamente significativos sobre placebo e haloperidol nos sintomas afetivos secundários dos esquizofrênicos, na metanálise que *Peuskens e cols.* conduziram após conseguir reunir dados de 8 estudos comparativos, randomizados, duplo-cego (438).

Na comparação com o haloperidol nas reagudizações dos esquizofrênicos crônicos mostrou-se superior tanto em eficácia (diferença significativa na redução dos escores totais da *PANSS*, em especial na sintomatologia negativa) quanto na tolerabilidade extrapiramidal e cardiovascular (*Treatment Emergent Symptom Scale, TESS*), no estudo randomizado, duplo-cego, com doses fixas (6mg/d vs 20mg/d por 12 semanas; n = 78) liderado por *Zhang e colaboradores do Instituto de Saúde Mental da Universidade de Beijing, China*, em 2001 (603). Em ensaio randomizado, duplo-cego, comparativo com o haloperidol em pacientes esquizofrênicos (n = 453) demonstrou maior rapidez de ação com diferenças mais significativas na primeira semana de tratamento (454).

Voltou a confirmar-se como significativamente superior ao haloperidol (34 vs 60%) na prevenção de recidivas em 397 esquizofrênicos e esquizoafetivos tratados com doses flexíveis por prazo mínimo de 1 ano, de acordo com os resultados do grande estudo prospectivo multicêntrico (40 locais), randomizado, duplo-cego, mais recentemente conduzido por *Csernansky e demais colaboradores da Washington University School of Medicine em St Louis* (118).

O primeiro grande estudo multicêntrico multinacional, duplo-cego, randomizado comparativo com o haloperidol (10mg) e envolvendo 1362 esquizofrênicos crônicos, mostrou eficácia comparável das duas substâncias, com as doses ideais de risperidona situando-se entre 4 e 8mg/dia (439). Já uma sub-análise do grande ensaio multinacional europeu (Alemanha, Áustria e Suíça) com esquizofrênicos crônicos, confirmou superioridade em eficácia e rapidez de ação sobre o haloperidol, com a tolerabilidade extrapiramidal só se mostrando significativamente melhor nas doses entre 1 e 4mg/d (392). Uma metanálise de sete estudos duplo-cegos, comparativa com haloperidol e placebo, conduzida pelos autores nacionais *Irismar de Oliveira* e colaboradores do *Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal da Bahia*, confirmou eficácia e tolerabilidade superiores ao haloperidol, no emprego a curto prazo (427); dados confirmados por metanálise semelhante conduzida por *Song*, da *Universidade de York*, em *Heslington*, no Reino Unido (521) e, também, por uma outra metanálise de estudos duplo-cegos comparativos com haloperidol, feita, a seguir, por investigadores da *Janssen-Cilag*, na Austrália (127). Mas a metanálise do banco de dados da *Cochrane* com estudos comparativos com antipsicóticos típicos em geral, embora aparentemente carente de uma melhor atualização, não teria mostrado vantagens em termos da eficácia sobre sintomas positivos e negativos, com apenas melhor tolerabilidade extrapiramidal e maior aceitabilidade. Também não houve evidências, nesta revisão, de ganho em números de reinternações, funcionamento social e ocupacional, e qualidade de vida (281). Estudo canadense multicêntrico, duplo-cego, comparativo com haloperidol e placebo, envolvendo 135 pacientes esquizofrênicos crônicos, mostrou uma sensível diferença para menos na indução de sintomatologia discinética, especialmente bucolinguo-mastigatória (96). Também há estudos demonstrando tendência ao incremento das melhoras no prazo de vários meses, na comparação com os antipsicóticos convencionais em esquizofrênicos crônicos (57, 126) e, em prazos maiores, de 1 a 2 anos, uma sensível redução da duração e frequência das reinternações com melhoras no funcionamento social e na qualidade de vida (97, 329). Estudo duplo-cego, randomizado, com grupos paralelos, comparativo com o zuclopentixol (38mg/d ao final do estudo em média) na *Esquizofrenia Aguda*, mostrou uma eficácia equivalente com maior rapidez de ação e melhor

tolerabilidade extrapiramidal por parte da risperidona (8mg/dia em média) (242).

Addington e colaboradores foram os primeiros a demonstrar, após um ano de tratamento com a risperidona, em comparação com o tratamento convencional, uma significativa redução dos números de dias gastos no hospital, de 20% em média (de 108 para 85 dias, em média), mas que podia alcançar até 73% (de 49 para 13 dias, $P = 0.0009$) no grupo de pacientes que no ano prévio haviam passado algum tempo no hospital (grupo 3, $n = 14$) em contraposição aos sem registro de hospitalização no período (grupo 1) e aqueles pacientes que haviam permanecido hospitalizados todo o tempo (grupo 2), segundo levantamento retrospectivo dos registros de 27 esquizofrênicos atendidos no *Foothill Hospital* de *Calgary*, Alberta, Canadá (04).

Uma análise das taxas de reinternação de esquizofrênicos durante os 24 meses seguintes à alta no Estado de Baltimore, mostrou uma considerável redução com a risperidona (66%), embora ainda bem inferior à obtida com a clozapina (87%), em comparação com as taxas anteriores, obtidas com medicamentos convencionais (111).

Doses de risperidona a partir de 6mg/d mostraram-se consistentemente superiores ao placebo e haloperidol na redução da sintomatologia negativa (497), mas também há análises sugerindo que mesmo a eficácia sobre sintomas positivos poderia ser superior (369), com eficácia adicional em sintomas afetivos e cognitivos secundários (55, 71, 100, 300, 329, 440) e na qualidade do sono (593), benefícios extras que não costumam ser alcançados com o uso de antipsicóticos típicos, que podem até mesmo contribuir para agravar tais sintomas nos esquizofrênicos, assim como os sintomas negativos e os afetivos secundários no que se convencionou denominar de *Síndrome Deficitária por Neurolépticos* (“*Neuroleptic Deficit Syndrome*” - *NDS*) (271, 304, 318, 395). Efeitos cognitivos deletérios também se registram com os antipsicóticos convencionais em pacientes com lesão ou doença degenerativa do *SNC* preexistente, como costuma ser o caso de pacientes idosos ou deficientes mentais, e adicionalmente agravados pelo uso de anticolinérgicos, indispensáveis no combate ou prevenção do extrapiramidalismo com tais medicamentos (371). Demência induzida por neurolépticos, reversível com a suspensão do tratamento, foi registrada por *Gedye* em 1998, pelo emprego de loxapina, tioridazina, haloperidol

e pimozida em doses baixas em quatro deficientes mentais adultos (de 37 a 55 anos) (189).

Administrada em baixas doses em voluntários saudáveis, a risperidona, ao contrário do lorazepam, não demonstrou afetar o rendimento cognitivo, em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e com mensurações plasmáticas, que examinou os efeitos das duas substâncias no tempo de reação, memória operacional e de longo prazo, vigilância e atenção sustentada além de testes de equilíbrio, movimentos rápidos repetitivos, etc (09).

Metanálise liderada por *Sauriol e cols.* da *Aventis Pharma Canada Inc, Laval, Quebec* reuniu 8 ensaios randomizados controlados comparativos com haloperidol, 3 comparando olanzapina com haloperidol e apenas 1 comparando as duas drogas entre si. Encontrou diferenças pequenas não significativas favorecendo a olanzapina em melhora sintomatológica negativa (*BPRS, PANSS*) e totais da *BPRS*, indiretamente confirmadas pela análise dos dados dos ensaios comparativos com o haloperidol, mas com diferença estatisticamente significativa com relação a menor uso de anticolinérgicos em favor da olanzapina (uso 19.5% maior nos pacientes tratados com risperidona ($P < 0.05$). No único ensaio comparativo direto entre os dois atípicos incluído na metanálise de *Sauriol e cols.*, esta diferença situou-se em 13.1% ($P < 0.05$), favorecendo mais uma vez a olanzapina em termos de tolerabilidade extrapiramidal (491).

Na comparação direta, randomizada, duplo-cega, com a olanzapina, conduzida por *Conley & Mahmoud*, em 377 pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos, as duas substâncias (4.8 vs 12.4mg/d) mostraram-se equivalentes na eficácia global e na tolerabilidade extrapiramidal, mas com ganho ponderal maior para a olanzapina (aumentos superiores a 7% do peso corporal foram constatados em 27% dos pacientes com olanzapina e 12% com risperidona) (112).

Quanto à eficácia sobre os sintomas cognitivos esquizofrênicos incipientes, teria sido suplantada pela olanzapina no estudo de *Purdon e cols.* (450) e chegou-se a duvidar que se distinguisse clinicamente do haloperidol na eficácia sobre este tipo de sintomatologia esquizofrênica. Tais resultados, contudo, seriam mais recentemente contestados por *Bilder e colaboradores* do *Nathan Kline Institute for Psychiatric Research* em Nova Iorque, que não lograram encontrar diferenças significativas nos efeitos neurocognitivos da risperidona e da

olanzapina, sendo ambos nitidamente superiores aos do haloperidol em estudo duplo-cego de 14 semanas e com 101 pacientes crônicos (40). *Alves & Silva*, pesquisadores do *Departamento de Psicologia Experimental* do *Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo*, comprovaram que a risperidona tinha o poder de estimular a inibição latente em roedores (parâmetro que se mostra diferencialmente deficitário nos esquizofrênicos), uma propriedade não compartilhada pelos antipsicóticos típicos e previsora de potencial terapêutico neurocognitivo (14). Os efeitos neurocognitivos da risperidona inicialmente considerados inferiores aos da olanzapina (414), ganharam ainda maior valorização com o estudo recente do grupo de *Meltzer* na *Mount Sinai School of Medicine*, mostrando que, abstraindo-se a influência do extrapiramidalismo mais acentuado da risperidona, os resultados no rendimento estritamente cognitivo (excluídos aqueles dependentes da performance motora) eram rigorosamente semelhantes para as duas substâncias (2 a 6mg vs 5 a 20mg/d) (219, 579), confirmando-se efeito cortical seletivo na liberação de acetilcolina, atributo dos antipsicóticos atípicos e previsor de efeitos terapêuticos sobre sintomas cognitivos, também registrado com clozapina, olanzapina e ziprasidona, mas não reproduzido pelo haloperidol, sulpirida ou tioridazina (244). Experimentos com animais comprovam que doses menores dos bloqueadores serotoninérgicos/dopaminérgicos como a clozapina e a risperidona mostram ação hipocampal mais favorável (pela ação serotoninérgica mais seletiva) com maior ação terapêutica sobre a sintomatologia cognitiva e que se desfaz com doses maiores que saturam igualmente os dois tipos de receptores (94). Confirmando a superioridade final das doses menores, *Heinrich e cols.* da *Universidade de Dusseldorf*, na Alemanha, randomizaram 59 pacientes com psicose paranóide-alucinatoria em 3 grupos: risperidona 4mg/d, 8mg/d e clozapina 400mg/d, durante 4 semanas e verificaram eficácia global significativa para as duas substâncias, com melhor tolerabilidade para risperidona 4mg/d em relação ao grupo da clozapina, com os abandonos no grupo da risperidona ocorrendo em geral por ineficácia e no grupo da clozapina por questões de tolerabilidade (223).

Embora demonstrando eficácia e tolerabilidade global equivalentes à quetiapina (doses médias de 4.4 vs 253.9mg/d) em ensaio aberto com 728 pacientes psicóticos, foi superada

pela dibenzotiazepina na melhora dos sintomas depressivos e na frequência de reações extrapiramidais e de parkinsonismo (398).

Embora superior aos antipsicóticos típicos e ao placebo (07) não conseguiu reproduzir a diferencial eficácia da clozapina na redução de comportamentos violentos e da heteroagressividade contumaz em pacientes esquizofrênicos (102). Na indicação *Esquizofrenia Refratária* em que foi inicialmente licenciada pela FDA a risperidona continua comprovando sua utilidade, no mínimo como alternativa de primeira linha à clozapina, empregada em monoterapia (26, 139, 196, 266, 484) ou em associação à ela (461). Também foi sugerida em associação à olanzapina na indicação (315). Recentes estudos comparativos duplo-cegos com a clozapina na *Esquizofrenia Refratária* (48) e ensaios abertos (168, 575), sugeriram eficácia próxima, embora inferior, vindo em confirmação a estudos duplo-cegos iniciais envolvendo esta comparação (47).

Como curiosidade, *Chouinard* e colaboradores da *Universidade de Montreal*, Canadá, sugeriram com base em seu ensaio aberto com casos selecionados, uma eficácia maior da risperidona na *Esquizofrenia Refratária* por hipersensibilidade dopaminérgica entre pacientes do sexo feminino, com a superioridade da clozapina só sendo confirmada no sexo masculino (99, 337).

Os ganhos obtidos com a redução dos custos por menor utilização de serviços e medicação anticolinérgica (345) poderiam porém ser inteiramente anulados pelos altos custos diretos dos novos medicamentos.

No ensaio aberto com haloperidol e perfenazina, conduzido por pesquisadores do *Centro de Psicofarmacologia Clínica da Universidade de Pittsburgo* em 1999, a risperidona não demonstraria qualquer vantagem em relação a estes antipsicóticos convencionais na prevenção de re-hospitalizações, com quase o dobro do seu custo. (107). Uma análise de custos conduzida no Reino Unido, encontrou custos praticamente iguais para a risperidona, olanzapina e haloperidol (!) com a eficácia, a longo prazo, tendo favorecido ligeiramente os atípicos (12). Um pequeno estudo, desenhado para medir o impacto da risperidona no sistema de saúde do condado de *Santa Clara*, na Califórnia, confirmou que, apesar das mudanças no padrão de utilização dos serviços (menor utilização da hospitalização e dos tratamentos e da rede de serviços psicossociais), não se obtinha uma redução dos

custos globais finais em função dos altos custos diretos do novo tratamento (567).

No estudo mais recente de *Gianfrancesco e cols.* na comparação da razão de custo/benefício da risperidona com a dos antipsicóticos convencionais nos pacientes do “*managed care*” norte-americano entre os anos de 1994 e 1997, quando se excluía os custos com os medicamentos antipsicóticos, constatavam-se reduções médias nos custos do tratamento de 180US\$/mês/paciente com a risperidona em relação aos antipsicóticos tradicionais, em função do menor número de reinternações e uso menor dos serviços médicos em geral. Incluindo-se os custos diretos com os antipsicóticos, esta redução caía para US\$624/ano/paciente em média (194). A comparação desfavorável da risperidona com o haloperidol também seria refutada pela análise de investigadores australianos da *Janssen-Cilag*, com o seguimento de esquizofrênicos crônicos por prazo de dois anos, utilizando modelo de análise em conformidade com as diretrizes para estudos de custo-benefício de medicamentos estabelecidas pelo *Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (128). Na análise longitudinal retrospectiva dos dados referentes aos pacientes esquizofrênicos do *Medicaid* nos Estados Unidos, cobrindo o período de janeiro de 1992 a agosto de 1996, confirma-se a relação custo-benefício favorável para a risperidona pela menor utilização dos serviços médicos, apesar do aumento nos custos diretos dos medicamentos (416).

Análise fármaco-econômica conduzida pelo *Ministério da Saúde do Estado de Israel*, com dados locais do período 1996/7, demonstraria que, apesar da economia representada pela desnecessidade de hemogramas regulares, e em função da eficácia e tolerabilidade extrapiramidal inferior e, principalmente, do alto custo direto do medicamento, a razão benefício/custo da risperidona seria ainda inferior à da clozapina (198). Mas na comparação com a olanzapina, a risperidona mostrou gozar de nítida preferência entre os psiquiatras israelenses para psicoses em primeiro episódio e psicoses em idosos, reservando a olanzapina apenas para os casos de intolerabilidade extrapiramidal. Eles atribuíam às duas eficácia equivalente nos sintomas positivos e negativos de esquizofrênicos crônicos, na prevenção de recaídas e na *Esquizofrenia Refratária* e os custos diretos da risperidona ficavam em quase a metade dos custos da olanzapina (custo diário do tratamento de acordo com as doses médias recomendadas e o preço do medicamento para risperidona vs olanzapina = US\$6.85 vs US\$13.6) (455).

Mas estudo norte-americano, comparativo com olanzapina e haloperidol em período de 5 anos, incluindo levantamento de custos médicos diretos, revelou que entre os três, a menor razão benefício/custo era a da risperidona (435). Segundo um levantamento internacional (*Risperidone Olanzapine Drug Outcomes studies in Schizophrenia - RODOS*) com dados de 1901 pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos, conduzido por investigadores do *Departamento de Psiquiatria Geral da Universidade de Viena, Áustria*, envolvendo 9 países e publicado em 2001, os custos diários do tratamento com olanzapina mostravam-se significativamente maiores ($7.7US\$ \pm 4.0$ vs $4.6US\$ \pm 2.9$; $P < 0.001$) que os da risperidona, nas doses médias de $14.5 \pm 5.1mg/d$ vs $5.3 \pm 2.6mg/d$ e com uso concomitante equivalente de neurolépticos (62% vs 65%; $P = 0.2$) e outros medicamentos (73% vs 76%; $P = 0.2$) para os dois grupos (270). Os resultados econômicos favoráveis deste levantamento eram parcialmente explicados por uma ação terapêutica mais eficaz (número de pacientes que responderam à risperidona: 84% vs 79%; $P = 0.01$), mais rápida (dias para obtenção da resposta: $P < 0.001$), com tolerabilidade equivalente (número de efeitos adversos: 13% vs 11%; $P = 0.1$) para as duas substâncias, redundando em menos dias de hospitalização ($43.6 d$ vs $47.4 d$; $P = 0.004$) para os pacientes tratados com risperidona (272). Estudo de 5 anos semelhante liderado pelo mesmo Palmer e colaboradores, desta feita levado a cabo com pacientes do sistema de saúde mexicano, encontrou custo/benefício equivalente para as duas substâncias, com nítidas vantagens em relação ao haloperidol (434). A superioridade da olanzapina, entre os dois atípicos, foi refutada por *Procyshyn & Zerjav* (447) quando compararam, retrospectivamente por prazo de 120 dias, a eficácia, tolerabilidade e os custos da olanzapina (dose média de $17.2 mg$ entre os respondedores) em relação aos da risperidona ($4.9 mg$) em 60 pacientes psicóticos, inicialmente hospitalizados, com vantagens para a última. *Kelly e cols.* da *Faculdade de Medicina da Universidade de Maryland*, em estudo retrospectivo com 789 pacientes esquizofrênicos ou com *Transtorno Esquizoafetivo* tratados entre julho de 1997 e junho de 1998, encontrou maior número de altas nos primeiros 30 dias (45% vs 32%) e custos diários diretos com medicamentos menores ($6.42US\$$ vs $12.29US\$$) no grupo tratado com risperidona do que no grupo tratado por olanzapina (279). *Lewis e cols.*, em *Londres*, no acompanhamento de 31 pacientes do Instituto de

Psiquiatria por 10 meses em tratamento com olanzapina (+ $566US\$$), clozapina (+ $246US\$$) e risperidona, confirmaram menores custos mensais para a última (319). A mesma coisa aconteceu no levantamento de *Schwartz e cols.* com 91 admissões ambulatoriais consecutivas, a maioria de esquizofrênicos, no *Centro Médico da "Veteran Affairs" em Siracusa*, no estado de Nova Iorque quando encontraram custos diretos quase duas vezes maiores ($3.32US\$/d$ vs $6.67 US\$/d$), maior frequência de acatisia (14% vs 3%, $P = 0.08$) e interrupção precoce para a olanzapina (doses médias de $3.6 \pm 2.4mg/d$ vs $10.7 \pm 7.6mg/d$) com eficácia antipsicótica equivalente para as duas substâncias (502). A superioridade da risperidona sobre a olanzapina em termos de custo/benefício também já havia sido a conclusão do estudo de *Fuller e cols.* do *Louis Stokes Cleveland Department of Veteran Affairs Medical Center* também publicado em 2002, mas cobrindo o período de março de 1997 e março de 1999, com os custos médicos totais anuais médios por paciente caindo para $1,536US\$$ com risperidona e subindo para $4,217US\$$ com a olanzapina (180).

De qualquer forma, é preciso guardar uma boa dose de cautela ao pretender generalizar conclusões fornecidas por tais estudos. As análises farmacoeconômicas de custo/benefício, bem como levantamentos farmacoepidemiológicos garantem validade e aplicabilidade apenas locais e seus resultados podem sofrer mudanças consideráveis como resultado de pequenas variações metodológicas, tornando-se aqui indispensável um esforço de consenso e padronização (24, 84, 169, 237, 580). De qualquer forma há necessidade premente de estudos desta natureza em nosso país.

No estágio atual do conhecimento, com segurança, o único atípico a ter comprovado no exterior vantagens inequívocas em termos de custo/benefício em esquizofrênicos crônicos refratários, em que pese o alto custo direto do medicamento além de custos adicionais pela necessidade de hemogramas regulares, foi a clozapina (470). Ficariam os demais atípicos, como a olanzapina e a risperidona, ao menos aos preços atualmente praticados, com custos finais equivalentes ou apenas levemente superiores a um tratamento convencional aplicado com competência e racionalidade, com instituição precoce e intensiva das técnicas de reabilitação psicossocial (203, 324, 382, 471, 495). Poucas nações (Austrália, Canadá e algumas outras) estabeleceram diretrizes oficiais para estudos farmacoeconômicos com novos

medicamentos, uma importante fonte de subsídios técnicos para o planejador das políticas locais em Saúde. Ultimamente, tem crescido o reconhecimento da necessidade de estudos prospectivos controlados, específica e regionalmente desenhados com estes objetivos, como complemento às análises baseadas apenas na revisão dos registros de serviços, obtidos em condições naturalísticas, com suas reconhecidas limitações metodológicas (93).

Uma outra linha de pesquisa que vem se intensificando muito ultimamente, envolve além da eficácia, avaliações da qualidade de vida alcançada pelos esquizofrênicos em tratamento com antipsicóticos atípicos *versus* convencionais. Uma importante questão metodológica nestes estudos é a dificuldade para obtenção de avaliações subjetivas confiáveis nestes pacientes, devendo sempre estar incluídas mensurações baseadas em observações objetivas quantificáveis. Num recente estudo multicêntrico, duplo-cego, comparativo com o flupentixol, um “semi-atípico”, conduzido por Hertling e seus colaboradores do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Viena, Áustria, e utilizando como instrumentos a *EuroQol-Visual Analogue Scale* e um questionário de satisfação do paciente, verificou-se que a risperidona pode não representar qualquer vantagem sobre o tioxanteno neste aspecto (229). Em outra pesquisa usando um instrumento desenhado para avaliar o grau de bem-estar subjetivo do paciente esquizofrênico durante o tratamento (“*Subjective Well-being under Neuroleptics*” - *SWN*) a risperidona e a clozapina foram superadas em aceitabilidade pela olanzapina, uma dimensão não necessariamente vinculada à eficácia terapêutica (405). Há ainda algum ceticismo em relação à eficácia da risperidona sobre os sintomas negativos em comparação com atípicos mais recentes e particularmente com a clozapina (572), mas uma primeira metanálise conduzida em 1995 revelou superioridade da risperidona quando comparada com zuclopentixol, haloperidol e perfenazina (80). Foi superada em eficácia (nº de pacientes com redução igual ou maior que 50% na *PANSS* e *BPRS* e com avaliação “*very much/much improved*” na *CGI*) além de tolerabilidade ponderal pela amisulprida (4 a 10mg/d vs 400 a 1000mg/d) em estudo multicêntrico francês, randomizado, duplo-cego envolvendo mais de 300 esquizofrênicos crônicos com exacerbação sintomatológica por prazo de 6 meses (504).

Ensaio aberto comparativo com a olanzapina (risperidona até 6 mg/dia) envolvendo 42 pacientes esquizofrênicos acompanhados por

prazo de seis meses, revelou eficácia e tolerabilidade comparáveis entre as duas substâncias (235). Mas estudo multicêntrico, multinacional, duplo-cego, prospectivo de 28 semanas, com grupos paralelos, comparativo com a olanzapina e envolvendo 338 pacientes com diagnóstico de *Esquizofrenia*, *Transtorno Esquizofreniforme* ou *Transtorno Esquizoafetivo*, coordenado pelos laboratórios de pesquisa da *Eli Lilly & Co.*, encontrou uma superioridade significativa da olanzapina em relação à risperidona nos sintomas negativos e na melhora global, com uma menor incidência de efeitos extrapiramidais, hiperprolactinemia e disfunção sexual (557).

Janicak, Keck, Davis e outros colaboradores do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Illinois em Chicago, através de estudo randomizado prospectivo, duplo-cego, comparativo com o haloperidol (doses flexíveis até 10mg/d vs até 20mg/d) durante 6 semanas e contando exclusivamente com pacientes esquizoafetivos (n = 62; 29 do tipo depressivo e 33 do tipo bipolar) encontraram absoluta equivalência na eficácia sobre sintomas psicóticos e maníacos (nem em eventual piora da sintomatologia maníaca), mas a risperidona distinguiu-se por melhor tolerabilidade extrapiramidal e maiores reduções na sintomatologia depressiva sexual (252).

Estudo duplo-cego, com grupos paralelos, comparativo com a clozapina (doses diárias médias finais de 5.9 *versus* 403,6mg) em 29 esquizofrênicos crônicos, durante 6 semanas mostrou superioridade da clozapina na melhora de sintomas positivos, tolerabilidade extrapiramidal e neuroendócrina (60). Mas em outro estudo duplo-cego, randomizado semelhante, com três grupos (4mg e 8mg de risperidona *versus* 400mg de clozapina) envolvendo cerca de 60 esquizofrênicos crônicos (não-refratários) mostrou, contrariamente, eficácia equivalente com uma tolerabilidade global (sedação, hipotensão, efeitos anticolinérgicos) melhor para os dois grupos com risperidona (285).

Também tem sido preconizada a associação de risperidona à clozapina nos casos refratários a esta última isoladamente (06, 225, 362, 394, 462). Esta associação é farmacocinética e farmacodinamicamente justificada quando levamos em conta que tanto as estruturas moleculares quanto as vias enzimáticas de metabolização pelo citocromo *P 450* seriam diferentes, bem como as afinidades de cada uma pelos receptores *D₁*, *D₂* e *M₁*. De fato, foi associação clinicamente bem tolerada, com os

efeitos adversos mais comuns limitando-se a sialorréia e leve acatisia, não sendo observada a hipotensão que a ação *alfa*₁-adrenérgica comum às duas drogas (especialmente risperidona), faria esperar, mas há necessidade de estudos controlados. Há adicionalmente uma menção na literatura à ocorrência de arritmia atrial com esta associação (95).

Foi sugerido, com base em relato de casos isolados, que a risperidona poderia ter uma utilidade diferencial na *Catatonia*, o que ainda estaria por ser comprovado através de estudos sistemáticos controlados (230, 561). Também demonstrou utilidade na *Esquizofrenia Simples* (477, 506).

Há um certo número de casos na literatura de *Psicose Hipocôndriaca Monossintomática (Delírio de Infestação ou Delírio de Parasitose)*, com boa resposta à risperidona (88, 172, 291, 485). Há também anotados casos de *Delírio Erotomaniaco (Síndrome de Clerambault)* com boa resposta (186, 277).

Ainda no âmbito do espectro nosográfico esquizofrênico, um estudo controlado, duplo-cego recente, concluiu por sua superioridade no *Autismo* de adultos no curto prazo (12 semanas) frente ao placebo (368).

Uma indicação especial que tem encontrado crescente número de defensores, mas que certamente ainda vai suscitar muita discussão em função das delicadas questões éticas envolvidas, diz respeito ao emprego profilático ou precocemente instituído de antipsicóticos, inclusive a risperidona, associado ou não a intervenções psicossociais e comportamentais nos indivíduos considerados com alto risco para *Esquizofrenia* e/ou com sintomas prodrômicos (76, 370, 558).

Transtorno Afetivo Bipolar e Depressão com Sintomas Psicóticos

Foi ensaiada inicialmente de modo aberto com bons resultados na *Depressão com Sintomas Psicóticos* (2 a 10mg), embora com registro de extrapiramidalismo requerendo o concurso de biperideno (232). Chegou até mesmo a registrar bons resultados em monoterapia em pelo menos um caso anotado pela literatura (389). Foi, no entanto, superada pela quetiapina nesta indicação em ensaio multicêntrico aberto randomizado recente (n = 729; 318 vs 4.4mg/d em média por 4

meses), liderado por *Sajatovic e cols.* do *Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Case Western Reserve University, de Cleveland, Ohio*. Isto, tanto em eficácia (*PANSS, HAM-D, CGI*) quanto na tolerabilidade extrapiramidal (frequência de efeitos extrapiramidais com intensidade suficiente para exigir mudanças no esquema terapêutico) (487).

Mostrou eficácia e tolerabilidade equivalentes às da clozapina e olanzapina, com um menor ganho de peso, como coadjuvante a tratamento com estabilizadores do humor (v. interações), em estudo retrospectivo recente envolvendo pacientes com *Transtorno Bipolar do Massachusetts General Hospital* (208), bem como em pacientes com *Transtorno Bipolar* juvenil (170). Estes resultados foram recentemente confirmados por *Yatham e cols.* da *Universidade da Columbia Britânica* no Canadá em pequeno estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo com risperidona como *add-on* ao lítio ou valproato de sódio (597, 598) bem como pelo estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de *Sachs* e colaboradores empregando risperidona e haloperidol como coadjuvantes ao valproato de sódio ou ao carbonato de lítio no tratamento por 3 semanas de 156 pacientes bipolares com *Mania Aguda* ou episódios mistos, com vantagens para a risperidona em melhor tolerabilidade extrapiramidal (482).

Estudos abertos não controlados, já de há muito, destacam sua superioridade frente aos antipsicóticos típicos na sintomatologia maníaca e depressiva, isoladamente ou como coadjuvante, especialmente na *Mania e Hipomania*, por conta principalmente da melhor tolerabilidade extrapiramidal, podendo se constituir na apresentação oral líquida em válida alternativa ao haloperidol injetável para os pacientes agitados, ainda razoavelmente cooperativos (119, 192, 193, 233, 385, 404, 429, 555, 568, 569, 570, 571).

Foi superada em eficácia, porém, pela associação haloperidol/amitriptilina no tratamento da *Depressão com Sintomas Psicóticos*, com tolerabilidade extrapiramidal levemente pior por parte da risperidona (37% versus 31%) (400). Como antimaníaco, porém, (6mg/dia) alcançou eficácia e tolerabilidade comparável ao haloperidol (10mg/dia) e ao lítio (800 a 1200 mg/dia), em ensaio duplo-cego, randomizado, com 45 pacientes (*DSM-IV*), por 28 dias (505). Uma outra razão para sugerir a utilização dos atípicos nas psicoses afetivas seria a propensão maior que pacientes com tal diagnóstico mostram para o desenvolvimento de *Discinesia Tardia* (265, 602), com preferência, obviamente, para as substâncias

do grupo com melhor perfil de tolerabilidade extrapiramidal.

Autismo, Distúrbios do Comportamento em Crianças, Adolescentes e Idosos e Outras Indicações

Mostrou-se superior ao placebo, em estudo duplo-cego, em jovens com comportamento anti-social (164).

Adicionalmente tem sido ressaltada a potencial utilidade da risperidona na conveniente apresentação líquida oral em menores doses, no controle dos graves distúrbios do comportamento observados em crianças hospitalizadas ou não, com diagnóstico de psicose, deficiência mental e/ou *Transtornos de Personalidade* sugeridos inicialmente por ensaios abertos e seguidamente comprovados por estudos controlados por placebo, randomizados e com desenho duplo-cego (03, 16, 69, 363, 379, 519, 559), assim como na auto e heteroagressividade de deficientes mentais adultos (106, 335), mas substituída pela clozapina nesta indicação com sucesso, em pacientes refratários mais jovens (216).

A utilidade como coadjuvante (“*add-on*”) no controle dos transtornos persistentes do comportamento de deficientes mentais foi confirmada em estudo duplo-cego controlado por placebo, (n = 37), com desenho “*cross-over*” (1 semana seguida de 3 semanas finais com a medicação invertida, risperidona 12mg/d) com boa tolerabilidade extrapiramidal e apenas registro inicial de sedação e 2 casos de hipotensão (563). É talvez o antipsicótico atípico mais estudado até hoje em crianças e adolescentes, gozando por isto da preferência dos especialistas desde sua introdução a ponto desta preferência já ter suscitado algum criticismo técnico (117, 261, 512).

Ensaio abertos não-controlados e relato de casos anedóticos de *Autismo Infantil* ou outros *Transtornos Invasivos do Desenvolvimento* infanto-juvenil, invariavelmente mostrando melhoras com boa tolerabilidade com a risperidona, também têm figurado regularmente na literatura desde sua introdução (23, 32, 51, 131, 163, 167, 346, 360, 361, 367, 412, 438, 444, 451, 493, 565, 606); ressaltando todos, em que pese o importante papel que tais estudos informais possam desempenhar (432), a conveniência de maior número de estudos comparativos controlados com os novos atípicos nestas

indicações. Também seria conveniente recordar que este grupo etário tem mostrado-se consistentemente mais vulnerável aos efeitos adversos extrapiramidais, neuroendócrinos, ponderais e metabólicos dos antipsicóticos atípicos de segunda geração (v. efeitos adversos) além de maior propensão à agranulocitose com a clozapina (67).

Do mesmo modo, pela ausência de efeitos anticolinérgicos ao contrário da clozapina e da olanzapina, apesar de maior propensão ao extrapiramidalismo, tem sido preconizada como opção de primeira linha no controle dos distúrbios de comportamento de pacientes senis com *Doença de Alzheimer* ou outras demências e condições neurodegenerativas centrais, particularmente as demências de origem vascular (39, 73, 77, 160, 228, 255, 305, 307, 358, 436, 458, 531). Nesta faixa etária foi muito ressaltada sua utilidade antes do advento dos novos atípicos, pela menor incidência de efeitos extrapiramidais e o baixo perfil de efeitos anticolinérgicos, ambos particularmente desejáveis nestes pacientes por um lado pelo risco de agravamento de parkinsonismo preexistente e maiores riscos de *Discinesia Tardia* e, por outro, agravamento dos déficits cognitivos, retenção urinária nos prostáticos, constipação intestinal com risco de íleo paralítico e crises hipertensivas intraoculares nos glaucomatosos, efeitos adversos freqüentemente observados no passado com os antipsicóticos típicos de alta e baixa potência. Sabe-se que a clozapina possui efeitos terapêuticos diferenciais sobre a sintomatologia neurocognitiva que se mostram consistentemente superiores aos da risperidona. Foi sugerido com base em ensaio aberto de curta duração, com amostra pequena, que pacientes idosos não-esquizofrênicos teriam sua deterioração neurocognitiva mais desacelerada com a olanzapina do que com a risperidona (152). Contudo, ao contrário do que se verifica com os antipsicóticos típicos mesmo em pequenas doses, há estudos mostrando ganhos significativos em pacientes dementes com sintomas psicóticos alcançados com a risperidona sem constatação de deterioração cognitiva, pelo menos no curto prazo (8 semanas) e usando-se doses entre 0,5 a 2mg/d (453).

Estudos duplo-cego, controlados com placebo, alguns mais recentemente publicados, comprovaram sua eficácia sobre os sintomas psicóticos e comportamentais dos pacientes idosos em intensidade equivalente ao haloperidol com melhor tolerabilidade extrapiramidal, com doses baixas de risperidona, em torno de até 1 ou no

máximo 2mg/d (70, 89, 130, 274). Faixas de doses maiores, a partir de 2mg/dia em média, costumam determinar reações extrapiramidais frequentes, em até 1/3 dos casos (247).

Em outras indicações, tem sido sugerida sua utilidade como medicação coadjuvante no *Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)* refratário apesar de já ter sido envolvida no desencadeamento ou agravamento deste tipo de sintomatologia nos psicóticos; (v. seção efeitos adversos) assim como outras condições do espectro (249, 364, 366, 465, 492, 536), como *Tricotilomania* (157) e *Síndrome de Tourette*, onde inclusive foi empregada em ensaios controlados contra placebo e estudos comparativos com outras alternativas terapêuticas com eficácia equivalente e melhor tolerabilidade no curto prazo (65, 66, 140, 183, 333, 402). É utilizada no tratamento da psicose disfórica interictal que surge com o controle dos paroxismos pelos anticonvulsivantes nos epiléticos (fenômeno conhecido como “*Normalização Forçada de Landolt*”) (43). Também tem sido preconizada para a tartamudez (116, 342) e *Transtorno de Personalidade Borderline* (475), mas muitas vezes com base em evidências colhidas em ensaios abertos ou casos isolados, havendo necessidade de estudos duplo-cegos, randomizados, controlados, comparativos com outros atípicos, em maior número antes de consagrar sua primazia em todas estas e noutras indicações suplementares dos antipsicóticos (365, 445).

De qualquer forma foi especulado que o bloqueio $5HT_{2A}$ dos atípicos conjugado a ação serotoninérgica dos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (*ISRS*) poderia levar a uma ação agonista seletiva em $5HT_{1A}$ e $5HT_{2C}$ que poderia justificar a eficácia desta associação nas formas refratárias do *Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)* como tem sido observado, além de algumas formas de *Depressão com Sintomas Psicóticos* (351).

A partir de resultados preliminares observados no *stress* dos grandes queimados (529), foi recentemente ensaiada no *Transtorno de Stress Pós-Traumático* com sintomas psicóticos, através de estudo de 5 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo envolvendo 40 ex-combatentes com resultados modestos porém significativos, na redução da sintomatologia psicótica e com boa tolerabilidade, sugerindo seu possível aproveitamento na indicação (215).

Mas, até certo ponto inesperadamente, pelo perfil de bloqueio dopaminérgico central

considerável, não demonstrou utilidade no tratamento da dependência à cocaína, em doses de 2 a 8mg/dia, segundo estudo duplo-cego, randomizado recente (205) com inibição apenas parcial da euforia, mesmo quando administrada em doses repetidas e suficientes para garantir saturação dos receptores D_2 . (411). Também não foi capaz de reproduzir os bons efeitos da clozapina na redução do abuso de substâncias por esquizofrênicos (tabaco, álcool, *cannabis*) (206, 446) e, como o haloperidol, não foi capaz de bloquear os efeitos euforizantes da metanfetamina em voluntários sadios (574). Contudo, na experiência de psiquiatras espanhóis da *Universidade Autônoma de Barcelona*, Espanha, de acordo com resultados obtidos em ensaio aberto (n = 180; $4.4 \pm 2.4mg/d$ por 6 meses), poderia ter utilidade nos psicóticos dependentes de opiáceos, promovendo redução no abuso destas substâncias de 39% na linha de base a 18% ao final de 6 meses, além de mostrar-se útil no controle da sintomatologia psicótica (reduções significativas nos escores da *BPRS*, *CGI* e outras escalas) com redução gradual do extrapiramidalismo (*UKU*), com apenas 6.1% de abandonos ao final do ensaio (82).

Usada em doses baixas (até 1.1mg/dia) e por curtos períodos, confirmou utilidade no tratamento de sintomas psicóticos iatrogênicos decorrentes da hiperestimulação dopaminérgica central causada pelos medicamentos usados no tratamento do *Mal de Parkinson*, sem o mesmo agravamento da sintomatologia motora extrapiramidal observado com antipsicóticos típicos (273, 372, 390, 548) devendo atualmente, no entanto, ser preterida nesta indicação, por outros atípicos com melhor perfil de tolerabilidade extrapiramidal (153, 175, 391, 472) e o mesmo valeria para um possível papel na *Discinesia Tardia* (92).

Também foi sugerida para a psicose induzida por esteróides (134), sintomas psicóticos e neuromotores da *Coréia de Huntington* (158) e polidipsia psicogênica (298).

Foi preconizada como antipsicótico de escolha para o tratamento de quadros psicóticos associados a complicações da imunodeficiência por *HIV* (v. interações com ritonavir e indinavir) e outras condições somáticas graves, mas a partir de boa tolerabilidade e eficácia demonstrada apenas em ensaios abertos com estes pacientes (35, 181, 514, 516). Também foi sugerida como substituto do haloperidol no *Delirium* com risco menor de reações extrapiramidais (501).

Posologia e Cuidados Especiais

Um dos primeiros ensaios Fase II/III, buscando estabelecer faixas ideais de doses terapêuticas, foi conduzido por *Mesotten* e colaboradores em *Munsterbilzen*, Bélgica. A risperidona foi por eles empregada em 17 psicóticos por quatro semanas, com doses iniciais de 10mg e gradualmente crescentes 5mg por semana, até a dose máxima de 25mg/dia, com uma surpreendente boa tolerabilidade extrapiramidal, apesar de não ter mostrado ganhos terapêuticos acima de 20mg/d, exceto em termos de maior sedação e pequena redução adicional nos escores dos itens hostilidade e depressão/ansiedade da *BPRS*, além de hiperprolactinemia, e um dos pacientes tendo apresentado elevações leves nas enzimas hepáticas (*AST* e *ALT*) (379).

Ensaio aberto português da mesma época, conduzido por *Castelão* e colaboradores, em *Lisboa*, também com 20 esquizofrênicos por 4 semanas, após “wash-out” de uma semana, partiria de doses menores (2mg) e alcançaria dose média final de 4.6mg/d. Foi registrada rápida ação terapêutica com grande redução no escore total da *BPRS* e *CGI* já na segunda semana e, apesar da suspensão prévia dos anticolinérgicos, atenuação da sintomatologia extrapiramidal expressa em queda nos escores na escala de *Simpson & Angus* (83).

Doses médias finais ainda menores (3.7mg/d) seriam obtidas no ensaio piloto aberto com participação do próprio *Janssen* e colaboradores conduzido logo a seguir (190). Um estudo multicêntrico canadense liderado por *Chouinard* e colaboradores em *Montreal*, duplo-cego, controlado por placebo, usou doses fixas de risperidona e haloperidol por 8 semanas em esquizofrênicos crônicos (n = 135) divididos em seis grupos paralelos (2, 6, 10, 16mg/d de risperidona vs 20mg de haloperidol ou placebo). Neste estudo, todos os grupos com medicação ativa foram superiores ao placebo na redução dos escores da *CGI*, à exceção do grupo com 2mg de risperidona. Os autores concluem que máximo efeito terapêutico com mínimos efeitos extrapiramidais seriam obtidos com 6mg/d de risperidona (98).

Conclusão equivalente a respeito da faixa de doses ideal extrai-se do grande estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, comparativo com haloperidol 20mg/d (risperidona = 2, 6, 10 e 16mg/d), controlado por placebo, com 8 semanas de duração, liderado por *Marder &*

Meibach com 348 pacientes esquizofrênicos de 20 diferentes centros norte-americanos. Neste estudo ficou evidente que a dose média de 6mg/d era ideal para a maioria dos pacientes, com as doses maiores não mostrando ganhos em eficácia e aumentando a frequência dos efeitos extrapiramidais, e doses de 2mg/d igualando-se em eficácia ao placebo (350).

Mas em estudo de outubro de 2002, duplo-cego, randomizado, com doses fixas e 49 esquizofrênicos agudos em primeiro episódio, *Merlo e cols.* do *Departamento de Psiquiatria do Hospital Universitário de Genebra*, Suíça, constataram eficácia satisfatória e indistinguível (sintomas positivos e negativos) das doses de 2 vs 4mg/d após 8 semanas de tratamento, com melhor tolerabilidade extrapiramidal fina para a primeira (378).

Uma saturação dos receptores dopaminérgicos D_2 em torno de 70 a 80% (máxima eficácia antipsicótica) foi obtida com doses até 4mg no estudo de *Nyberg e cols.* (423). *Love* e equipe, com base na experiência clínica, sugeriram estabilizar inicialmente a dose em 2 a 4mg ao invés de 6mg/dia (336).

Um estudo inglês de neuroimagem, publicado em fevereiro de 2003, confirmou a seletividade límbica da ocupação D_2 das doses pequenas (média de 2.6mg/d determinando 49.9% de ocupação no *striatum*, com 70.8% de ocupação no tálamo e 75.2% no córtex temporal) (61) que se julga seria gradativamente perdida com o crescimento das doses. Acumulam-se assim contínuas evidências de que as doses utilizadas nos ensaios clínicos pioneiros, estavam superdimensionadas. Nos ensaios posteriores a dose foi se limitando à faixa entre 2 a 6mg diários ou ainda menos (125, 269, 308, 314, 587), não se justificando doses superiores a estas pela ausência de ganhos em eficácia e um risco bem maior de efeitos extrapiramidais (156), particularmente tratando-se de pacientes mais idosos quando as doses devem ser reduzidas à metade ou até ¼ das menores doses médias usadas em adultos (307).

Jerson Laks e colaboradores do serviço de *Psicogeriatria* do *Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro*, lidando com pacientes idosos demenciados e com distúrbios do comportamento, com idade avançada (n = 26; 76.35 ± 8.63 anos), constataram segurança clínica, grande conveniência do preparado líquido oral, com maior aceitabilidade da parte dos pacientes e cuidadores com doses únicas diárias iniciais de 0.25mg e incrementos graduais de 0.25mg, se necessário. Redução da agitação da ordem de 26% foi alcançada com

doses entre 0,25 a 1.25mg/d., mas os autores sugerem que um limite aceitável de doses máximas entre estes pacientes, em termos de tolerabilidade, pode situar-se em 2.5mg/d (305). Todavia, em abril de 2003, a FDA exigiu da Janssen a inclusão na bula do produto norte-americano de uma advertência para o risco aumentado de eventos cardiovasculares, inclusive acidentes vâsculo-encefálicos, com o uso da risperidona em pacientes idosos com sintomas psicóticos e *Demência*, de acordo com dados de 4 ensaios clínicos controlados por placebo, concluindo pela afirmação que o produto ainda não havia comprovado eficácia nem segurança na indicação.

Nos adultos hígidos, atualmente define-se uma preferência pela faixa de doses entre 2 a 6mg/d no máximo, pela constatação muito freqüente de efeitos extrapiramidais com doses acima de 8mg e ausência de ganhos terapêuticos significativos, ao contrário do que sugeriram estudos preliminares, o que foi adicionalmente confirmado pelos levantamentos baseados no grau subjetivo de satisfação com o tratamento (101, 330, 379, 453).

A bula norte-americana do produto sugere a dose inicial de 1mg/d em uma ou duas tomadas, com aumentos de 1mg no segundo e terceiro dia de acordo com a tolerabilidade (sobretudo em termos de sedação e hipotensão) e aumentos posteriores de 1 a 2mg em intervalos de uma semana que é o tempo médio para se alcançar o estado de equilíbrio (“*steady state*”) nas concentrações plasmáticas com a nova dose. Também se prevê a possibilidade de esquemas um pouco mais agressivos com aumento de 1mg no segundo e de 2mg no terceiro dia, sempre uma só vez ao dia, de preferência à noite, com a dose alvo de 4mg só aumentada se necessário, após 7 dias, bem como esquemas mais cautelosos quando se tenha razões para temer especialmente a hipotensão, como em alguns idosos ou pacientes predispostos (474).

Pacientes renais exigem cautela pois chegam a apresentar concentrações até 60% maiores na droga-mãe e no metabólito ativo, sendo recomendável redução nas doses no mínimo pela metade. Pacientes com doença hepática importante podem ter aumentos de até 35% nas concentrações em função dos baixos níveis de albumina e das *1-ácido-glicoproteínas* e por isto também podem requerer redução nas doses diárias. Idosos, por maior risco e conseqüências da hipotensão ortostática e da sedação, devem seguir uma gradualidade mais cautelosa e uma redução da dose máxima recomendada em função

de redução do “*clearance*” com aumento do tempo de eliminação (518).

A literatura registra a curiosa ocorrência de uma falsa síndrome de mal-funcionamento da válvula usada para drenagem líquórica em crianças com hidrocefalia, seguindo-se à administração de risperidona e o desaparecimento do quadro com a retirada do medicamento (149). Embora, ao que se saiba, o fato ainda não tenha sido descrito para idosos com implantes cirúrgicos semelhantes (*Síndrome de Hakin-Adams*), até que se reúnam maiores evidências de sua segurança, a risperidona não parece ser a melhor escolha para tratar os eventuais distúrbios de conduta apresentados por este tipo de paciente.

Apesar do melhor perfil extrapiramidal em relação aos antipsicóticos convencionais, há relato de reação distônica e piora sintomatológica com a substituição de clozapina por risperidona (138), sendo recomendável adotar-se gradualidade individualizada nas substituições de tratamento em curso (“*cross-titration*”).

O emprego de psicofármacos em mulheres grávidas e em fase de amamentação deve ser sempre que possível evitado, especialmente no primeiro trimestre. Há, contudo, situações que podem tornar o recurso a antipsicóticos imperativo, como quadros de agitação paranóide ou maníaca na presença de contra-indicação para eletroconvulsoterapia, nos quais os benefícios obtidos certamente superam potenciais riscos. Condições a serem sempre examinadas na escolha do antipsicótico são o potencial de risco para complicações, teratogênese ou mal-formações congênitas e farmacocinética no leite materno. A risperidona não demonstrou potencial teratogênico ou outros riscos maiores para a gestante, tanto nos estudos animais preliminares quanto em sua vasta experiência clínica já acumulada. No entanto, tanto a droga-mãe quanto o principal metabólito ativo (*9HO-risperidona*) são excretados no leite materno. Preocupação mais recente é o efeito que diferentes destes medicamentos, quando usados durante a gravidez, poderia ter sobre o desenvolvimento neurobiológico dos recém-natos.

Estudo animal recente, por exemplo, mostrou que haloperidol e risperidona aplicados em ratas *Sprague-Dawley* grávidas afetavam o aprendizado espacial e a memória de curto prazo dos filhotes (examinados 2 meses após o nascimento), diferentemente do observado com quetiapina (não afetava memória de curto prazo) ou com olanzapina (não demonstrou qualquer efeito) (479).

Efeitos Adversos

Extrapiramidalismo e Motricidade

Doses entre 2 e 6mg/d de risperidona não mostram frequência de efeitos extrapiramidais superiores às registradas com placebo (450). Todavia, apesar dos atípicos serem propostos preferencialmente para pacientes com má tolerabilidade extrapiramidal aos antipsicóticos típicos, inclusive aqueles com *Discinesia e Distonia Tardias*, a risperidona com suas fortes propriedades de bloqueio D_2 dose-dependentes, tem sido implicada, tanto na gênese destes transtornos quanto de reações extrapiramidais agudas e subagudas (acatisia, tremores e distonias) (05, 18, 33, 63, 72, 75, 146, 162, 211, 212, 236, 246, 296, 299, 317, 339, 456, 490, 510, 527, 540, 543, 566). As reações distônicas agudas constituiriam um risco maior para jovens e adolescentes em geral especialmente naqueles com deficiência mental, lesões ou doenças orgânico-cerebrais (173), a *Discinesia Tardia* nos pacientes com diagnóstico de *Transtornos Afetivos*, especialmente mulheres na meia-idade e o parkinsonismo e a acatisia nos idosos, mas todas estas manifestações podendo se manifestar em qualquer faixa etária. Em um estudo clínico naturalístico, trezentos e trinta pacientes com demência e média de idade 82.5 anos, acompanhados em média por 273 dias, com doses flexíveis de risperidona (média de 0.96mg/d), mostraram em 1 ano, entre os pacientes sem movimentos discinéticos na linha de base, uma incidência cumulativa de *Discinesia Tardia* de 2.6 % (255).

Dois casos descritos de desencadeamento ou agravamento de ansiedade de separação em crianças em idade escolar com a risperidona foram hipotetizados como possíveis equivalentes, nesta faixa etária, à acatisia observada nos adultos (217).

Entre outras reações motoras mais incomuns incluem-se relatos de *Síndrome das Pernas Inquietas* possivelmente induzida por risperidona (583); *Síndrome do Coelho* (“*Rabbit Syndrome*”) uma rara forma de discinesia orofacial subaguda em que os movimentos lembram os movimentos orais desses animais (238, 418, 500); *Síndrome de Meige* (*Discinesia Oro-mandibular com Blefaroespasmos*) (19) e *Síndrome de Pisa* (*Distonia do Hemitronco*) (218, 250).

Na comparação com o haloperidol (1mg versus 1mg), em estudo com 122 pacientes de meia-idade em diante (média de 66 anos) seguidos

por 9 meses, ainda demonstrou um risco significativamente menor de induzir *Discinesia Tardia* (256).

Contudo este perfil clínico de tolerabilidade extrapiramidal superior ao dos antipsicóticos típicos, mostra-se consistentemente inferior ao da clozapina (384) e no máximo, sob certas condições, equiparável ao da olanzapina (495). Mesmo a superioridade sobre os neurolépticos pode não ser considerada um ponto pacífico. Em estudo conduzido por investigadores do *Instituto Nacional de Saúde Mental norte-americano (NIMH-Clinical Brain Disorders Branch)* (286), a ocorrência de efeitos extrapiramidais com a risperidona (42%), foi bem superior à do haloperidol (29%), ocorrendo com ambas as drogas uma saturação dos receptores D_2 da via dopaminérgica nigro-estriatal, sempre acima de 60% com as doses empregadas.

Recentemente foi demonstrado, através de estudos com tomografia por emissão de pósitrons em pacientes esquizofrênicos, que tanto a olanzapina quanto a risperidona, usados em doses moderadas a altas, determinam uma *up-regulation* dopaminérgica estriatal (com papel postulado na gênese da *Discinesia Tardia*) equivalente à observada com os típicos haloperidol e perfenazina (31% versus 37%) (511).

Hiperprolactinemia

Apesar da menor tendência à indução de catalepsia nos animais de experimentação e do superior perfil de efeitos adversos extrapiramidais na clínica nas doses terapêuticas em relação aos antipsicóticos tradicionais, a risperidona costuma determinar uma elevação considerável das concentrações de prolactina, sem interferir nos demais hormônios do eixo gonadal-hipofisário (testosterona, hormônios folículo estimulante e luteinizante) (266). Mostra pela acentuada e duradoura elevação da prolactinemia, mas também, por ações antiadrenérgicas periféricas, um perfil de tolerabilidade sexual e reprodutiva bem inferior à quetiapina e clozapina, moderadamente inferior à olanzapina e até mesmo inferior neste aspecto ao haloperidol, só sendo superada pela sulpirida (283, 355, 560, 590, 595). Ao contrário do que se observa com relação ao ganho ponderal eventualmente observado com a risperidona, a elevação das concentrações de prolactina correlacionam-se positiva e fortemente com as melhoras psicopatológicas alcançadas, podendo até se constituir em fator previsor de boa

resposta clínica final (604).

No grande levantamento recente de *Bobes e cols.* do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Oviedo, Espanha, envolvendo mais de 600 esquizofrênicos tratados apenas com uma destas substâncias, por no mínimo 4 semanas, a disfunção sexual esteve nitidamente presente no grupo com risperidona (43.2%) e mais do que nos demais com haloperidol (38.1%), olanzapina (35.3%) ou quetiapina (18.2%). A frequência dos demais efeitos adversos reprodutivos incluídos no levantamento (amenorréia e dismenorréias, galactorrêa, ginecomastia) também esteve mais alta com a risperidona (11.7%) do que com haloperidol = 6.9%, olanzapina = 6.4% ou quetiapina = 2.7%. A única substância do estudo, a representar uma nítida vantagem em relação ao tratamento convencional no curto prazo, neste aspecto, foi a quetiapina (44). Em estudos com roedores *in vivo* e *in vitro* em cultura de células hipofisárias, mostrou surpreendentemente uma potência de 3 a 5 vezes superior ao haloperidol (58).

Análise comparativa recentemente conduzida por investigadores dos laboratórios de pesquisa da *Eli Lilly & Co.* (detentores da patente da olanzapina) em Indianápolis, Estados Unidos, feita a partir dos dados obtidos em dois grandes ensaios comparativos duplo-cegos:

1º) 21 pacientes com olanzapina (5 a 20mg) versus 21 com risperidona (4 a 10mg) versus 23 com haloperidol (5 a 20mg) por 54 semanas e,

2º) 172 pacientes com olanzapina (10 a 20mg) versus 167 com risperidona (4 a 12mg) por 28 semanas,

sugere efeito marcante na elevação da prolactina por parte da risperidona, em diferença estatisticamente relevante, compatível com sua reconhecida alta capacidade de bloqueio dopaminérgico D_2 . Os autores, não confirmando o caráter dose-dependente do efeito para nenhuma das três substâncias, concluem que a elevação média das taxas de prolactina podem ser classificadas como moderadas com olanzapina (1 a 4ng/mL), intermediárias com haloperidol (em torno de 17ng/mL) e altas com a risperidona (45 a 80ng/mL) (124). Elevações significativamente superiores às observadas com o haloperidol foram confirmadas por outros estudos (353, 354). Este aumento dose-dependente nas taxas de prolactina (136) costuma levar à ocorrência de amenorréia e galactorrêa em mulheres (188, 442, 499) e ginecomastia (36, 340) e perda da libido e disfunção erétil (137, 590) nos homens, além de tornar seu uso particularmente contra-indicado nas

pacientes com neoplasias mamárias prolactino-dependentes (433). A longo prazo contribui para aumentar os riscos de osteoporose, atrofia testicular e patologias cardiovasculares e circulatórias.

Outros efeitos hipotalâmicos (túbulo-infundibulares) frequentemente relatados com os antipsicóticos típicos mas que ocasionalmente ocorrem com a risperidona e outros atípicos, além da elevação das taxas de prolactina, incluem a polidipsia com intoxicação hídrica por síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético (584), além da redução da capacidade de termoregulação corporal, em relação à temperatura ambiental, com riscos de intermação e/ou hipotermia, como ocorre com outros antipsicóticos típicos (62).

Ganho Ponderal, Dislipidemias e Hiperglicemia

O ganho de peso em adolescentes é diferencialmente acentuado e, pelo menos neste grupo etário, tende a igualar-se ao da olanzapina (224, 357, 463). Ocasionalmente, em esquizofrênicos adolescentes, no intervalo de seis meses, ganho de peso significativamente superior ao observado com os antipsicóticos típicos (278). Em outros estudos, com adultos, o ganho ponderal mostrou-se inferior aos observados com clozapina e olanzapina, embora ainda bastante importante (10, 105, 185, 583, 591) e nos psicóticos crônicos idosos o efeito parece desaparecer por completo (30). Também ao contrário do que se observa com estes dois atípicos, no caso da risperidona, não se confirma uma correlação entre ganho de peso e boa resposta terapêutica, igualando-se, neste aspecto, ao haloperidol (121). O ganho de peso em adultos, embora inferior ao observado com a olanzapina, não costuma ser de modo algum desprezível. Num levantamento dos ensaios de 6 a 8 semanas de duração contra placebo, a risperidona foi responsável por ganho ponderal acima de 7% em 18% dos pacientes contra 9% no grupo placebo, em diferença estatisticamente significativa.

A indução de hiperglicemia, exacerbação ou desencadeamento de *Diabetes Mellitus* revela-se sistematicamente na maior parte dos levantamentos já conduzidos, um risco menor com risperidona do que com olanzapina ou clozapina (81, 195, 295, 326, 381, 409, 507), e talvez também com quetiapina, o que não impede de surgirem casos ocasionalmente a ela atribuídos (221, 589).

Esta tolerabilidade metabólica melhor parece se confirmar também numa menor prevalência de dislipidemias durante o tratamento com risperidona em comparação com outros atípicos benzazepínicos (294, 325, 588).

Síndrome Neuroléptica Maligna

Como ocorre com todos os demais antipsicóticos conhecidos, típicos e atípicos, usada isoladamente ou em associação, foi responsabilizada por casos de *Rabdomiólise*, *Hipertermia Maligna* ou formas plenas da *Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)*, uma condição grave, de difícil prevenção, aparentemente não-dose dependente que pode não recorrer com a reinstituição do tratamento antipsicótico e, para a qual, parecem concorrer diferentes fatores de risco como associação de bloqueadores dopaminérgicos centrais, interações farmacocinéticas com inibidores enzimáticos, preexistência de lesões encefálicas traumáticas ou não e doenças orgânicas debilitantes infecciosas ou metabólicas, além de certamente, a hipersensibilidade individual (02, 28, 34, 50, 56, 123, 147, 197, 200, 222, 313, 316, 380, 407, 410, 459, 469, 508, 577), alguns como manifestação tardia ou retardada ao tratamento (282, 312). Há adicionalmente pelo menos um registro de *Catatonia* medicamentosa pela risperidona, muito embora o diagnóstico diferencial com *SNM* possa não ser fácil (27).

É preciso lembrar, finalmente, que o grau de certeza na atribuição destes quadros a um medicamento específico pode não ser fácil mesmo na ausência de associações medicamentosas correntemente em uso no paciente (220).

Outros Efeitos Adversos

Também já foi ocasionalmente mencionado o registro de diminuições moderadas nas contagens de neutrófilos e/ou trombócitos. Sua implicação em casos de leucopenia com neutropenia, todavia, tem sido anedótica, não sendo possível afastar o concurso de outros fatores etiológicos (132, 133, 284, 383). Sobre a clozapina teria a enorme vantagem de só excepcionalmente ter sido relacionada à ocorrência de discrasias (42, 165), além de não ter mostrado efeitos cardiovasculares importantes (alterações do ritmo), em condições normais, dispensando tanto o controle hematológico como o eletrocardiográfico de rotina.

Entretanto, por sua ação de bloqueio alfadrenérgico, costuma causar hipotensão ortostática, especialmente no início do tratamento, e deve ser usada com cautela em pacientes idosos, com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, distúrbios da condução, desidratação severa, hipovolemia ou doença vascular cerebral. Ocasionalmente pode causar taquicardia reflexa e hipertensão arterial. Foi relacionada a prolongamentos do intervalo *QTc*, como ocorre com outros antipsicóticos como a tioridazina, sertindole, ziprasidona, droperidol e haloperidol, além de outras classes de medicamentos. Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* com animais revelaram um potencial em prolongar o intervalo *QT* no eletrocardiograma equivalente ao do haloperidol e superior ao do sertindol, clozapina e olanzapina (144, 202, 343), mas a validade preditiva dos estudos animais *in vitro* tem sido questionada com evidência de variações de acordo com a metodologia empregada (554). Dados de um levantamento recente com a experiência clínica acumulada com os atípicos, conduzida por investigadores da *Novartis*, teriam indicado que os resultados dos estudos *in vitro* teriam superestimado este risco para os seres humanos no que diz respeito tanto à clozapina quanto à risperidona assim como teriam subestimado o mesmo risco para ziprasidona e sertindol, quando usados na clínica (576). Um outro estudo recente também não conseguiu encontrar confirmação na clínica na mesma proporção para os altíssimos riscos atribuídos à tioridazina com base apenas em experimentos laboratoriais (226). Um estudo conduzido por investigadores do *Veterans Affairs Medical Center* da *Universidade de Illinois*, com pacientes idosos, não constatou qualquer propensão da risperidona a ocasionar maior dispersão nos intervalos *QT* e *QTc* no eletrocardiograma, uma medida considerada previsora do risco de prolongamento, arritmias ventriculares e morte súbita (599). Da mesma maneira o risco clínico para *Torsade de Pointes* e morte súbita para a risperidona, bem como para a olanzapina e quetiapina, foi refutado por *Glassman & Bigger* do *Departamento de Psicofarmacologia Clínica* do *Instituto de Psiquiatria do Estado de Nova Iorque* em ampla e consubstanciada revisão teórica publicada na edição de novembro de 2001 pelo *American Journal of Psychiatry*. Para estes autores os únicos riscos clínicos reais constatados até aquela ocasião apontavam para a tioridazina, com evidências sugestivas, porém inconclusivas, envolvendo pimozida, sertindol, haloperidol e droperidol. A ziprasidona, ainda que responsável

por eventual prolongamento do intervalo QTc , ainda não fornecera na clínica confirmação do risco em intensidade relevante (199). O risco de morte súbita e arritmias cardíacas revelou-se muito baixo para o sertindol (e mais ainda, tornando-se desprezível, para a olanzapina e risperidona), de acordo com um amplo levantamento inglês incluindo os pacientes medicados com estes dois últimos medicamentos no período imediato ao seu licenciamento e comparados com os dados para o sertindol até sua retirada do mercado na União Européia em 1998. Seis casos de prolongamento do intervalo QTc foram registrados nos 462 pacientes medicados com sertindol (1.3%, 95% CI 0.5-2.8) com a taxa de mortalidade não se mostrando diferente nos três grupos (586). De qualquer forma, há o registro a fazer de que a risperidona, usada como recurso heróico em duas crianças de tenra idade (23 e 29 meses) com *Autismo* severo com grande irritabilidade e agressividade, apesar da boa resposta terapêutica, numa delas provocou taquicardia prolongada, com aumento do intervalo QT (444).

Pelo bloqueio α_1 -adrenérgico periférico acentuado, tem sido envolvida em priapismo (21, 109, 155, 360, 413, 467, 550), como aliás costuma ocorrer com outros antipsicóticos e alguns antidepressivos. A ausência de ejaculação (ejaculação retrógrada) reportada ocasionalmente na literatura também é parcialmente atribuída a esta propriedade farmacodinâmica (267, 460, 532).

Embora não tenham sido registradas alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais nos ensaios clínicos pré-comercialização, tem sido reunida alguma evidência de eventual hepatotoxicidade, especialmente em crianças e adolescentes com elevação de enzimas hepáticas (301, 585) e há um caso de pancreatite e hepatite com colestase descrita pelos autores nacionais *Cordeiro & Elkis*, de *São Paulo* (115) e dois outros na literatura em adultos. O primeiro, um paciente de 32 anos que vinha em uso de haloperidol, doxepina, benztropina e nifedipina e que desenvolveu pancreatite aguda, 3 semanas após a substituição gradual do haloperidol por risperidona, até 6mg/d , com hiperglicemia e com os níveis de amilase alcançando 1087 UI/L , porém sem alterações nas titulações da *ALT*, *AST* e desidrogenase láctica. O quadro remitiria após a suspensão gradual do atípico, com as concentrações de amilase caindo para 147 UI/L em 2 semanas (38). O segundo, também reversível com a suspensão da risperidona, em paciente paranóide com 37 anos

(297). Uma revisão mais ampla de 1999 de hepatotoxicidade da risperidona, porém, não teria encontrado riscos clinicamente relevantes em crianças e adolescentes (539), o que também estaria de acordo com a tolerabilidade demonstrada nos estudos pré-clínicos de toxicologia animal.

Os antipsicóticos em geral reduzem o limiar convulsivante e seu emprego em pacientes epiléticos exige cuidados especiais. A risperidona determina lentificação do eletroencefalograma com aumento das potências *delta* e *teta* (311), já tendo sido clinicamente implicada na ocorrência de convulsões (306) mas, certamente, um problema bem menor com a risperidona do que com clozapina e até mesmo olanzapina (86, 441, 484).

Os efeitos adversos mais comuns incluem aparecimento ou aumento de insônia, agitação e ansiedade. Também pode, ao contrário, causar sonolência e como toda droga com ação sedativa deve envolver advertências para a direção de veículos e operação de máquinas e equipamentos industriais além da ingestão simultânea de álcool e outras drogas depressoras do sistema nervoso central.

Outros efeitos adversos incluem tonteados, hipotensão ortostática, palpitações, congestão nasal, náusea, constipação, *rash* cutâneo, reações por fotossensibilidade (11) e edema periférico de origem vascular (293, 464) que pode alcançar frequência superior a 15% nos idosos (243). Há também registro de paciente em tratamento com valproato de sódio que desenvolveu edema generalizado com a introdução de risperidona (488).

Do mesmo modo que a olanzapina, tem aparecido ocasionalmente implicada na literatura no desencadeamento ou agravamento de sintomatologia maníaca com a indução de quadros maníacos ou hipomaniacos em pacientes esquizoafetivos (148, 210) e bipolares (25, 31, 287, 309, 424, 496, 602).

Também já esteve implicada na exacerbação ou desencadeamento de sintomatologia obsessivo-compulsiva em pacientes com *TOC*, esquizoafetivos e esquizofrênicos (08, 15, 20, 29, 141, 145, 344, 515); bem como no desencadeamento de *Depressão Maior* (2.6 a 30% nos diversos ensaios já publicados) e disforia (22.4%) em pacientes com *Síndrome de Tourette* especialmente naqueles com antecedentes para o transtorno, conforme a experiência de clínicos da *Unidade de Psicofarmacologia* do *Allan Memorial Institute* da

Universidade McGill, em Montreal, Canada (352). Também foi mencionada ocorrência de enurese (37); sialorréia (184); megacólon em esquizofrênica de meia-idade (328) e em idosos, estados confusionais agudos (142) bem como *Delirium* (466, 549) durante o tratamento com a risperidona.

Interações

A principal isoenzima do complexo enzimático do cromossomo *P 450* encarregada do metabolismo da risperidona, a *CYP 2D6* costuma ser responsável também pelo metabolismo de muitos antipsicóticos, antidepressivos, antiarrítmicos e diversos outros medicamentos. Ela também está sujeita a polimorfismos genéticos com 6 a 8% dos caucasianos mostrando-se “metabolizadores pobres” da debrisoquina e esparteína, isto é, tendo pouca ou nenhuma atividade da enzima, estando particularmente sujeitos à inibição por outros substratos competidores ou inibidores desta isoforma, como a quinidina e outros.

Comportam-se como inibidores fracos (f) ou potentes (p) desta isoenzima as substâncias (*em azul as com maior interesse para o psiquiatra*):

Anfetaminas, antiarrítmicos tipo 1C (encainida, flecainida, etc), betabloqueadores, clorpromazina, dextrometorfano, donepezil, esparteína, fenotiazinas, fluoxetina (pa), haloperidol, metanfetamina, morfina e derivados, nefazodona, olanzapina (pa), paroxetina, perfenazina, nicotina, quinidina, sertindol (pa), tramadol, trazodone, tricíclicos (pa), venlafaxina (pa).

De qualquer forma, no caso da risperidona, isto foi sugerido não ter muita importância, uma vez que a inibição se processaria apenas na conversão de risperidona em *9HO-risperidona*, sem modificação das concentrações absolutas da fração ativa droga-mãe + metabólito ativo que tanto em metabolizadores rápidos quanto lentos tem meia-vida média de eliminação semelhante (20h) (135).

Comportam-se como indutores da atividade da *2D6* (f = fracos):

Carbamazepina (f), fenobarbital (f), fenitoína (f), rifampicina (f), ritonavir (f).

São substratos exclusivos ou parciais (pa) da *2D6* e, portanto, potenciais competidores pelo metabolismo hepático, as seguintes substâncias entre muitas outras:

Amiodarona, cloroquina, clorpromazina, cimetidina (p), dextrometorfano, dextropropoxifeno, difenidramina, flecainida, flufenazina, fluoxetina (p), haloperidol, ioimbina, metadona, metoclopramida, metoprolol, moclobemida, paroxetina (p), propranolol, quinidina (p), sertralina, timolol, tioridazina, todos AD tricíclicos (p), trifluoperidol, venlafaxina (f).

Apesar da sugestão de que muitas interações previstas não se confirmariam na clínica, o que tem sido constatado é que, pelo menos em alguns casos, a fração antipsicótica ativa da risperidona tem os níveis plasmáticos significativamente reduzidos ou aumentados com necessidade de ajustes nas doses. Isto tem se verificado em associações com a carbamazepina e outros indutores enzimáticos como a fenitoína e os barbitúricos (428, 526, 542). Aumento nas concentrações da fração ativa, com o aparecimento ou agravamento de efeitos adversos extrapiramidais e outros, por outro lado, podem ser observados em associações com alguns antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos além de betabloqueadores como o propranolol, exigindo ajuste graduais nas doses de risperidona, tanto na introdução quanto na retirada de tais medicamentos.

Associação de risperidona com haloperidol e biperideno em metabolizador pobre da debrisoquina (isto é, com o polimorfismo responsável por deficiência da *2D6*) foi responsável por grande elevação das concentrações plasmáticas da fração ativa com aparecimento de efeitos extrapiramidais severos (o haloperidol reduzido é um potente inibidor da isoenzima) (288). A associação com clozapina (principalmente metabolizada pela *1A2* e só secundariamente substrato e inibidor fraco da *2D6*), muito usada em casos refratários, não implicou alterações das concentrações plasmáticas

(453), mas há um caso descrito de neurotoxicidade com sintomas sugestivos de uma *Síndrome Neuroléptica Maligna* frustra (290) e um outro caso de *SNM* típica atribuída à associação risperidona + clozapina (34). Em outro dos casos de *SNM* atribuídos à risperidona, ela fora administrada em associação com olanzapina (02). Quanto a outros antipsicóticos, foram registradas concentrações plasmáticas anormalmente altas ($182nMol/L$) com registro de efeitos motores extrapiramidais com o acréscimo de risperidona ($4.5mg/d$) a paciente em esquema prévio com haloperidol e levomepromazina, provavelmente por inibição competitiva da *2D6* (333). Aliás, esta associação risperidona + levomepromazina também já foi responsabilizada por acatisia (509).

Embora um inibidor moderado da *2D6* e em parte um substrato da *3A*, a amitriptilina (risperidona $3mg/d$ + amitriptilina 50 a $100mg/d$) não interferiu significativamente na farmacocinética da risperidona de acordo com ensaio de 4 semanas de duração, com 12 esquizofrênicos crônicos (520). O mesmo foi registrado para o sulfato de fenelzina, um antidepressivo *IMAO* descontinuado no Brasil (antigo NARDIL[®]) (581). A fluoxetina é um potente inibidor da *2D6* e moderado inibidor da *3A* que costumeiramente determina importantes elevações da fração ativa da risperidona no plasma (em torno de 75% em média após 4 semanas, de acordo com *Spina e cols.*) estando frequentemente relacionada à acatisia e parkinsonismo e outros efeitos adversos extrapiramidais (524), já tendo sido responsabilizada por retenção urinária (59). A associação mostrou-se segura, no entanto, no estudo de *Bondolfi e cols.* com 11 pacientes psicóticos (8 metabolizadores pobres e 3 metabolizadores rápidos), com vantagens terapêuticas adicionais e boa tolerabilidade extrapiramidal, apesar de ter sido observado aumento significativo nas concentrações plasmáticas (49).

A associação com metilfenidato mostrou-se clinicamente segura e eficaz num paciente de 6 anos de idade com *Esquizofrenia Infantil e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade* (530). Do mesmo modo que o foi com o valproato, antecipam-se, a julgar pelo perfil farmacocinético das substâncias, as associações com estabilizadores do humor de segunda e terceira linha (lamotrigina, topiramato, clonazepam e gabapentina) pelo menos nos pacientes com função renal íntegra.

Quanto aos antidepressivos mais recentes, as interações possíveis com a venlafaxina (leve inibição da conversão de risperidona em *9HO-risperidona*) não parecem ter significado clínico maior, não exigindo alteração nas doses (17) assim como não interagiu com a mirtazapina (a droga-mãe é apenas parcialmente metabolizada pela *2D6*, mas o principal metabólito ativo, *8-hidróxi-mirtazapina* é substrato importante) em ensaio aberto com 12 pacientes (334) nem com reboxetina (substrato da *2C8/9* e inibidor fraco da subfamília *CYP 3A*) (525), mas a associação de risperidona (inibidor fraco da *2D6*) a paciente em uso de maprotilina (substrato da mesma isoenzima) determinou uma elevação nas concentrações do antidepressivo no plasma (420). Já foi registrado *Delirium* na associação com lítio (91), além de priapismo (431).

A paroxetina age como inibidor da *2D6* e foi descrita a ocorrência de *Síndrome Serotoninérgica* na associação com risperidona (214), muito embora o atípico já tenha demonstrado efeito protetor nesta síndrome, em razão do intenso bloqueio *5HT_{2A}* em experimentos animais, ao contrário, por exemplo, do haloperidol (418). A literatura também registra outro exemplo de interação desfavorável da associação risperidona + paroxetina, com ganho de peso notável em dois pacientes, atribuídos a uma possível competição entre os substratos pela *2D6* com inibição do metabolismo da risperidona (179). A fluvoxamina, a despeito de ser também substrato e inibidor (moderado) da *2D6* e por isto determinar aumento nas concentrações de risperidona, não demonstrou qualquer vantagem terapêutica quando acrescida ao antipsicótico em ensaio aberto com a intenção de tratar sintomas esquizofrênicos refratários residuais (positivos e negativos) em pacientes crônicos (541) e pelo menos em um dos vários casos de *Síndrome Neuroléptica Maligna* atribuídos à risperidona a fluvoxamina estava também envolvida (248). Um outro caso de neurotoxicidade grave em que se superpunham sintomas de uma *Síndrome Neuroléptica Maligna* com uma *Síndrome Serotoninérgica* foi relatado com a associação fluvoxamina/risperidona (467). Há um registro de discinesia quando da interrupção da associação citalopram/risperidona (386). O citalopram é um fraco inibidor da *2D6*, mas também já foi envolvido em associação com a risperidona na exacerbação do priapismo idiopático (171).

A cimetidina é um poderoso inibidor da *2D6* e *3A* entre outras isoenzimas do complexo do citocromo *P 450*, inibindo a hidroxilação da risperidona em *9HO-risperidona*, assim como a

oxidação da *9HO-risperidona* em metabólitos inativos, devendo ser evitada a associação (79). O antiviral ritonavir é considerado uma substância com efeitos farmacocinéticos complexos: no curto prazo age como um inibidor potente da *3A* (inibindo seu próprio metabolismo, inclusive) e no longo prazo como indutor da mesma isoenzima. Também age como inibidor menos potente sobre outras isoenzimas do complexo. O indinavir (no Brasil: CRIVAN[®], Merck), outro antiviral, comporta-se como um inibidor da *3A* e em menor intensidade da *2D6*. A literatura registra o caso de um paciente adético com *Mania*, tratado com risperidona, que foi acrescentada ao esquema prévio de ritonavir e indinavir, que desenvolveu um coma profundo secundário a altos níveis plasmáticos do antipsicótico (260) e um outro com reação motora extrapiramidal severa (espasmo do oro-faringe com dificuldades de deglutição e respiratória, além de tremores) com esta mesma associação administrada em ordem inversa (280).

Embora o antibiótico macrolídeo eritromicina teoricamente não devesse possuir grande influência em seu metabolismo (é um inibidor preferencial das isoenzimas *CYP 1A2* e das *CYP 3A*), há um caso descrito de reação desfavorável por elevação nas taxas de clomipramina (metabolizada pelas *CYP 2D6* e *CYP 1A2*) e simultaneamente da risperidona, pela competição aumentada entre os dois psicotrópicos pela *CYP 2D6*, por não desmetilação da clomipramina pela *CYP 1A2*, em adolescente em uso destes dois medicamentos psicoativos, a quem fora adicionalmente administrado o antibiótico (166).

Não mostrou qualquer interação indesejável com a rivastigmina (no Brasil: EXELON[®], Novartis), um anticolinesterásico cujo metabolismo não envolve as isoenzimas do complexo *P 450* em 8 pacientes senis (*Alzheimer*, n = 65; *Demência Vascul*ar, n = 10 ou formas mistas, n = 15) (0,5 a 2mg/d plus 3 a 12mg/d) em ensaio randomizado de 20 semanas (578). A associação com donepezil (5mg) (no Brasil: ERANZ[®], Wyeth), metabolizado pelas mesmas isoenzimas da risperidona (1mg), *2D6* e *3A4*, também se mostrou segura em idosos, segundo recente estudo de pesquisadores da *Janssen* (605) conduzido em resposta a dúvidas recentemente levantadas na literatura quanto ao potencial de risco extrapiramidal da associação (331). Do mesmo modo comportou-se a associação com galantamina (no Brasil: REMINYL[®], Janssen-Cilag) (substrato da *2D6* sem ação inibitória) em pacientes desta faixa etária, dispensando ajuste de

doses nas duas substâncias (240).

Associação com metformina para redução do ganho ponderal foi recurso que já se mostrou útil e bem tolerado farmacocineticamente (substância de excreção renal, sem metabolismo pelas isoenzimas do *CYP 450*, no Brasil: GLIFAGE[®], Merck) em adolescentes em uso de risperidona (396).

Estudo duplo-cego recente sugeriu ganhos adicionais na redução global da psicopatologia esquizofrênica com a adição de celecoxib (no Brasil: CELEBRA[®], Pharmacia) (400mg/d) à risperidona (2 a 6mg/d), uma substância imunomoduladora com ação antiinflamatória, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos com resultados carentes de replicação por futuros experimentos similares adicionais (deve ser recordado que o celecoxib é inibidor moderado da *2D6*, muito embora não tenha sido registrado no estudo aumento das concentrações de risperidona como teoricamente, pelo menos, seria de esperar) (399). O mesmo pode ser dito da interação favorável observada com a adição de 50mg/d de *D-cicloserina* (um agonista parcial dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos subtipo *NMDA* do mesmo modo que a glicina e a *D-serina*) ao tratamento com antipsicóticos com acentuada melhora adicional da sintomatologia negativa, fato inicialmente observado com os neurolépticos (204) e agora confirmado também para olanzapina e risperidona (227).

A farmacocinética da risperidona, ao contrário da olanzapina, não parece sofrer alteração significativa com a administração de probenecida (356).

Finalmente, associação com *ECT* mostrou-se segura e opção útil no controle da heteroagressividade contumaz refratária de alguns pacientes esquizofrênicos (233).

Superdosagens

Menos de 10% das superdosagens com antipsicóticos, a maioria intencionais com finalidades suicidas, envolvem apenas uma substância psicoativa e, não raramente, envolvem álcool e outras substâncias de abuso (78). No que concerne à risperidona, até meados de 1998 havia apenas um caso bem documentado com êxito letal publicado, mas também havia relato de intoxicação grave com complicações cardiovasculares com dose de 245mg em paciente jovem e fisicamente saudável, com a provável

participação de interação medicamentosa com a fluvoxamina (292).

Já há também um suicídio descrito na literatura com verificação de concentrações post-mortem no sangue de 1,8mg/L, no conteúdo gástrico de 34.6mg/L e de 14.4mg/L (17.8mg/L de 9-hidróxi-risperidona) na urina (528).

Os sintomas mais freqüentes são a sonolência, sedação, hipotensão, taquicardia e reações extrapiramidais.

As superdosagens com a risperidona isoladamente têm, geralmente, um desfecho benigno, mas também podem se acompanhar de anormalidades eletrocardiográficas cuja monitoração é imperativa (64, 85, 417). Também já foram descritas hiponatremia, hipocalemia, prolongamento do intervalo QTc, alargamento do QRS, convulsões e parada cardiorespiratória.

Deve ser instituída de imediato a lavagem gástrica com administração de carvão ativado e laxantes, uma vez garantida adequada oxigenação e ventilação e excluídos os riscos de aspiração traqueobrônquica. A diálise não tem utilidade relevante, dada a alta taxa de ligação às proteínas do plasma.

Se antiarrítmicos se tornarem necessários, devem ser evitadas quinidina, disopirâmida e procainamida pelo risco de interações e maior prolongamento do intervalo QTc. O bretilium carrega um risco adicional de hipotensão ao interagir com a risperidona e também deve ser evitado. Medidas de suporte incluem adequada reposição de líquidos, correção de eventuais distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos. O uso de epinefrina ou dopamina está contra-indicado pelo agravamento da hipotensão no contexto de bloqueio alfaadrenérgico como o determinado pela risperidona.

Extrapiramidalismo severo deverá ser tratado com medicamentos anticolinérgicos.

No Brasil:

RISPERDAL® - (Janssen-Cilag) – comp 1, 2, 3 e 4mg. Cx c/ 20 comp. Sol oral – fr 100ml (pipeta dosadora de 3ml). **Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda: SAC: 0800.7011851 - www.janssen-cilag.com.br.** Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP
RISPERIDON® (Cristália) – comp de 1mg (cx c/ 6), 2 e 3mg (cx c/ 20). **Cristália.**
ZARGUS® (Biosintética) – comp revest de 1, 2 e 3mg. Cx. C/ 20. **Biosintética: SAC 0800-15-1036. www.biosintetica.com.br.**

No Exterior:

BELIVON® (Suécia) (Itália) (Alemanha) (Organon) - comp 1, 2, 3, 4mg (na Suécia também solução 1mg/ml). RISPERDAL® (USA) (Noruega) (África do Sul) (Janssen) (Reino Unido) (Janssen Organon) (República Checa) (Janssen Pharmaceutica) (Austrália) (Dinamarca) (Nova Zelândia) (Finlândia) (França) (Irlanda) (Bélgica) (Espanha) (Holanda) (Hungria) RISPERIN® (Gador) (Espanha) comp 1, 2, 3mg; RISPOLEPT® (Janssen) (Polônia) (Estônia) (Romênia) – comp 1, 2, 3, 4mg – (Polônia) - sol oral 1 mg/ml.
RISPOLIN® (Organon) - comp 1, 2, 3, 4mg.

Referências Bibliográficas (Benzisoxazóis)

01. ABC News. Reuters. FDA Rejects J&J's Injectable Risperdal. July 1st, 2002. (Disponível em <http://abcnews.go.com/index.html>).
02. Aboraya A, Schumacher J, Abdalla E, LePage J, McGhee M, Butcher D, Griffin H, Shahda M. Neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone and olanzapine in first-episode schizophrenia. *W V Med J* 2002 Mar-Apr;98(2):63-5.
03. Ad-Dab'bagh Y, Greenfield B, Milne-Smith J, Freedman H. Inpatient treatment of severe disruptive behaviour disorders with risperidone and milieu therapy. *Can J Psychiatry* 2000 May;45(4):376-82.
04. Addington DE, Jones B, Bloom D, Chouinard G, Remington G, Albright P. Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone: a retrospective study. *Clin Ther* 1993 Sep-Oct;15(5):917-26.
05. Addington DE, Toews JA, Addington JM. Risperidone and tardive dyskinesia: a case report. *J Clin Psychiatry* 1995 Oct;56(10):484-5.
06. Adesanya A, Pantelis C. Adjunctive risperidone treatment in patients with 'clozapine-resistant schizophrenia'. *Aust N Z J Psychiatry* 2000 Jun;34(3):333-4.
07. Aleman A, Kahn RS. Effects of the atypical antipsychotic risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Aug;11(4):289-93.
08. Alevizos B, Lykouras L, Zervas IM, Christodoulou GN. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Oct;22(5):461-7.
09. Allain H, Tessier C, Bentue-Ferrer D, Tarral A, Le Breton S, Gandon M, Bouhours P. Effects of risperidone on psychometric and cognitive functions in healthy elderly volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 Feb;165(4):419-29.
10. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999 Nov;156(11):1686-96.
11. Almond DS, Rhodes LE, Pirmohamed M. Risperidone-induced photosensitivity. *Postgrad Med J* 1998 Apr;74(870):252-3.
12. Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A simulation model comparing olanzapine, risperidone and haloperidol. *Pharmacoeconomics* 2000 Apr;17(4):383-9.

13. Altamura AC, Sassella F, Santini A, Montrésor C, Fumagalli S, Mundo E. Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice. *Drugs* 2003;63(5):493-512.
14. Alves CR, Silva MT. Facilitation of latent inhibition by the atypical antipsychotic risperidone. *Pharmacol Biochem Behav* 2001 Mar;68(3):503-6.
15. Alzaid K, Jones BD. A case report of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Feb;17(1):58-9.
16. Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL; Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002 Aug;159(8):1337-46.
17. Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. *J Clin Pharmacol* 1999 Mar;39(3):297-309.
18. Anand HS. Re: Acute dystonic reaction with risperidone. *Can J Psychiatry* 1996 Aug;41(6):412.
19. Ananth J, Burgoyne K, Aquino S. Meige's syndrome associated with risperidone therapy. *Am J Psychiatry* 2000 Jan;157(1):149.
20. Andrade C. Risperidone may worsen fluoxetine-treated OCD. *J Clin Psychiatry* 1998 May;59(5):255-6.
21. Ankem MK, Ferlise VJ, Han KR, Gazi MA, Koppisch AR, Weiss RE. Risperidone-induced priapism. *Scand J Urol Nephrol* 2002 Feb;36(1):91-2.
22. Anton AHR, Megens AAHP, Niemegeers CJE, Awouters FHL. Antipsychotic profile and side-effects liability of haloperidol, risperidone and ocapridone as predicted from their differential interaction with amphetamine in rats. *Drug Dev Res* 1992; 26: 129-145.
23. Arnold LE, Aman MG, Martin A, Collier-Crespin A, Vitiello B, Tierney E, Asarnow R, Bell-Bradshaw F, Freeman BJ, Gates-Ulanet P, Klin A, McCracken JT, McDougle CJ, McGough JJ, Posey DJ, Scahill L, Swiezy NB, Ritz L, Volkmar F. Assessment in multisite randomized clinical trials of patients with autistic disorder: the Autism RUPP Network. *Research Units on Pediatric Psychopharmacology. J Autism Dev Disord* 2000 Apr;30(2):99-111.
24. Ashcroft DM, Frischer M, Lockett J, Chapman SR. Variations in prescribing atypical antipsychotic drugs in primary care: cross-sectional study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 Jun;11(4):285-9.
25. Aubry JM, Simon AE, Bertschy G. Possible induction of mania and hypomania by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 2000 Sep;61(9):649-55.
26. Azorin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Pere JJ, Giguere M, Bourdeix I. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001 Aug;158(8):1305-13.
27. Bahro M, Kampf C, Strnad J. Catatonia under medication with risperidone in a 61-year-old patient. *Acta Psychiatr Scand* 1999 Mar;99(3):223-4; discussion 224-6.
28. Bajjoka I, Patel T, O'Sullivan T. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Emerg Med* 1997 Nov;30(5):698-700.
29. Bakaras P, Georgoussi M, Liakos A. Development of obsessive and depressive symptoms during risperidone treatment. *Br J Psychiatry* 1999 Jun;174:559.
30. Barak Y. No weight gain among elderly schizophrenia patients after 1 year of risperidone treatment. *J Clin Psychiatry* 2002 Feb;63(2):117-9.
31. Barkin JS, Pais VM Jr, Gaffney MF. Induction of mania by risperidone resistant to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Feb;17(1):57-8.
32. Barnard L, Young AH, Pearson J, Geddes J, O'Brien G. A systematic review of the use of atypical antipsychotics in autism. *J Psychopharmacol* 2002 Mar;16(1):93-101.
33. Bassitt DP, de Souza Lobo Garcia L. Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Pharmacopsychiatry* 2000 Jul;33(4):155-6.
34. Beauchemin MA, Millaud F, Nguyen KA. A case of neuroleptic malignant syndrome with clozapine and risperidone. *Can J Psychiatry* 2002 Nov;47(9):886.
35. Belzie LR. Risperidone for AIDS-associated dementia: a case series. *AIDS Patient Care STDS* 1996 Aug;10(4):246-9.
36. Benazzi F. Gynecomastia with risperidone-fluoxetine combination. *Pharmacopsychiatry* 1999 Jan;32(1):41.
37. Bennett JA, Keck PE Jr, Wallhauser LJ. Desmopressin for risperidone-induced enuresis. *Ann Clin Psychiatry* 1994 Jun;6(2):139-40.
38. Berent I et al. Pancreatitis associated with risperidone treatment [Letter]. *Amer J Psychiatry* 1997;154:130-1.
39. Bhana N, Spencer CM. Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Drugs Aging* 2000 Jun;16(6):451-71.
40. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002 Jun;159(6):1018-28.
41. Bilici M, Cakirbay H, Guler M, Tosun M, Ulgen M, Tan U. Classical and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002 Jul;112(7):817-28.
42. Biswas A, Mittal P, Chaturvedi S, Prasad A. Risperidone induced cytopenias. *J Assoc Physicians India* 2000 Nov;48(11):1122-3.
43. Blumer D, Wakhlu S, Montouris G, Wyler AR. Treatment of the interictal psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000 Feb;61(2):110-22.
44. Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, Hern Ndez G, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Porras A. Frequency of Sexual Dysfunction and Other Reproductive Side-effects in Patients with Schizophrenia Treated with Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, or Haloperidol: The Results of the EIRE Study. *J Sex Marital Ther* 2003 Mar-Apr;29(2):125-47.
45. Bolos J, Anglada L, Gubert S, Planas JM, Agut J, Princep M, De la Fuente N, Sacristan A, Ortiz JA. 7-[3-(1-piperidinyl)propoxy]chromenones as potential atypical antipsychotics. 2. Pharmacological profile of 7-[3-[4-(6-fluoro-1, 2-benzisoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]propoxy]-3-(hydroxymethyl)chromen-4-one (abaperidone, FI-8602). *J Med Chem* 1998 Dec 31;41(27):5402-9.
46. Bolos J, Gubert S, Anglada L, Planas JM, Burgarolas C, Castello JM, Sacristan A, Ortiz JA. 7-[3-(1-piperidinyl)propoxy]chromenones as potential atypical antipsychotics. *J Med Chem* 1996 Jul 19;39(15):2962-70.
47. Bondolfi G, Baumann P, Dufour H. Treatment-resistant schizophrenia: clinical experience with new antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6 Suppl 2:S21-5.
48. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *The Risperidone Study Group. Am J Psychiatry* 1998 Apr;155(4):499-504.
49. Bondolfi G, Eap CB, Bertschy G, Zullino D, Vermeulen A, Baumann P. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidone in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry* 2002 Mar;35(2):50-6.
50. Bonwick RJ, Hopwood MJ, Morris PL. Neuroleptic malignant syndrome and risperidone: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 1996 Jun;30(3):419-21.

51. Boon-Yasidhi V, Taruga J, Suwanwattana C, Soising L. Risperidone in the treatment of autistic Thai children under 4 years of age. *J Med Assoc Thai* 2002 Aug;85 Suppl 2:S784-9.
52. Borison RL, Diamond B, Pathiraja A, Meibach RC. Pharmacokinetics of risperidone in chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1994;30(2):193-7.
53. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992;28(2):213-8.
54. Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry* 1999 Jul;60(7):469-76.
55. Borkowska A, Araszkiwicz A, Rajewski A, Rybakowski JK. Risperidone treatment of schizophrenia: improvement in psychopathology and neuropsychological tests. *Neuropsychobiology* 2002 May;35(3):119-21.
56. Bottlender R, Jager M, Hofschuster E, Dobmeier P, Moller HJ. Neuroleptic malignant syndrome due to atypical neuroleptics: three episodes in one patient. *Pharmacopsychiatry* 2002 May;35(3):119-21.
57. Bouchard RH, Merette C, Pourcher E, Demers MF, Villeneuve J, Roy-Gagnon MH, Gauthier Y, Cliche D, Labelle A, Filteau MJ, Roy MA, Mazide M. Longitudinal comparative study of risperidone and conventional neuroleptics for treating patients with schizophrenia. The Quebec Schizophrenia Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Jun;20(3):295-304.
58. Bowden CR, Voina SJ, Woestenborghs R, De Coster R, Heykants J. Stimulation by risperidone of rat prolactin secretion in vivo and in cultured pituitary cells in vitro. *Pharmacol Exp Ther* 1992 Aug;262(2):699-706.
59. Bozikas V, Petrikis P, Karavatos A. Urinary retention caused after fluoxetine-risperidone combination. *J Psychopharmacol* 2001 Jun;15(2):142-3.
60. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM, Lafargue RT, Clifton A, Pickar D. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999 Feb;156(2):294-8.
61. Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM, Mulligan RS, Ell PJ, Pilowsky LS. Optimizing Limbic Selective D2/D3 Receptor Occupancy by Risperidone: A [123I]-Epidepride SPET Study. *J Clin Psychopharmacol* 2003 Feb;23(1):5-14.
62. Brevik A, Farver D. Atypical antipsychotic induced mild hypothermia. *S D J Med* 2003 Feb;56(2):67-70.
63. Brody AL. Acute dystonia induced by rapid increase in risperidone dosage. *J Clin Psychopharmacol* 1996 Dec;16(6):461-2.
64. Brown K, Levy H, Brenner C, Leffler S, Hamburg EL. Overdose of risperidone. *Ann Emerg Med* 1993 Dec;22(12):1908-10.
65. Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkridge SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry* 2001 Jan;62(1):50-6.
66. Bruun RD, Budman CL. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996 Jan;57(1):29-31.
67. Bryden KE, Carrey NJ, Kutcher SP. Update and recommendations for the use of antipsychotics in early-onset psychoses. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Summer;11(2):113-30.
68. Buckley PF. Broad therapeutic uses of atypical antipsychotic medications. *Biol Psychiatry* 2001 Dec 1;50(11):912-24.
69. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melman CT. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 2001 Apr;62(4):239-48.
70. Bullock R, Libretto S. Risperidone in the treatment of psychoses in the elderly: a case report series. *Eur Psychiatry* 2002 Apr;17(2):96-103.
71. Burke JG, Reveley MA. Improved antisaccade performance with risperidone in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Apr;72(4):449-54.
72. Buzan RD. Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1996 May;153(5):734-5.
73. Byerly MJ, Weber MT, Brooks DL, Snow LR, Worley MA, Lescoufflair E. Antipsychotic medications and the elderly: effects on cognition and implications for use. *Drugs Aging* 2001;18(1):45-61.
74. Caccia S. New antipsychotic agents for schizophrenia: pharmacokinetics and metabolism update. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Jul;3(7):1073-80.
75. Campbell M. Risperidone-induced tardive dyskinesia in first-episode psychotic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999 Jun;19(3):276-7.
76. Cannon TD, Huttunen MO, Dahlstrom M, Larmo I, Rasanen P, Juriloo A. Antipsychotic drug treatment in the prodromal phase of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 Jul;159(7):1230-2.
77. Cantillon M, De La Puente AM, Palmer BW. Psychosis in Alzheimer's Disease. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998 Jan;3(1):34-40.
78. Capel MM, Colbridge MG, Henry JA. Overdose profiles of new antipsychotic agents. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000 Mar;3(1):51-54.
79. Cardonni AA. Risperidone: review and assessment of its role in the treatment of schizophrenia. *Ann Pharmacother* 1995;29:610-18.
80. Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A. Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995 Nov;10(4):207-13.
81. Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry* 2002 Dec;63(12):1135-9.
82. Casas M, Gutierrez M, Gibert J, Bobes J, Roncero C, Octavio I. Risperidone in the treatment of psychotic patients with opiate abuse and dependence. *Actas Esp Psiquiatr* 2001 Nov-Dec;29(6):380-5.
83. Castelão JF, Ferreira L, Gelders YG, Heylen SL. The efficacy of the D2 and 5-HT2 antagonist risperidone (R 64,766) in the treatment of chronic psychosis. An open dose-finding study. *Schizophr Res* 1989 Jul-Oct;2(4-5):411-5.
84. Castle D, Morgan V, Jablensky A. Antipsychotic use in Australia: the patients' perspective. *Aust N Z J Psychiatry* 2002 Oct;36(5):633-41.
85. Catalano G, Catalano MC, Nunez CY, Walker SC. Atypical antipsychotic overdose in the pediatric population. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Winter;11(4):425-34.
86. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002 Jan;159(1):109-15.
87. Ceskova E, Svestka J. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry* 1993 Jul;26(4):121-4.
88. Cetin M, Ebrinc S, Agargun MY, Yigit S. Risperidone for the treatment of monosymptomatic hypochondriacal psychosis. *J Clin Psychiatry* 1999 Aug;60(8):554.
89. Chan WC, Lam LC, Choy CN, Leung VP, Li SW, Chiu HF. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Dec;16(12):1156-62.

90. Chan-Ob T, Kuntawongse N, Boonyanaruthee V. Quetiapine for tic disorder: a case report. *J Med Assoc Thai* 2001 Nov;84(11):1624-8.
91. Chen B, Cardasis W. Delirium induced by lithium and risperidone combination. *Am J Psychiatry* 1996 Sep;153(9):1233-4.
92. Chen JY, Bai YM, Pyng LY, Lin CC. Risperidone for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2001 Nov;158(11):1931-2.
93. Chen RS, Nadkarni PM, Levin FL, Miller PL, Erdos J, Rosenheck RA. Using a computer database to monitor compliance with pharmacotherapeutic guidelines for schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2000 Jun;51(6):791-4.
94. Chlan-Fourney J, Ashe P, Nysten K, Juorio AV, Li XM. Differential regulation of hippocampal BDNF mRNA by typical and atypical antipsychotic administration. *Brain Res* 2002 Nov 1;954(1):11-20.
95. Chong SA, Tan CH, Lee HS. Atrial ectopics with clozapine-risperidone combination. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Apr;17(2):130-1.
96. Chouinard G. Effects of risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the Canadian multicenter risperidone study. *J Clin Psychopharmacol* 1995 Feb;15(1 Suppl 1):36S-44S.
97. Chouinard G, Albright OS. Economic and health state utility determinations for schizophrenic patients treated with risperidone or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Aug;17(4):298-307.
98. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993 Feb;13(1):25-40.
99. Chouinard G, Vainer JL, Belanger MC, Turnier L, Beaudry P, Roy JY, Miller R. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994 Nov;18(7):1129-41.
100. Chua L, Chong SA, Pang E, Ng VP, Chan YH. The effect of risperidone on cognitive functioning in a sample of Asian patients with schizophrenia in Singapore. *Singapore Med J* 2001 Jun;42(6):243-6.
101. Citrome L, Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults: a review of the current evidence. *Harv Rev Psychiatry* 2002 Sep-Oct;10(5):280-91.
102. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001 Nov;52(11):1510-4.
103. Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992 Apr;85(4):295-305.
104. Cohen LG, Biederman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Winter;11(4):435-40.
105. Cohen S, Glazewski R, Khan S, Khan A. Weight gain with risperidone among patients with mental retardation: effect of calorie restriction. *J Clin Psychiatry* 2001 Feb;62(2):114-6.
106. Cohen SA, Thrig K, Lott RS, Kerrick JM. Risperidone for aggression and self-injurious behavior in adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 1998 Jun;28(3):229-33.
107. Coley KC, Carter CS, DaPos SV, Maxwell R, Wilson JW, Branch RA. Effectiveness of antipsychotic therapy in a naturalistic setting: a comparison between risperidone, perphenazine, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 1999 Dec;60(12):850-6.
108. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002 Winter;36(1):143-64.
109. Compton MT, Miller AH. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *J Clin Psychiatry* 2001 May;62(5):362-6.
110. Condren RM, Cooney C. Use of drugs by Old Age Psychiatrists in the treatment of psychotic and behavioural symptoms in patients with dementia. *Aging Ment Health* 2001 Aug;5(3):235-41.
111. Conley RR, Love RC, Kelly DL, Bartko JJ. Rehospitalization rates of patients recently discharged on a regimen of risperidone or clozapine. *Am J Psychiatry* 1999 Jun;156(6):863-8.
112. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001 May;158(5):765-74.
113. Conlon L, Fahy TJ, OToole R, Gilligan J, Prescott P. Risperidone in chronic schizophrenia: a detailed audit, open switch study and two-year follow-up of patients on depot medication. *Eur Psychiatry* 2002 Dec;17(8):459-65.
114. Corbett R, Hartman H, Kerman LL, Woods AT, Strupczewski JT, Helsley GC, Conway SC, Dunn RW. Effects of atypical antipsychotic agents on social behavior in rodents. *Pharmacol Biochem Behav* 1993 May;45(1):9-17.
115. Cordeiro Q Jr, Elkis H. Pancreatitis and cholestatic hepatitis induced by risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Oct;21(5):529-30.
116. Costa D, Kroll R. Stuttering: an update for physicians. *CMAJ* 2000 Jun 27;162(13):1849-55.
117. Cozza SJ, Edison DL. Risperidone in adolescents. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994 Oct;33(8):1211.
118. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R; The Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002 Jan 3;346(1):16-22.
119. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry* 2001 Mar;62(3):153-7.
120. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:69-82.
121. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Jun;22(3):244-51.
122. Darby JK, Pasta DJ, Elfand L, Dabiri L, Clark L, Herbert J. Risperidone dose and blood level variability: accumulation effects and interindividual and intraindividual variability in the nonresponder patient in the clinical practice setting. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Dec;17(6):478-84.
123. Dave M. Two cases of risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1995 Aug;152(8):1233-4.
124. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000 Sep;22(9):1085-96.
125. Davidson M. Long-term safety of risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 21:26-8.
126. Davidson M, Harvey PD, Vervarcke J, Gagiano CA, De Hooge JD, Bray G, Dose M, Barak Y, Haushofer M. A long-term, multicenter, open-label study of risperidone in elderly patients with psychosis. On behalf of the Risperidone Working Group. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 Jun;15(6):506-14.

127. Davies A, Adena MA, Keks NA, Catts SV, Lambert T, Schweitzer I. Risperidone versus haloperidol: I. Meta-analysis of efficacy and safety. *Clin Ther* 1998 Jan-Feb;20(1):58-71.
128. Davies A, Langley PC, Keks NA, Catts SV, Lambert T, Schweitzer I. Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness. *Clin Ther* 1998 Jan-Feb;20(1):196-213.
129. Davis JM, Chen N. Clinical profile of an atypical antipsychotic: risperidone. *Schizophr Bull* 2002;28(1):43-61.
130. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999 Sep 22;53(5):946-55.
131. Demb HB. Risperidone in young children with pervasive developmental disorders and other developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996 Spring;6(1):79-80.
132. Dernovsek MZ, Tavcar R. Risperidone-induced leucopenia and neutropenia. *Br J Psychiatry* 1997 Oct;171:393-4.
133. DeSilva CC, Nurse MC, Vokey K. Steroid-induced psychosis treated with risperidone. *Can J Psychiatry* 2002 May;47(4):388-9.
134. DeVane CL, Nemeroff CB. An evaluation of risperidone drug interactions. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):408-16.
135. Dickson RA, Dalby JT, Williams R, Edwards AL. Risperidone-induced prolactin elevations in premenopausal women with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995 Jul;152(7):1102-3.
136. Dickson RA, Glazer WM. Hyperprolactinemia and male sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1999 Feb;60(2):125.
137. Dickson R, Williams R, Dalby JT. Dystonic reaction and relapse with clozapine discontinuation and risperidone initiation. *Can J Psychiatry* 1994 Apr;39(3):184.
138. Dinakar HS, Sobel RN, Bopp JH, Daniels A, Mauro S. Efficacy of olanzapine and risperidone for treatment-refractory schizophrenia among long-stay state hospital patients. *Psychiatr Serv* 2002 Jun;53(6):755-7.
139. Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Feb;22(1):31-9.
140. Dodt JE, Byerly MJ, Cuadros C, Christensen RC. Treatment of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline. *Am J Psychiatry* 1997 Apr;154(4):582.
141. Doig A, Sembhi S, Livingston G. Acute confusional states during treatment with risperidone. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 Jun;15(6):534-5.
142. Dossenbach MR, Kratky P, Schneidman M, Grundy SL, Metcalfe S, Tollefson GD, Belmaker RH. Evidence for the effectiveness of olanzapine among patients nonresponsive and/or intolerant to risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 2:28-34.
143. Drici MD, Wang WX, Liu XK, Woosley RL, Flockhart DA. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Dec;18(6):477-81.
144. Dryden-Edwards RC, Reiss AL. Differential response of psychotic and obsessive symptoms to risperidone in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996 Summer;6(2):139-45.
145. Durrenberger S, de Leon J. Acute dystonic reaction to lithium and risperidone. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999 Fall;11(4):518-9.
146. Dursun SM, Ohuboka OJ, Devarajan S, Kutcher SP. High-dose vitamin E plus vitamin B6 treatment of risperidone-related neuroleptic malignant syndrome. *J Psychopharmacol* 1998;12(2):220-1.
147. Dwight MM, Keck PE Jr, Stanton SP, Strakowski SM, McElroy SL. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder. *Lancet* 1994 Aug 20;344(8921):554-5.
148. Edwards RJ, Pople IK. Side-effects of risperidone therapy mimicking cerebrospinal fluid shunt malfunction: implications for clinical monitoring and management. *J Psychopharmacol* 2002 Jun;16(2):177-9.
149. Edell WS, Tunis SL. Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia in geropsychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001 Summer;9(3):289-97.
150. El-Bizri H, Fairweather DB, Guven A, Zaninelli R. Efficacy and tolerability of Iloperidone in elderly patients with psychotic and behavioral symptoms associated with dementia. Poster 2. Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, October 2002. (disponível em: <http://www.titanpharm.com/pdf/El-Bizri.pdf>).
151. Ellingrod VL, Schultz SK, Ekstam-Smith K, Kutscher E, Turvey C, Arndt S. Comparison of risperidone with olanzapine in elderly patients with dementia and psychosis. *Pharmacotherapy* 2002 Jan;22(1):1-5.
152. Ellis T, Cudkovicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000 Summer;12(3):364-9.
153. Elman I, Goldstein DS, Green AI, Eisenhofer G, Folio CJ, Holmes CS, Pickar D, Breier A. Effects of risperidone on the peripheral noradrenergic system in patients with schizophrenia: a comparison with clozapine and placebo. *Neuropsychopharmacology* 2002 Aug;27(2):293-300.
154. Emes CE, Millson RC. Risperidone-induced priapism. *Can J Psychiatry* 1994 Jun;39(5):315-6.
155. Emsley RA. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. Risperidone Working Group. *Schizophr Bull* 1999;25(4):721-9.
156. Epperson CN, Fasula D, Wasylyk S, Price LH, McDougale CJ. Risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-resistant trichotillomania: three cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9(1):43-9.
157. Erdemoglu AK, Boratav C. Risperidone in chorea and psychosis of Huntington's disease. *Eur J Neurol* 2002 Mar;9(2):182-3.
158. Fairweather DB, Young F, Zaninelli R. Iloperidone is effective and well-tolerated in the long term treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. Poster 1. Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, October 2002. (disponível em: <http://www.titanpharm.com/pdf/Fairweather.pdf>).
159. Falletti AE. Risperidone for control of agitation in dementia patients. *Am J Health Syst Pharm* 2000 May 1;57(9):862-70.
160. Fang J, Bourin M, Baker GB. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1999 Feb;359(2):147-51.
161. Faulk RS, Gilmore JH, Jensen EW, Perkins DO. Risperidone-induced dystonic reaction. *Am J Psychiatry* 1996 Apr;153(4):577.
162. Findling RL, Maxwell K, Wiznitzer M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(1):155-9.
163. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000 Apr;39(4):509-16.

165. Finkel B, Lerner AG, Oyffe I, Sigal M. Risperidone-associated agranulocytosis. *Am J Psychiatry* 1998 Jun;155(6):855-6.
166. Fisman S, Reniers D, Diaz P. Erythromycin interaction with risperidone or clomipramine in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996 Summer;6(2):133-8.
167. Fisman S, Steele M. Use of risperidone in pervasive developmental disorders: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996 Fall;6(3):177-90.
168. Flynn SW, MacEwan GW, Altman S, Kopala LC, Fredrikson DH, Smith GN, Honer WG. An open comparison of clozapine and risperidone in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1998 Jan;31(1):25-9.
169. Frangou S, Lewis M. Atypical antipsychotics in ordinary clinical practice: a pharmaco-epidemiologic survey in a south London service. *Eur Psychiatry* 2000 May;15(3):220-6.
170. Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens TE, Spencer TJ, Kim GS, Shapiro S. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999 Aug;38(8):960-5.
171. Freudenreich O. Exacerbation of idiopathic priapism with risperidone-citalopram combination. *J Clin Psychiatry* 2002 Mar;63(3):249-50.
172. Freyne A, Kenny E, Cooney C. Delusions of infestation—a case report of response to risperidone. *Ir Med J* 1999 Nov-Dec;92(7):435.
173. Friedlander R, Lazar S, Klancnik J. Atypical antipsychotic use in treating adolescents and young adults with developmental disabilities. *Can J Psychiatry* 2001 Oct;46(8):741-5.
174. Friedman JH. Atypical antipsychotics in the EPS-vulnerable patient. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:39-51.
175. Friedman JH, Goldstein S, Jacques C. Substituting clozapine for olanzapine in psychiatrically stable Parkinson's disease patients: results of an open label pilot study. *Clin Neuropharmacol* 1998 Sep-Oct;21(5):285-8.
176. Frota LH. Parecer ao Projeto de Pesquisa a cargo do Prof. Marcio Versiani: "Iloperidona: Estudo Comparativo com Haloperidol." Setembro 1998, Comitê de Ética em Pesquisas – IPUB/UFRJ.
177. Frota LH, Bueno JR, Silva Filho JF. Risperidona, Amisulprida, Quetiapina e Ziprasidona: Comentários Finais ao Protocolo do Ministério da Saúde para Antipsicóticos Atípicos de Segunda Geração. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001; 50 (9-10):337-362.
178. Frota LH, Brasil MAA, Bueno JR, Silva Filho JF. Quetiapina: apoio à adoção e proposta de protocolo para um novo antipsicótico atípico no Sistema Único de Saúde (SUS). *J Brasil Psiquiatria* 2002; 51(5):299-312.
179. Fukui H, Murai T. Severe weight gain induced by combination treatment with risperidone and paroxetine. *Clin Neuropharmacol* 2002 Sep-Oct;25(5):269-71.
180. Fuller MA, Shermock KM, Secic M, Laich JS, Durkin MB. Service use and costs among VA patients with schizophrenia taking risperidone or olanzapine. *Psychiatr Serv* 2002 Jul;53(7):855-60.
181. Furmaga KM, DeLeon OA, Sinha SB, Jobe TH, Gaviria M. Psychosis in medical conditions: response to risperidone. *Gen Hosp Psychiatry* 1997 May;19(3):223-8.
182. Gabriel A. A case of resistant trichotillomania treated with risperidone-augmented fluvoxamine. *Can J Psychiatry* 2001 Apr;46(3):285-6.
183. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Mar;41(3):330-6.
184. Gajwani P, Franco-Bronson K, Tesar GE. Risperidone-induced sialorrhea. *Psychosomatics* 2001 May-Jun;42(3):276.
185. Ganguli R, Brar JS, Ayrton Z. Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *Schizophr Res* 2001 Apr 30;49(3):261-7.
186. Garcia-Fernandez L, Alcantara Lapaz AG, Martinez Herrera MJ. Paranoia erotica (Clerambault syndrome) successfully treated with risperidone. *Ann Pharmacother* 2002 Dec;36(12):1973-4.
187. Garcia-Osta A, Frechilla D, Del Rio J. Reduced basal and phencyclidine-induced expression of heat shock protein-70 in rat pre-frontal cortex by the atypical antipsychotic abaperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003 Feb;27(1):31-6.
188. Gazzola LR, Opler LA. Return of menstruation after switching from risperidone to olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Dec;18(6):486-7.
189. Gedye A. Neuroleptic-induced dementia, documented in four adults with mental retardation. *Ment Retard* 1998;36:182-6.
190. Gelders YG, Heylen SL, Vanden Bussche G, Reyntjens AJ, Janssen PA. Pilot clinical investigation of risperidone in the treatment of psychotic patients. *Pharmacopsychiatry* 1990 Sep;23(5):206-11.
191. Gerlach J. Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria. *Ann Clin Psychiatry* 2002 Mar;14(1):47-57.
192. Ghaemi SN, Sachs GS. Long-term risperidone treatment in bipolar disorder: 6-month follow up. *Int Clin Psychopharmacol* 1997 Nov;12(6):333-8.
193. Ghaemi SN, Sachs GS, Baldassano CF, Truman CJ. Acute treatment of bipolar disorder with adjunctive risperidone in outpatients. *Can J Psychiatry* 1997 Mar;42(2):196-9.
194. Gianfrancesco F, Durkin MB, Mahmoud R, Wang RH. Use of healthcare services by patients treated with risperidone versus conventional antipsychotic agents. *Pharmacoeconomics* 2002;20(6):413-27.
195. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct;63(10):920-30.
196. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1* 2003. Oxford: Update Software.
197. Giner V, Munoz R, Redon J. Risperidone and severe cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *J Intern Med* 2002 Feb;251(2):177-8.
198. Ginsberg G, Shani S, Lev B. Cost-benefit analysis of risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia in Israel. *Pharmacoeconomics* 1998 Feb;13(2):231-41.
199. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001 Nov;158(11):1774-82.
200. Gleason PP, Conigliaro RL. Neuroleptic malignant syndrome with risperidone. *Pharmacotherapy* 1997 May-Jun;17(3):617-21.
201. Glick ID, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. *J Psychiatr Res* 2001 May-Jun;35(3):187-91.
202. Ghuais P, Bastide M, Caron J, Adamantidis M. Risperidone prolongs cardiac action potential through reduction of K⁺ currents in rabbit myocytes. *Eur J Pharmacol* 2002 May 31;444(3):123-32.
203. Glynn SM, Marder SR, Liberman RP, Blair K, Wirshing WC, Wirshing DA, Ross D, Mintz J. Supplementing clinic-based skills training with manual-based community support sessions: effects on social adjustment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 May;159(5):829-37.

204. Goff DC et al. Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1213-15.
205. Grabowski J, Rhoades H, Silverman P, Schmitz JM, Stotts A, Creson D, Bailey R. Risperidone for the treatment of cocaine dependence: randomized, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Jun;20(3):305-10.
206. Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmet SV, Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res* 2003 Mar 1;60(1):81-5.
207. Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Liberman RP, Mintz J. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 2002 Jun 15;51(12):972-8.
208. Guille C, Sachs GS, Ghaemi SN. A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000 Sep;61(9):638-42.
209. Gupta S, Frank B, Madhusoodanan S. Risperidone-associated galactorrhea in a male teenager. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 May;40(5):504-5.
210. Guzelcan Y, de Haan L, Scholte WF. Risperidone may induce mania. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):85-6.
211. Gwinn KA, Caviness JN. Risperidone-induced tardive dyskinesia and parkinsonism. *Mov Disord* 1997 Jan;12(1):119-21.
212. Haberfellner EM. Tardive dyskinesia during treatment with risperidone. *Pharmacopsychiatry* 1997 Nov;30(6):271.
213. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:53-67.
214. Hamilton S, Malone K. Serotonin syndrome during treatment with paroxetine and risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Feb;20(1):103-5.
215. Hamner MB, Faldowski RA, Ulmer HG, Frueh BC, Huber MG, Arana GW. Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 Jan;18(1):1-8.
216. Hammock R, Levine WR, Schroeder SR. Brief report: effects of clozapine on self-injurious behavior of two risperidone nonresponders with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 2001 Feb;31(1):109-13.
217. Hanna GL, Fluent TE, Fischer DJ. Separation anxiety in children and adolescents treated with risperidone. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9(4):277-83.
218. Harada K, Sasaki N, Ikeda H, Nakano N, Ozawa H, Saito T. Risperidone-induced Pisa syndrome. *J Clin Psychiatry* 2002 Feb;63(2):166.
219. Harvey PD, Green MF, McGurk SR, Meltzer HY. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 Feb 18; [epub ahead of print].
220. Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 1998 Aug;155(8):1113-6.
221. Haupt DW, Newcomer JW. Risperidone-associated diabetic ketoacidosis. *Psychosomatics* 2001 May-Jun;42(3):279-80.
222. Hayashi H, Kawakatsu S, Watanabe K, Fukasawa T, Otani K. Neuroleptic malignant syndrome complicated by massive intestinal bleeding in a patient with chronic renal failure. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Oct;26(6):1225-7.
223. Heinrich K, Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Hruschka H. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994 Jan;18(1):129-37.
224. Hellings JA, Zarcone JR, Crandall K, Wallace D, Schroeder SR. Weight gain in a controlled study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation and autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Fall;11(3):229-38.
225. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996 Sep;57(9):395-7.
226. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, Glasser DB, Morrison MF, Strom BL. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002 Nov 9;325(7372):1070.
227. Heresco-Levy U, Ermilov M, Shimoni J, Shapira B, Silipo G, Javitt DC. Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 Mar;159(3):480-2.
228. Herrmann N, Rivard MF, Flynn M, Ward C, Rabheru K, Campbell B. Risperidone for the treatment of behavioral disturbances in dementia: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998 Spring;10(2):220-3.
229. Hertling I, Philipp M, Dvorak A, Glaser T, Mast O, Beneke M, Ramskogler K, Saletu-Zyhlarz G, Walter H, Lesch OM. Flupenthixol versus Risperidone: Subjective Quality of Life as an Important Factor for Compliance in Chronic Schizophrenic Patients. *Neuropsychobiology* 2003;47(1):37-46.
230. Hesslinger B, Walden J, Normann C. Acute and long-term treatment of catatonia with risperidone. *Pharmacopsychiatry* 2001 Jan;34(1):25-6.
231. Heykants J, Huang ML, Mannens G, Meuldermans W, Snoeck E, Van Beijsterveldt L, Van Peer A, Woestenborghs R. The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. *J Clin Psychiatry* 1994 May;55 Suppl:13-7.
232. Hillert A, Maier W, Wetzel H, Benkert O. Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome--a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992 Sep;25(5):213-7.
233. Hirose S, Ashby CR Jr. An open pilot study combining risperidone and a selective serotonin reuptake inhibitor as initial antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 2002 Aug;63(8):733-6.
234. Hirose S, Ashby CR Jr, Mills MJ. Effectiveness of ECT combined with risperidone against aggression in schizophrenia. *J ECT* 2001 Mar;17(1):22-6.
235. Ho BC, Miller D, Nopoulos P, Andreasen NC. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999 Oct;60(10):658-63.
236. Hong KS, Cheong SS, Woo JM, Kim E. Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1999 Aug;156(8):1290.
237. Hosak L, Bahbouh R. Costs and outcomes of risperidone treatment in schizophrenia in the Czech Republic. *Eur Psychiatry* 2002 Jul;17(4):213-21.
238. Hoy JS, Alexander B. Rabbit syndrome secondary to risperidone. *Pharmacotherapy* 2002 Apr;22(4):513-5.
239. Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993 Dec;88(6):395-402.
240. Huang F, Lasseter KC, Janssens L, Verhaeghe T, Lau H, Zhao Q. Pharmacokinetic and safety assessments of galantamine and risperidone after the two drugs are administered alone and together. *J Clin Pharmacol* 2002 Dec;42(12):1341-51.

241. Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, De Coster R, Heykants J, Jansen AA, Zyllicz Z, Visscher HW, Jonkman JH. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1993 Sep;54(3):257-68.
242. Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H, Larmo I, Nyholm R, Raitasuo V. Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial. *Acta Psychiatr Scand* 1995 Apr;91(4):271-7.
243. Hwang JP, Yang CH, Yu HC, Chang JW, Cheng CY, Tsai SJ. The efficacy and safety of risperidone for the treatment of geriatric psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Dec;21(6):583-7.
244. Ichikawa J, Dai J, O'Laughlin IA, Fowler WL, Meltzer HY. Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology* 2002 Mar;26(3):325-39.
245. IMS WORLD REVIEW - DRUGS MARKET - Spectrum Pharmaceuticals, Inc. Spectrum Pharmaceuticals. (Disponível em <http://www.ims-global.com/products/sales/review.htm>).
246. Ipekci S, Birsoz S. Tardive dyskinesia caused by the atypical antipsychotic risperidone and cured by the use of another drug of the same class, olanzapine. *Eur Psychiatry* 2001 Jun;16(4):259-60.
247. Irizarry MC, Ghaemi SN, Lee-Cherry ER, Gomez-Isla T, Binetti G, Hyman BT, Growdon JH. Risperidone treatment of behavioral disturbances in outpatients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999 Summer;11(3):336-42.
248. Isbister GK, Dawson AH, Whyte IM. Comment: neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone and fluvoxamine. *Ann Pharmacother* 2002 Jul-Aug;36(7-8):1293; author reply 1294.
249. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995 Sep;56(9):423-9.
250. Jagadheesan K, Nizamie SH. Risperidone-induced Pisa syndrome. *Aust N Z J Psychiatry* 2002 Feb;36(1):144.
251. Jain KK. An assessment of iloperidone for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs* 2000 Dec;9(12):2935-43.
252. Janicak PG, Keck PE Jr, Davis JM, Kasckow JW, Tugrul K, Dowd SM, Strong J, Sharma RP, Strakowski SM. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):360-8.
253. Janssen PA, Awouters FH. Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptics from animal data? Part V: From haloperidol and pipamperone to risperidone. *Arzneimittelforschung* 1994 Mar;44(3):269-77.
254. Janssen PA, Niemegeers CJ, Awouters F, Schellekens KH, Megens AA, Meert TF. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-5₂ and dopamine-D₂ antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1988 Feb;244(2):685-93.
255. Jeste DV. Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 4:27-32.
256. Jeste DV, Okamoto A, Napolitano J, Kane JM, Martinez RA. Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 2000 Jul;157(7):1150-5.
257. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development Receives Non-Approvable Letter for Risperdal Consta. (Disponível em: http://www.janssen.com/ourcompany/news_detail.jsp?id=070102_1).
258. JOHNSON & JOHNSON. Press Release. RISPEDAL® CONSTA™ Approved In Spain. (Disponível em: http://www.jnj.com/news/jnj_news/20030225_100905.htm).
259. JOHNSON & JOHNSON Press Release. New Data Suggest Long-Term Efficacy of RISPEDAL® CONSTA™, An Atypical, Injectable, Long-Acting Antipsychotic. Titusville, NJ (Dec. 12, 2001) (Disponível em: <http://www.jnj.com/news/>).
260. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Merino J. Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction. *Clin Neuropharmacol* 2002 Sep-Oct;25(5):251-3.
261. Jureidini JN. Epidemic of schizophrenia in children or inappropriate prescribing? *Med J Aust* 2000 Nov 20;173(10):555-6.
262. Kalkman HO, Loetscher E. alpha(2C)-Adrenoceptor blockade by clozapine and other antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 2003 Feb 21;462(1-3):33-40.
263. Kalkman HO, Subramanian N, Hoyer D. Extended radioligand binding profile of iloperidone: a broad spectrum dopamine/serotonin/norepinephrine receptor antagonist for the management of psychotic disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001 Dec;25(6):904-14.
264. Kane JM. Risperidone: new horizons for the schizophrenic patient. 9th World Congress of Psychiatry of the World Psychiatric Association, Rio de Janeiro, June 1993. *J Clin Psychiatry* 1994 May;55 Suppl:3-4.
265. Kane JM. Tardive dyskinesia in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 5:43-7; discussion 48-9.
266. Kaneda Y. Effects of risperidone on gonadal axis hormones in schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2001 Dec;35(12):1523-7.
267. Kaneda Y. Risperidone-induced ejaculatory dysfunction: a case report. *Eur Psychiatry* 2001 Mar;16(2):134-5.
268. Kapur S, Remington G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry* 2001 Dec 1;50(11):873-83.
269. Kasper S. Risperidone and olanzapine: optimal dosing for efficacy and tolerability in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 Nov;13(6):253-62.
270. Kasper S, Jones M, Duchesne I; RODOS Investigator Group. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): health economic results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Jul;16(4):189-96.
271. Kasper S, Resinger E. Cognitive effects and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:27-38.
272. Kasper S, Rosillon D, Duchesne I; RODOS Investigator Group. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Jul;16(4):179-87.
273. Kato K, Wada T, Kawakatsu S, Otani K. Improvement of both psychotic symptoms and Parkinsonism in a case of dementia with Lewy bodies by the combination therapy of risperidone and L-DOPA. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Jan;26(1):201-3.
274. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry* 1999 Feb;60(2):107-15.
275. Kelleher JP, Centorrino F, Albert MJ, Baldessarini RJ. Advances in atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia: new formulations and new agents. *CNS Drugs* 2002;16(4):249-61.
276. Keller R, Mongini F. Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinemia. *Neurol Sci* 2002 Dec;23(5):233-5.
277. Kelly BD, Kennedy N, Shanley D. Delusion and desire: erotomania revisited. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Jul;102(1):74-5.

278. Kelly DL, Conley RR, Love RC, Horn DS, Ushchak CM. Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8(3):151-9.
279. Kelly DL, Nelson MW, Love RC, Yu Y, Conley RR. Comparison of discharge rates and drug costs for patients with schizophrenia treated with risperidone or olanzapine. *Psychiatr Serv* 2001 May;52(5):676-8.
280. Kelly DV, Beique LC, Bowmer MI. Extrapyramidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone. *Ann Pharmacother* 2002 May;36(5):827-30.
281. Kennedy E, Song F, Hunter R, Clarke A, Gilbody S. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000440.
282. Kern JL, Cernek PK. Delayed risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 1996 Mar;30(3):300.
283. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun TY, Kim DJ, Dickson RA. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002 May;63(5):408-13.
284. King DJ, Wager E. Haematological safety of antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol* 1998;12(3):283-8.
285. Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Wurthmann C, Heinrich K. Randomized, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1995 Feb;15(1 Suppl 1):45S-51S.
286. Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR. Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Res* 1997; 75(2):91-101.
287. Koek RJ, Kessler CC. Probable induction of mania by risperidone. *J Clin Psychiatry* 1996 Apr;57(4):174-5.
288. Kohnke MD, Griese EU, Stosser D, Gaertner I, Barth G. Cytochrome P450 2D6 deficiency and its clinical relevance in a patient treated with risperidone. *Pharmacopsychiatry* 2002 May;35(3):116-8.
289. Kongsamut S, Roehr JE, Cai J, Hartman HB, Weissensee P, Kerman LL, Tang L, Sandrasagra A. Iloperidone binding to human and rat dopamine and 5-HT receptors. *Eur J Pharmacol* 1996 Dec 19;317(2-3):417-23.
290. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli SS, Christodoulou GN. Toxic interaction between risperidone and clozapine: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Feb;26(2):407-9.
291. Koo J, Lee CS. Delusions of parasitosis. *A dermatologist's guide to diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol* 2001;2(5):285-90.
292. Kopala LC, Day C, Dillman B, Gardner D. A case of risperidone overdose in early schizophrenia: a review of potential complications. *J Psychiatry Neurosci* 1998 Nov;23(5):305-8.
293. Kores Plesnicar B, Vitorovic S, Zalar B, Tomori M. Three challenges and a rechallenge episode of angio-oedema occurring in treatment with risperidone. *Eur Psychiatry* 2001 Dec;16(8):506-7.
294. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki D, Buchanan RW. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Nov;59(11):1021-6.
295. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002 Aug 3;325(7358):243.
296. Krebs MO, Olie JP. Tardive dystonia induced by risperidone. *Can J Psychiatry* 1999 Jun;44(5):507-8.
297. Krebs S, Dormann H, Muth-Selbach U, Hahn EG, Brune K, Schneider HT. Risperidone-induced cholestatic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 Jan;13(1):67-9.
298. Kruse D, Pantelis C, Rudd R, Quek J, Herbert P, McKinley M. Treatment of psychogenic polydipsia: comparison of risperidone and olanzapine, and the effects of an adjunctive angiotensin-II receptor blocking drug (irbesartan). *Aust N Z J Psychiatry* 2001 Feb;35(1):65-8.
299. Kumar S, Malone DM. Risperidone implicated in the onset of tardive dyskinesia in a young woman. *Postgrad Med J* 2000 May;76(895):316-7.
300. Kumari V, Soni W, Sharma T. Prepulse inhibition of the startle response in risperidone-treated patients: comparison with typical antipsychotics. *Schizophr Res* 2002 May 1;55(1-2):139-46.
301. Kumra S, Herion D, Jacobsen LK, Briguglia C, Grothe D. Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 May;36(5):701-5.
302. Kuno E, Rothbard AB. Racial disparities in antipsychotic prescription patterns for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 Apr;159(4):567-72.
303. Kunwar AR, Megna JL. Resolution of risperidone-induced hyperprolactinemia with substitution of quetiapine. *Ann Pharmacother* 2003 Feb;37(2):206-8.
304. Lader M. Neuroleptic-induced deficit syndrome: old problem, new challenge. *J Psychopharmacol* 1993;7:392-3.
305. Laks J, Engelhardt E, Marinho V, Roenthal M, Souza FC, Bacaltchuk J, Stoppe A Jr, Ferreira RC, Bottino C, Scalco M. Efficacy and safety of risperidone oral solution in agitation associated with dementia in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001 Dec;59(4):859-64.
306. Lane HY, Chang WH, Chou JC. Seizure during risperidone treatment in an elderly woman treated with concomitant medications. *J Clin Psychiatry* 1998 Feb;59(2):81-2.
307. Lane HY, Chang YC, Su MH, Chiu CC, Huang MC, Chang WH. Shifting from haloperidol to risperidone for behavioral disturbances in dementia: safety, response predictors, and mood effects. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Feb;22(1):4-10.
308. Lane HY, Chiu WC, Chou JC, Wu ST, Su MH, Chang WH. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry* 2000 Mar;61(3):209-14.
309. Lane HY, Lin YC, Chang WH. Mania induced by risperidone: dose related? *J Clin Psychiatry* 1998 Feb;59(2):85-6.
310. Lavalaye J, Boojij J, Linszen DH, Reneman L, van Royen EA. Higher occupancy of muscarinic receptors by olanzapine than risperidone in patients with schizophrenia. *A[123I]-IDEX SPECT study. Psychopharmacology (Berl)* 2001 Jun;156(1):53-7.
311. Lee DY, Lee KU, Kwon JS, Jang IJ, Cho MJ, Shin SG, Woo JI. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of risperidone effects on electroencephalography in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Jun;144(3):272-8.
312. Lee MS, Lee HJ, Kim L. A case of delayed NMS induced by risperidone. *Psychiatr Serv* 2000 Feb;51(2):254-5.
313. Lee SI, Klesmer J, Hirsch BE. Neuroleptic malignant syndrome associated with use of risperidone, ritonavir, and indinavir: a case report. *Psychosomatics* 2000 Sep-Oct;41(5):453-4.
314. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999 Mar;99(3):160-70.

315. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: a preliminary case series report. *Clin Neuropharmacol* 2000 Sep-Oct;23(5):284-6.
316. Levin GM, Lazowick AL, Powell HS. Neuroleptic malignant syndrome with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1996 Apr;16(2):192-3.
317. Levin T, Heresco-Levy U. Risperidone-induced rabbit syndrome: an unusual movement disorder caused by an atypical antipsychotic. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999 Jan;9(1-2):137-9.
318. Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994;380:8-13.
319. Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001 Oct;62(10):749-56.
320. Leysen JE, Gommeren W, Eens A, de Chaffoy de Courcelles D, Stoof JC, Janssen PA. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 1988 Nov;247(2):661-70.
321. Leysen JE, Janssen PM, Gommeren W, Wynants J, Pauwels PJ, Janssen PA. In vitro and in vivo receptor binding and effects on monoamine turnover in rat brain regions of the novel antipsychotics risperidone and ocariperidone. *Mol Pharmacol* 1992 Mar;41(3):494-508.
322. Leysen JE, Janssen PM, Megens AA, Schotte A. Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J Clin Psychiatry* 1994 May;55 Suppl:5-12.
323. Leysen JE, Janssen PM, Schotte A, Luyten WH, Megens AA. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT₂ receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;112(1 Suppl):S40-54.
324. Liberman RP, Gutkind D, Mintz J, Green M, Marshall BD Jr, Robertson MJ, Hayden J. Impact of risperidone versus haloperidol on activities of daily living in the treatment of refractory schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2002 Nov-Dec;43(6):469-73.
325. Lim DK, Mahendran R. Risperidone and megacolon. *Singapore Med J* 2002 Oct;43(10):530-2.
326. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003 Feb;160(2):290-6.
327. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:30-8.
328. Lindstrom E, Eriksson B, Hellgren A, von Knorring L, Eberhard G. Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin Ther* 1995 May-Jun;17(3):402-12.
329. Lindstrom E, von Knorring L. Changes in single symptoms and separate factors of the schizophrenic syndrome after treatment with risperidone or haloperidol. *Pharmacopsychiatry* 1994 May;27(3):108-13.
330. Liu CY, Chiu NY, Wu CK, Yuan LM, Hsiao MC, Liao O. Optimal dose of risperidone and olanzapine for patients with schizophrenia in Taiwan. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 Jan;18(1):49-51.
331. Liu HC, Lin SK, Sung SM. Extrapyramidal side-effect due to drug combination of risperidone and donepezil. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002 Aug;56(4):479.
332. LLerena A, Berecz R, Godardo P, de la Garza CS, Norberto MJ, Caceres M, Gutierrez JR. Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma by liquid chromatography: application to the evaluation of CYP2D6 drug interactions. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003 Jan 5;783(1):213-9.
333. Lombroso PJ, Scahill L, King RA, Lynch KA, Chappell PB, Peterson BS, McDougle CJ, Leckman JF. Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995 Sep;34(9):1147-52.
334. Loonen AJ, Doorschot CH, Oostelbos MC, Sitsen JM. Lack of drug interactions between mirtazapine and risperidone in psychiatric patients: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999 Dec;10(1):51-7.
335. Lott RS, Kerrick JM, Cohen AS. Clinical and economic aspects of risperidone treatment in adults with mental retardation and behavioral disturbance. *Psychopharmacol Bull* 1996;32(4):721-9.
336. Love RC, Conley RR, Kelly DL, Bartko JJ. A dose-outcome analysis of risperidone. *J Clin Psychiatry* 1999 Nov;60(11):771-5.
337. Lu ML, Pan JJ, Teng HW, Su KP, Shen WW. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis. *Ann Pharmacother* 2002 Sep;36(9):1387-90.
338. Lundbeck Institute Database. CNS Forum (disponível em www.luinst.org).
339. Lykouras L, Yannakis R, Hatzimanolis J, Christodoulou GN. Two cases of risperidone-induced tardive dyskinesia and a review of the literature. *Eur Psychiatry* 1999 Jul;14(4):245-7.
340. Mabini R, Wergowske G, Baker FM. Galactorrhea and gynecomastia in a hypothyroid male being treated with risperidone. *Psychiatr Serv* 2000 Aug;51(8):983-5.
341. Madhusoodanan S, Brenner R, Gupta S, Bogunovic O. Risperidone-associated priapism in an elderly man. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002 May-Jun;10(3):355.
342. Maguire GA, Riley GD, Franklin DL, Gottschalk LA. Risperidone for the treatment of stuttering. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Aug;20(4):479-82.
343. Magyar J, Banyasz T, Bagi Z, Pachter P, Szentandrassy N, Fulop L, Kecskemeti V, Nanasi PP. Electrophysiological effects of risperidone in mammalian cardiac cells. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002 Oct;366(4):350-6.
344. Mahendran R. Obsessional symptoms associated with risperidone treatment. *Aust N Z J Psychiatry* 1998 Apr;32(2):299-301.
345. Malla AK, Norman RM, Scholten DJ, Zirul S, Kotteda V. A comparison of long-term outcome in first-episode schizophrenia following treatment with risperidone or a typical antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2001 Mar;62(3):179-84.
346. Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Feb;41(2):140-7.
347. Mannens G, Huang ML, Meuldermans W, Hendrickx J, Woestenborghs R, Heykants J. Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans. *Drug Metab Dispos* 1993 Nov-Dec;21(6):1134-41.
348. Mannens G, Meuldermans W, Snoeck E, Heykants J. Plasma protein binding of risperidone and its distribution in blood. *Psychopharmacology (Berl)* 1994 May;114(4):566-72.
349. Marder SR. Risperidone: clinical development: north American results. *Clin Neuropharmacol* 1992;15 Suppl 1 Pt A:92A-93A.
350. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994 Jun;151(6):825-35.
351. Marek GJ, Carpenter LL, McDougle CJ, Price LH. Synergistic Action of 5-HT_{2A} Antagonists and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Neuropsychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003 Feb;28(2):402-12.

352. Margolese HC, Annable L, Dion Y. Depression and dysphoria in adult and adolescent patients with Tourette's disorder treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002 Nov;63(11):1040-4.
353. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Dopamine receptor responsivity in schizophrenic patients before and after switch from haloperidol to risperidone. *Psychiatry Res* 1999 Dec 20;89(2):115-22.
354. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Gonadal axis hormones in male schizophrenic patients during treatment with haloperidol and after switch to risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Apr;143(3):270-2.
355. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Neuroendocrine responsivities of the pituitary dopamine system in male schizophrenic patients during treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, sulpirida, or haloperidol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001 Jun;251(3):141-6.
356. Markowitz JS, Devane CL, Liston HL, Boulton DW, Risch SC. The effects of probenecid on the disposition of risperidone and olanzapine in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002 Jan;71(1):30-8.
357. Martin A, Landau J, Leebens P, Ulizio K, Cicchetti D, Scahill L, Leckman JF. Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 Winter;10(4):259-68.
358. Masand OS. Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 8:43-9; discussion 50-1.
359. Masi G, Cosenza A, Mucci M. Prolactin levels in young children with pervasive developmental disorders during risperidone treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Winter;11(4):389-94.
360. Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P. Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 Oct;40(10):1206-14.
361. Masi G, Cosenza A, Mucci M, De Vito G. Risperidone monotherapy in preschool children with pervasive developmental disorders. *J Child Neurol* 2001 Jun;16(6):395-400.
362. McCarthy RH, Terkelsen KG. Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1995 Mar;28(2):61-3.
363. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahon D; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002 Aug 1;347(5):314-21.
364. McDougle CJ. Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 12:11-7.
365. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Aug;57(8):794-801.
366. McDougle CJ, Fleischmann RL, Epperson CN, Wasylink S, Leckman JF, Price LH. Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 1995 Nov;56(11):526-8.
367. McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH, Cohen DJ. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 May;36(5):685-93.
368. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998 Jul;55(7):633-41.
369. McEvoy JP. Efficacy of risperidone on positive features of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994 May;55 Suppl:18-21.
370. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Oct;59(10):921-8.
371. McShane R et al. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up. *BMJ* 1997; 314:266-70.
372. Meco G, Alessandria A, Bonifati V, Giustini P. Risperidone for hallucinations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Lancet* 1994 May 28;343(8909):1370-1.
373. Meert TF, de Haes P, Janssen PA. Risperidone (R 64 766), a potent and complete LSD antagonist in drug discrimination by rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;97(2):206-12.
374. Megens AA, Awouters FH, Meert TF, Schellekens KH, Niemegeers CJ, Janssen PA. Pharmacological profile of the new potent neuroleptic ocapiperidone (R 79,598). *J Pharmacol Exp Ther* 1992 Jan;260(1):146-59.
375. Megens AA, Awouters FH, Niemegeers CJ. Differential effects of the new antipsychotic risperidone on large and small motor movements in rats: a comparison with haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;95(4):493-6.
376. Megens AA, Awouters FH, Schotte A, Meert TF, Dugovic C, Niemegeers CJ, Leysen JE. Survey on the pharmacodynamics of the new antipsychotic risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1994 Feb;114(1):9-23.
377. Megens AA, Niemegeers CJ, Awouters FH. Behavioral disinhibition and depression in amphetaminized rats: a comparison of risperidone, ocapiperidone and haloperidol. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 Jan;260(1):160-7.
378. Merlo MC, Hofer H, Gekle W, Berger G, Ventura J, Panhuber I, Latour G, Marder SR. Risperidone, 2 mg/day vs. 4 mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct;63(10):885-91.
379. Mesotten F, Suy E, Pietquin M, Burton P, Heylen S, Gelders Y. Therapeutic effect and safety of increasing doses of risperidone (R 64766) in psychotic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99(4):445-9.
380. Meterissian GB. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome: a case report and review. *Can J Psychiatry* 1996 Feb;41(1):52-4.
381. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002 May;63(5):425-33.
382. Meyer PS, Bond GR, Tunis SL, McCoy ML. Comparison between the effects of atypical and traditional antipsychotics on work status for clients in a psychiatric rehabilitation program. *J Clin Psychiatry* 2002 Feb;63(2):108-16.
383. Meylan C, Bondolfi G, Aubert AC, Baumann P. Reversible neutropenia during a cold: possible involvement of risperidone? A case report. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995 Mar;5(1):1-2; discussion 3.
384. Miller CH, Mohr F, Umbricht D, Woerner M, Fleischhacker WW, Lieberman JA. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998 Feb;59(2):69-75.
385. Miller DS, Yatham LN, Lam RW. Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 2001 Dec;62(12):975-80.

386. Miller LJ. Withdrawal-emergent dyskinesia in a patient taking risperidone/citalopram. *Ann Pharmacother* 2000 Feb;34(2):269.
387. Min SK, Rhee CS, Kim CE, Kang DY. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients: a parallel group double-blind comparative trial. *Yonsei Med J* 1993 Jun;34(2):179-90.
388. MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Portaria nº 347 de 21 de setembro de 2000. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, Ano CXXXVIII N° 184-E Brasília - DF, 22/09/00 ISSN 1415-1537.
389. Miodownik C, Lerner V. Risperidone in the treatment of psychotic depression. *Clin Neuropharmacol* 2000 Nov-Dec;23(6):335-7.
390. Mohr E, Mendis T, Hildebrand K, De Deyn PP. Risperidone in the treatment of dopamine-induced psychosis in Parkinson's disease: an open pilot trial. *Mov Disord* 2000 Nov;15(6):1230-7.
391. Molho ES, Factor SA. Parkinson's disease: the treatment of drug-induced hallucinations and psychosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001 Jul;1(4):320-8.
392. Moller HJ, Bauml J, Ferrero F, Fuger J, Geretsegger C, Kasper S, Kissling W, Schubert H. Risperidone in the treatment of schizophrenia: results of a study of patients from Germany, Austria, and Switzerland. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247(6):291-6.
393. Moller HJ, Pelzer E, Kissling W, Riehl T, Wernicke T. Efficacy and tolerability of a new antipsychotic compound (risperidone): results of a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1991 Nov;24(6):185-9.
394. Morera AL, Barreiro P, Cano-Munoz JL. Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999 Apr;99(4):305-6; discussion 306-7.
395. Moritz S, Woodward TS, Krausz M, Naber D; PERSIST Study Group. Relationship between neuroleptic dosage and subjective cognitive dysfunction in schizophrenic patients treated with either conventional or atypical neuroleptic medication. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Jan;17(1):41-4.
396. Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002 Apr;159(4):655-7.
397. Mukherjee J, Christian BT, Narayanan TK, Shi B, Mantil J. Evaluation of dopamine D-2 receptor occupancy by clozapine, risperidone, and haloperidol in vivo in the rodent and nonhuman primate brain using 18F-fallypride. *Neuropsychopharmacology* 2001 Oct;25(4):476-88.
398. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther* 2001 Nov;23(11):1839-54.
399. Muller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstatter B, Sokullu S, Krampe K, Ulmschneider M, Engel RR, Moller HJ, Schwarz MJ. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 Jun;159(6):1029-34.
400. Muller-Siecheneder F, Muller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Apr;18(2):111-20.
401. Muller-Spahn F. Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients: an international double-blind parallel-group study versus haloperidol. *The International Risperidone Research Group. Clin Neuropharmacol* 1992;15 Suppl 1 Pt A:90A-91A.
402. Muller-Vahl KR. The treatment of Tourette's syndrome: current opinions. *Expert Opin Pharmacother* 2002 Jul;3(7):899-914.
403. Mutlib AE, Klein JT. Application of liquid chromatography/mass spectrometry in accelerating the identification of human liver cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of iloperidone. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 1285-1293.
404. Myers JE, Thase ME. Risperidone: review of its therapeutic utility in depression. *Psychopharmacol Bull* 2001 Autumn;35(4):109-29.
405. Naber D, Moritz S, Lambert M, Pajonk FG, Holzbach R, Mass R, Andresen B, Rajonk F. Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2001 May 30;50(1-2):79-88.
406. Nair NP. Therapeutic equivalence of risperidone given once daily and twice daily in patients with schizophrenia. *The Risperidone Study Group. J Clin Psychopharmacol* 1998 Apr;18(2):103-10.
407. Najara JE, Enikeev ID. Risperidone and neuroleptic malignant syndrome: a case report. *J Clin Psychiatry* 1995 Nov;56(11):534-5.
408. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:83-96.
409. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, Selke G. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Apr;59(4):337-45.
410. Newman M, Adityanjee, Jampala C. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone treatment. *Am J Psychiatry* 1997 Oct;154(10):1475.
411. Newton TF, Ling W, Kalechstein AD, Uslander J, Tervo K. Risperidone pre-treatment reduces the euphoric effects of experimentally administered cocaine. *Psychiatry Res* 2001 Jul 24;102(3):227-33.
412. Nicolson R, Awad G, Sloman L. An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998 Apr;37(4):372-6.
413. Nicolson R, McCurley R. Risperidone-associated priapism. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Apr;17(2):133-4.
414. Nieman DH, Koelman JH, Linszen DH, Bour LJ, Dingemans PM, Ongerboer de Visser BW. Clinical and neuropsychological correlates of the P300 in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002 May 1;55(1-2):105-13.
415. Niemegeers CJ, Awouters F, Janssen PA. Serotonin antagonism involved in the antipsychotic effect. Confirmation with ritanserin and risperidone. *Encephale* 1990 Mar-Apr;16(2):147-51.
416. Nightengale BS, Crumly JM, Liao J, Lawrence BJ, Jacobs EW. Economic outcomes of antipsychotic agents in a Medicaid population: traditional agents vs. risperidone. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(3):373-82.
417. Nishikage H, Nakanishi T, Takamitsu Y, Yamamoto J. Sequential changes in the plasma concentration of risperidone following intentional overdose. *Clin Neuropharmacol* 2002 Nov-Dec;25(6):307-9.
418. Nishimura K, Tsuka M, Horikawa N. Withdrawal-emergent rabbit syndrome during dose reduction of risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Aug;11(4):323-4.
419. Nisijima K, Yoshino T, Ishiguro T. Risperidone counteracts lethality in an animal model of the serotonin syndrome. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 May;150(1):9-14.
420. Normann C, Lieb K, Walden J. Increased plasma concentration of maprotiline by coadministration of risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Feb;22(1):92-4.
421. NOVARTIS. Titan and Novartis plan additional clinical trials to further strengthen profile of iloperidone for the

- treatment of schizophrenia [23.07.2001] (Disponível em <http://www.pharma.ch.novartis.com/f/presse/news/pipeline.asp#>).
422. Nyberg S, Farde L, Eriksson L, Halldin C, Eriksson B. 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;110(3):265-72.
423. Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D₂ and 5-HT_{2A} receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999 Jun;156(6):869-75.
424. O'Croinin F, Zibin T, Holt L. Re: Hypomania associated with risperidone. *Can J Psychiatry* 1995 Feb;40(1):51.
425. Ocaperidone. WHO Drug Information 1990; vol 4(4): 203.
426. Olesen OV, Licht RW, Thomsen E, Bruun T, Viftrup JE, Linnet K. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Ther Drug Monit* 1998 Aug;20(4):380-4.
427. Oliveira IR, Miranda-Scippa AM, Sena EP, Pereira EL, Ribeiro MG, Castro-e-Silva E, Bacaltchuk J. Risperidone versus haloperidol in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis comparing their efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther* 1996 Oct;21(5):349-58.
428. Ono S, Mihara K, Suzuki A, Kondo T, Yasui-Furukori N, Furukori H, de Vries R, Kaneko S. Significant pharmacokinetic interaction between risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP2D6 genotypes. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):50-4.
429. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999 Apr;60(4):256-9.
430. Owens DG. Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: a review. *J Clin Psychiatry* 1994 May;55 Suppl:29-35.
431. Owley T, Leventhal B, Cook EH Jr. Risperidone-induced prolonged erections following the addition of lithium. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Winter;11(4):441-2.
432. Pajonk FG, Holzbach R, Naber D. Comparing the efficacy of atypical antipsychotics in open uncontrolled versus double-blind controlled trials in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):29-36.
433. Pal JK, Sarino WA. Effect of risperidone on prolactinoma growth in a psychotic woman. *Psychosom Med* 2000 Sep-Oct;62(5):736-8.
434. Palmer CS, Brunner E, Ruiz-Flores LG, Paez-Agraz F, Revicki DA. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of Schizophrenia. *Arch Med Res* 2002 Nov-Dec;33(6):572-80.
435. Palmer CS, Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Brown RE. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia. *Am J Manag Care* 1998 Mar;4(3):345-55.
436. Parnetti L, Amici S, Lanari A, Gallai V. Pharmacological treatment of non-cognitive disturbances in dementia disorders. *Mech Ageing Dev* 2001 Nov;122(16):2063-9.
437. Perry PJ. Therapeutic drug monitoring of antipsychotics. *Psychopharmacol Bull* 2001 Summer;35(3):19-29.
438. Perry R, Pataki C, Munoz-Silva DM, Armenteros J, Silva RR. Risperidone in children and adolescents with pervasive developmental disorder: pilot trial and follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997;7(3):167-79.
439. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry* 1995 Jun;166(6):712-26; discussion 727-33.
440. Peuskens J, Van Baelen B, De Smedt C, Lemmens P. Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 Nov;15(6):343-9.
441. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002;25(2):91-110.
442. Popli A, Gupta S, Rangwani SR. Risperidone-induced galactorrhoea associated with a prolactin elevation. *Ann Clin Psychiatry* 1998 Mar;10(1):31-3.
443. Posey DJ, McDougle CJ. Risperidone: a potential treatment for autism. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Aug;3(8):1212-6.
444. Posey DJ, Walsh KH, Wilson GA, McDougle CJ. Risperidone in the treatment of two very young children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9(4):273-6.
445. Poyurovsky M, Dorfman-Etrog P, Hermesh H, Munitz H, Tollefson GD, Weizman A. Beneficial effect of olanzapine in schizophrenic patients with obsessive-compulsive symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 May;15(3):169-73.
446. Procyshyn RM, Tse G, Sin O, Flynn S. Concomitant clozapine reduces smoking in patients treated with risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002 Feb;12(1):77-80.
447. Procyshyn RM, Zerjav S. Drug utilization patterns and outcomes associated with in-hospital treatment with risperidone or olanzapine. *Clin Ther* 1998 Nov-Dec;20(6):1203-17; discussion 1192-3.
448. PROUS SCIENCE. Drug Data Report. Antipsychotic Drugs. Abaperidone hydrochloride (Ferrer). Vol. 21, No. 3. (Disponível em: <http://www.prous.com/monthly/ddr/inddr.html>)
449. Pullen L. - DG DISPATCH - APA: Intramuscular Formulation Stabilizes Risperidone Plasma Levels CHICAGO, IL -- May 19, 2000. (disponível em: <http://www.docguide.com/>).
450. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Mar;57(3):249-58.
451. Purdon SE, Lit W, Labelle A, Jones BD. Risperidone in the treatment of pervasive developmental disorder. *Can J Psychiatry* 1994 Sep;39(7):400-5.
452. Raaska K, Raitasuo V, Neuvonen PJ. Therapeutic drug monitoring data: risperidone does not increase serum clozapine concentration. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 Dec;58(9):587-91.
453. Rabinowitz J, Bromet EJ, Davidson M. Short report: comparison of patient satisfaction and burden of adverse effects with novel and conventional neuroleptics: a naturalistic study. *Schizophr Bull* 2001;27(4):597-600.
454. Rabinowitz J, Hornik T, Davidson M. Rapid onset of therapeutic effect of risperidone versus haloperidol in a double-blind randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2001 May;62(5):343-6.
455. Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z. Comparison of cost, dosage and clinical preference for risperidone and olanzapine. *Schizophr Res* 2000 Dec 15;46(2-3):91-6.
456. Radford JM, Brown TM, Borison RL. Unexpected dystonia while changing from clozapine to risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1995 Jun;15(3):225-6.
457. Raheja RK, Bharwani I, Penetrante AE. Efficacy of risperidone for behavioral disorders in the elderly: a clinical observation. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995 Jul;8(3):159-61.
458. Rainer MK, Masching AJ, Ertl MG, Kraxberger E, Haushofer M. Effect of risperidone on behavioral and psychological symptoms and cognitive function in dementia. *J Clin Psychiatry* 2001 Nov;62(11):894-900.

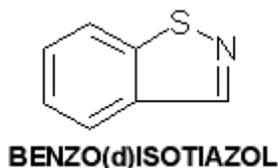
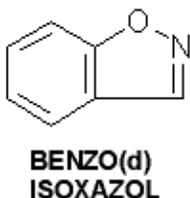
459. Raitasuo V, Vataja R, Elomaa E. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome in young patient. *Lancet* 1994 Dec 17;344(8938):1705.
460. Raja M. Risperidone-induced absence of ejaculation. *Int Clin Psychopharmacol* 1999 Sep;14(5):317-9.
461. Raju, Kumar R, Khanna S. Clozapine-risperidone combination in treatment-resistant schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2001 Aug;35(4):543.
462. Raskin S, Katz G, Zislin Z, Knobler HY, Durst R. Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Apr;101(4):334-6.
463. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, Phillip M, Apter A, Weizman R. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Mar;41(3):337-43.
464. Ravasia S. Risperidone-induced edema. *Can J Psychiatry* 2001 Jun;46(5):453-4.
465. Ravizza L, Barzegar G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 1996;32(4):677-82.
466. Ravona-Springer R, Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Delirium in elderly patients treated with risperidone: a report of three cases. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Apr;18(2):171-2.
467. Reeves RR, Mack JE. Priapism associated with two atypical antipsychotic agents. *Pharmacotherapy* 2002 Aug;22(8):1070-3.
468. Reeves RR, Mack JE, Beddingfield JJ. Neurotoxic syndrome associated with risperidone and fluvoxamine. *Ann Pharmacother* 2002 Mar;36(3):440-3.
469. Reeves RR, Mack JE, Torres RA. Neuroleptic malignant syndrome during a change from haloperidol to risperidone. *Ann Pharmacother* 2001 Jun;35(6):698-701.
470. Revicki DA. Cost effectiveness of the newer atypical antipsychotics: a review of the pharmacoeconomic research evidence. *Curr Opin Investig Drugs* 2001 Jan;2(1):110-7.
471. Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 1999 Mar 1;35 Suppl:S101-9.
472. Rich SS, Friedman JH, Ott BR. Risperidone versus clozapine in the treatment of psychosis in six patients with Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes. *J Clin Psychiatry* 1995 Dec;56(12):556-9.
473. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000 Nov 24;68(1):29-39.
474. RISPERDAL. Risperidone. Tablets/Oral Solution. Prescription Information. Janssen Pharmaceutica Products, L.P.
475. Rocca P, Marchiaro L, Cocuzza E, Bogetto F. Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002 Mar;63(3):241-4.
476. Roh HK, Kim CE, Chung WG, Park CS, Svensson JO, Bertilsson L. Risperidone metabolism in relation to CYP2D6*10 allele in Korean schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Nov;57(9):671-5.
477. Rollnik JD, Schneider U, Emrich HM. Successful treatment of simple schizophrenia with atypical neuroleptics (clozapine, risperidol). *Nervenarzt* 2001 May;72(5):380-3.
478. Roose K, Gelders Y, Heylen S. Risperidone (R64 766) in psychotic patients. A first clinical therapeutic exploration. *Acta Psychiatr Belg* 1988 May-Jun;88(3):233-41.
479. Rosengarten H, Quartermain D. Effect of prenatal administration of haloperidol, risperidone, quetiapine and olanzapine on spatial learning and retention in adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002 Jun;72(3):575-9.
480. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, Uluer A, Monsma FJ Jr, Shen Y, Meltzer HY, Sibley DR. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Mar;268(3):1403-10.
481. Ruiu S, Marchese G, Saba PL, Gessa GL, Pani L. The 5-HT2 antagonist ritanserin blocks dopamine re-uptake in the rat frontal cortex. *Mol Psychiatry* 2000 Nov;5(6):673-7.
482. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002 Jul;159(7):1146-54.
483. Sacristan JA, Gomez JC, Badia X, Kind P. Global index of safety (GIS): a new instrument to assess drug safety. *J Clin Epidemiol* 2001 Nov;54(11):1120-5.
484. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. CD-Rom, Folium Infobase, Lippincott Williams & Wilkins Co, 1999.
485. Safer DL, Wenegrat B, Roth WT. Risperidone in the treatment of delusional parasitosis: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Apr;17(2):131-2.
486. Sainati SM, Hubbard JW, Chi E, Grasing K, Brecher MB. Safety, tolerability, and effect of food on the pharmacokinetics of iloperidone (HP 873), a potential atypical antipsychotic. *J Clin Pharmacol* 1995 Jul;35(7):713-20.
487. Sajatovic M, Mullen JA, Sweitzer DE. Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis. *J Clin Psychiatry* 2002 Dec;63(12):1156-63.
488. Sanders RD, Lehrer DS. Edema associated with addition of risperidone to valproate treatment. *J Clin Psychiatry* 1998 Dec;59(12):689-90.
489. Santamaria B, Perez M, Montero D, Madurga M, de Abajo FJ. Use of antipsychotic agents in Spain through 1985-2000. *Eur Psychiatry* 2002 Dec;17(8):471-6.
490. Saran BM. Risperidone-induced tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1998 Jan;59(1):29-30.
491. Sauriol L, Laporta M, Edwardes MD, Deslandes M, Ricard N, Suissa S. Meta-analysis comparing newer antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: evaluating the indirect approach. *Clin Ther* 2001 Jun;23(6):942-56.
492. Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR Jr. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1996 Jul;57(7):303-6.
493. Scahill L, McCracken J, McDougale CJ, Aman M, Arnold LE, Tierney E, Cronin P, Davies M, Ghuman J, Gonzalez N, Koenig K, Lindsay R, Martin A, McGough J, Posey DJ, Swiezie N, Volkmar F, Ritz L, Vitiello B. Methodological issues in designing a multisite trial of risperidone in children and adolescents with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Winter;11(4):377-88.
494. Schillevoort I, de Boer A, Herings RM, Roos RA, Jansen PA, Leufkens HG. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes. Risperidone compared with low- and high-potency conventional antipsychotic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Jul;57(4):327-31.
495. Schillevoort I, de Boer A, Herings RM, Roos RA, Jansen PA, Leufkens HG. Risk of extrapyramidal syndromes with haloperidol, risperidone, or olanzapine. *Ann Pharmacother* 2001 Dec;35(12):1517-22.
496. Schmierow BJ, Graeber DA. Manic symptoms associated with initiation of risperidone. *Am J Psychiatry* 1996 Sep;153(9):1235-6.
497. Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: assessment of the effect of risperidone. *J Clin Psychiatry* 1994 May;55 Suppl:22-8.

498. Schotte A, Janssen PF, Megens AA, Leysen JE. Occupancy of central neurotransmitter receptors by risperidone, clozapine and haloperidol, measured ex vivo by quantitative autoradiography. *Brain Res* 1993 Dec 24;631(2):191-202.
499. Schreiber S, Segman RH. Risperidone-induced galactorrhea. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Apr;130(3):300-1.
500. Schwartz M, Beny A, Sharf B. Risperidone-induced rabbit syndrome. *Br J Psychiatry* 1998 Sep;173:267-8.
501. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2002 May-Jun;43(3):171-4.
502. Schwartz TL, Saba M, Hardoby W, Virk S, Masand PS. Use of atypical antipsychotics in a Veterans Affairs hospital. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Oct;26(6):1207-10.
503. Scordo MG, Spina E, Facciola G, Avenoso A, Johansson I, Dahl ML. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Dec;147(3):300-5.
504. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y; the Amisulpride Study Group. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 2002 Dec;27(6):1071-81.
505. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998 May-Jun;21(3):176-80.
506. Sekine Y, Takei N, Iyo M, Mori N, Minami M, Ohta T. Effective risperidone treatment for simple deteriorative disorder (simple schizophrenia): a case report. *Schizophr Res* 2001 Jul 1;50(3):213-4.
507. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 Apr;159(4):561-6.
508. Sharma R, Trappler B, Ng YK, Leeman CP. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 1996 Jul-Aug;30(7-8):775-8.
509. Shimizu E, Watanabe H, Iyo M. Delayed-onset nocturnal akathisia due to risperidone and levomepromazine: a case report. *Eur Psychiatry* 2002 Sep;17(5):294-5.
510. Silberbauer C. Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Pharmacopsychiatry* 1998 Mar;31(2):68-9.
511. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, Kapur S, Zipursky RB, Wilson AA, Christensen BK, Seeman P. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Oct;152(2):174-80.
512. Simeon J, Milin R, Walker S. A retrospective chart review of risperidone use in treatment-resistant children and adolescents with psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Feb;26(2):267-75.
513. Simpson MM, Goetz RR, Devlin MJ, Goetz SA, Walsh BT. Weight gain and antipsychotic medication: differences between antipsychotic-free and treatment periods. *J Clin Psychiatry* 2001 Sep;62(9):694-700.
514. Singh AN, Gollidge H, Catalan J. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: a series of 21 cases. *J Psychosom Res* 1997 May;42(5):489-93.
515. Sinha BN, Duggal HS, Nizamie SH. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a reappraisal. *Can J Psychiatry* 2000 May;45(4):397-8.
516. Sipahimalani A, Masand OS. Use of risperidone in delirium: case reports. *Ann Clin Psychiatry* 1997 Jun;9(2):105-7.
517. Sleight AJ, Koek W, Bigg DC. Binding of antipsychotic drugs at alpha 1A- and alpha 1B-adrenoceptors: risperidone is selective for the alpha 1B-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1993 Jul 20;238(2-3):407-10.
518. Snoeck E, Van Peer A, Sack M, Horton M, Mannens G, Woestenborghs R, Meibach R, Heykants J. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Dec;122(3):223-9.
519. Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A; The Risperidone Conduct Study Group. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Sep;41(9):1026-36.
520. Sommers DK et al. Lack of effect of amitriptyline on risperidone pharmacokinetics in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:141-5.
521. Song F. Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 1997;11(1):65-71.
522. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Ancione M, Madia AG, Perucca E. Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Jan 1;153(2):238-43.
523. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia A. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. *Ther Drug Monit* 2001 Jun;23(3):223-7.
524. Spina E, Avenoso A, Scordo MG, Ancione M, Madia A, Gatti G, Perucca E. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;22(4):419-23.
525. Spina E, Avenoso A, Scordo MG, Ancione M, Madia A, Levita A. No effect of reboxetine on plasma concentrations of clozapine, risperidone, and their active metabolites. *Ther Drug Monit* 2001 Dec;23(6):675-8.
526. Spina E, Scordo MG, Avenoso A, Perucca E. Adverse drug interaction between risperidone and carbamazepine in a patient with chronic schizophrenia and deficient CYP2D6 activity. *Clin Psychopharmacol* 2001 Feb;21(1):108-9.
527. Spivak M, Smart M. Tardive dyskinesia from low-dose risperidone. *Can J Psychiatry* 2000 Mar;45(2):202.
528. Springfield AC, Bodiford E. An overdose of risperidone. *J Anal Toxicol* 1996 May-Jun;20(3):202-3.
529. Stanovic JK, James KA, Vandever CA. The effectiveness of risperidone on acute stress symptoms in adult burn patients: a preliminary retrospective pilot study. *J Burn Care Rehabil* 2001 May-Jun;22(3):210-3.
530. Sternlicht HC et al. Risperidone in childhood schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:5.
531. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs Aging* 1999 Jan;14(1):41-54.
532. Storch DD. Risperidone-induced retrograde ejaculation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Apr;41(4):365-6.
533. Strupczewski JT, Bordeau KJ, Chiang Y & al: 3-[[[Aryloxy]alkyl]piperidinyl]-1, 2-benzisoxazoles as D2/5-HT2 antagonists with potential atypical antipsychotic activity: Antipsychotic profile of iloperidone (HP 873). *J Med Chem* 1995; 38: 1119-1131.
534. Subramanian N, Kalkman HO. Receptor profile of P88-8991 and P95-12113, metabolites of the novel antipsychotic iloperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Apr;26(3):553-60.
535. Sumiyoshi T, Kido H, Sakamoto H, Urasaki K, Suzuki K, Yamaguchi N, Mori H, Shiba K, Yokogawa K. In vivo dopamine-D2 and serotonin-5-HT2 receptor binding study of

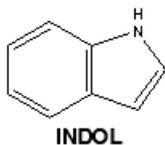
- risperidone and haloperidol. *Pharmacol Biochem Behav* 1994 Mar;47(3):553-7.
536. Sun TF, Lin PY, Wu CK. Risperidone augmentation of specific serotonin reuptake inhibitors in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder: report of two cases. *Chang Gung Med J* 2001 Sep;24(9):587-92.
537. Sussman N. Choosing an atypical antipsychotic. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;17 Suppl 3:S29-33.
538. Szezewak MR, Corbett R, Rush DK, Wilmot CA, Conway PG, Strupczewski JT, Cornfeldt M. The pharmacological profile of iloperidone, a novel atypical antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Sep;274(3):1404-13.
539. Szigethy E, Wiznitzer M, Branicky LA, Maxwell K, Findling RL. Risperidone-induced hepatotoxicity in children and adolescents? A chart review study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9(2):93-8.
540. Tachikawa H, Suzuki T, Kawanishi Y, Hori M, Hori T, Shiraiishi H. Tardive dystonia provoked by concomitantly administered risperidone. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000 Aug;54(4):503-5.
541. Takashi H, Sugita T, Higuchi H, Shimizu T. Fluvoxamine augmentation in risperidone-resistant schizophrenia: an open trial. *Hum Psychopharmacol* 2002 Mar;17(2):95-8.
542. Takahashi H, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T. Development of parkinsonian symptoms after discontinuation of carbamazepine in patients concurrently treated with risperidone: two case reports. *Clin Neuropharmacol* 2001 Nov-Dec;24(6):358-60.
543. Takhar J, Manchanda R. Acute dystonic reaction with risperidone. *Can J Psychiatry* 1996 Feb;41(1):61-2.
544. Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation "atypical" antipsychotics compare? *Psychiatr Q* 2002 Winter;73(4):297-311.
545. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinol* 2003 Jan;28 Suppl 1:9-26.
546. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002;16(1):23-45.
547. Tauscher J, Kufferle B, Asenbaum S, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S. Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with [123I]iodobenzamide and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):42-9.
548. Tavares AR Jr. Risperidone in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 Apr;58(4):521.
549. Tavcar R, Dernovsek MZ. Risperidone-induced delirium. *Can J Psychiatry* 1998 Mar;43(2):194.
550. Tekell JL, Smith EA, Silva JA. Prolonged erection associated with risperidone treatment. *Am J Psychiatry* 1995 Jul;152(7):1097.
551. Theisen FM, Linden A, Geller F, Schafer H, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J. Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J Psychiatr Res* 2001 Nov-Dec;35(6):339-45.
552. Titan Pharmaceuticals, Inc. Disponível em <http://www.titanpharm.com/>.
553. Titan Pharmaceuticals, Inc. Iloperidone Development Program. Conference Call Transcript. July 22, 2002 (Disponível em <http://www.titanpharm.com/pdf/Transcript-for-site.pdf>).
554. Titier K, Deridet E, Moore N. In vivo and in vitro myocardial binding of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002 Apr 15;180(2):145-9.
555. Tohen M, Zarate CA Jr, Centorrino F, Hegarty JJ, Froeschl M, Zarate SB. Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 1996 Jun;57(6):249-53.
556. Tollin SR. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest* 2000 Dec;23(11):765-70.
557. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Oct;17(5):407-18.
558. Tsuang MT, Stone WS, Tarbox SI, Faraone SV. An integration of schizophrenia with schizotypy: identification of schizotaxia and implications for research on treatment and prevention. *Schizophr Res* 2002 Mar 1;54(1-2):169-75.
559. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics* 2002 Sep;110(3):e34.
560. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002 Jan;159(1):133-5.
561. Valevski A, Loebi T, Keren T, Bodinger L, Weizman A. Response of catatonia to risperidone: two case reports. *Clin Neuropharmacol* 2001 Jul-Aug;24(4):228-31.
562. Van Bellinghen M, De Troch C. Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Spring;11(1):5-13.
563. Vanden Borre R, Vermote R, Buttiens M, Thiry P, Dierck G, Geutjens J, Sieben G, Heylen S. Risperidone as add-on therapy in behavioural disturbances in mental retardation: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1993 Mar;87(3):167-71.
564. Vanden Bussche G, Gelders YG, Heylen SL. Development of new antipsychotic drugs. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 1990 Jan-Jun;36(1-2):13-25.
565. Vercellino F, Zanotto E, Ravera G, Veneselli E. Open-label risperidone treatment of 6 children and adolescents with autism. *Can J Psychiatry* 2001 Aug;46(6):559-60.
566. Vercueil L, Foucher J. Risperidone-induced tardive dystonia and psychosis. *Lancet* 1999 Mar 20;353(9157):981.
567. Viale G, Mechling L, Maislin G, Durkin M, Engelhart L, Lawrence BJ. Impact of risperidone on the use of mental health care resources. *Psychiatr Serv* 1997 Sep;48(9):1153-9.
568. Vieta E, Gasto C, Colom F, Reinares M, Martinez-Aran A, Benabarre A, Akiskal HS. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord* 2001 Dec;67(1-3):213-9.
569. Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G, Fernandez A, Colom F, Martinez-Aran A, Torrent C; Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders (GSRAD). Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 2001 Oct;62(10):818-25.
570. Vieta E, Herraiz M, Fernandez A, Gasto C, Benabarre A, Colom F, Martinez-Aran A, Reinares M. Efficacy and safety of risperidone in the treatment of schizoaffective disorder: initial results from a large, multicenter surveillance study. Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders (GSRAD). *J Clin Psychiatry* 2001 Aug;62(8):623-30.
571. Vieta E, Herraiz M, Parramon G, Goikolea JM, Fernandez A, Benabarre A. Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicenter, open study in Spain. *J Affect Disord* 2002 Oct;72(1):15-9.
572. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and

- schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002 Feb;159(2):255-62.
573. Xiberas X, Martinot JL, Mallet L, Artiges E, Loc'H C, Maziere B, Paillere-Martinot ML. Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001 Dec;179:503-8.
574. Wachtel SR, Ortengren A, de Wit H. The effects of acute haloperidol or risperidone on subjective responses to methamphetamine in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend* 2002 Sep 1;68(1):23-33.
575. Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, Ahokas A, Joffe G, Rimon R. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000 Aug;24(6):911-22.
576. Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002;21(4):189-203.
577. Webster P, Wijeratne C. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1994 Oct 29;344(8931):1228-9.
578. Weiser M, Rotmensch HH, Korczyn AD, Hartman R, Cicin-Sain A, Anand R; Rivastigmine-Risperidone Study Group. A pilot, randomized, open-label trial assessing safety and pharmacokinetic parameters of co-administration of rivastigmine with risperidone in dementia patients with behavioral disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 Apr;17(4):343-6.
579. Weiser M, Shneider-Beeri M, Nakash N, Brill N, Bawnik O, Reiss S, Hocherman S, Davidson M. Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? *Schizophr Res* 2000 Dec 15;46(2-3):81-9.
580. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration--New York metropolitan region. *Schizophr Bull* 2002;28(1):31-42.
581. Welner M. Risperidone plus a monoamine oxidase inhibitor for agitated depression crisis. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:460-1.
582. Wetter TC, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002 May;35(3):109-11.
583. Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 1999 Aug;19(4):316-21.
584. Whitten JR, Ruehter VL. Risperidone and hyponatremia: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 1997 Sep;9(3):181-3.
585. Whitworth AB, Liensberger D, Fleischhacker WW. Transient increase of liver enzymes induced by risperidone: two case reports. *J Clin Psychopharmacol* 1999 Oct;19(5):475-6.
586. Wilton LV, Heeley EL, Pickering RM, Shakir SA. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine. *J Psychopharmacol* 2001 Jun;15(2):120-6.
587. Williams R. Optimal dosing with risperidone: updated recommendations. *J Clin Psychiatry* 2001 Apr;62(4):282-9.
588. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct;63(10):856-65.
589. Wirshing DA, Pierre JM, Eyeler J, Weinbach J, Wirshing WC. Risperidone-associated new-onset diabetes. *Biol Psychiatry* 2001 Jul 15;50(2):148-9.
590. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing WC. Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2002 Jul 1;56(1-2):25-30.
591. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999 Jun;60(6):358-63.
592. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Neflumozide. *Suppl to WHO Chronicle* vol 39(4): 13, 1985.
593. Yamashita H, Morinobu S, Yamawaki S, Horiguchi J, Nagao M. Effect of risperidone on sleep in schizophrenia: a comparison with haloperidol. *Psychiatry Res* 2002 Mar 15;109(2):137-42.
594. Yasui-Furukori N, Hidestrand M, Spina E, Facciola G, Scordo MG, Tybring G. Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2001 Oct;29(10):1263-8.
595. Yasui-Furukori N, Kondo T, Suzuki A, Mihara K, Kaneko S. Comparison of prolactin concentrations between haloperidol and risperidone treatments in the same female patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):63-6.
596. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Tanada S. Dose relationship of limbic-cortical D2-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Feb;154(1):112-4.
597. Yatham LN. The role of novel antipsychotics in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 3:10-4.
598. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003 Feb;182:141-7.
599. Yerrabolu M, Prabhudesai S, Tawam M, Winter L, Kamalesh M. Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. *Heart Dis* 2000 Jan-Feb;2(1):10-2.
600. Yoshimura R, Ueda N, Nakamura J. Possible relationship between combined plasma concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone and extrapyramidal symptoms. Preliminary study. *Neuropsychobiology* 2001;44(3):129-33.
601. Yoshimura R, Ueda N, Shinkai K, Nakamura J. Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in first episode untreated acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 Mar;18(2):107-11.
602. Zarate CA Jr. Antipsychotic drug side effect issues in bipolar manic patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 8:52-61; discussion 62-3.
603. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Risperidone versus haloperidol in the treatment of acute exacerbations of chronic inpatients with schizophrenia: a randomized double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Nov;16(6):325-30.
604. Zhang XY, Zhou DF, Yuan CL, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Risperidone-induced increase in serum prolactin is correlated with positive symptom improvement in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 2002 Apr 15;109(3):297-302.
605. Zhao Q, Xie C, Pesco-Koplowitz L, Jia X, Parier JL. Pharmacokinetic and safety assessments of concurrent administration of risperidone and donepezil. *J Clin Pharmacol* 2003 Feb;43(2):180-6.
606. Zuddas A, Di Martino A, Muglia P, Cianchetti C. Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 Summer;10(2):79-90.

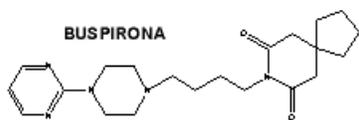
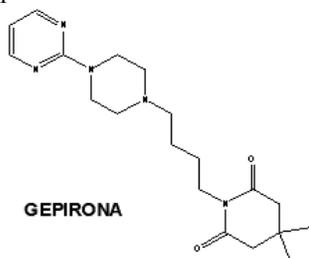
XVI. Benzisotiazóis



Os compostos pertencentes a este grupo, inclusive a ziprasidona, ao ostentarem uma subestrutura isoindol modificada, guardam algum parentesco estrutural com o sertindol e outros antipsicóticos indólicos, do mesmo modo que os compostos benzisoxazólicos que acabamos de examinar.



O primeiro antipsicótico com subestrutura benzisotiazólica foi a tiospirona, desenvolvida no início da década de 80 dentro de uma série de compostos *azaspiro-decanodionicos*, obtidos originalmente pela equipe de Janssen a partir da butirofenona azaperona.



Também fizeram parte deste grupo de *azaspiro-decanodionas*

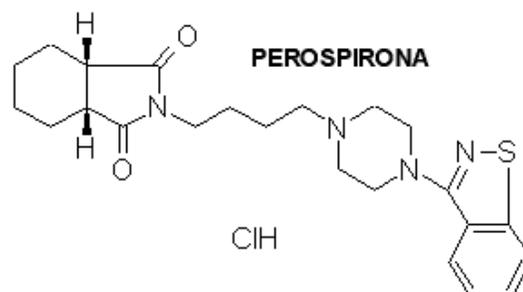
a buspirona e a gepirona, que só mostram ações antidopaminérgicas centrais em doses muito altas, mas que possuem importantes propriedades ansiolíticas e/ou antidepressivas, na condição de agonistas serotoninérgicos centrais $5Ht_{1A}$.

Nesta mesma época seria obtido, de forma independente, um outro derivado benzisotiazólico com propriedades psicoativas: a supidimida. Este composto não seria aproveitado como antipsicótico, mas é examinada nesta seção por seu interesse farmacológico.

O composto *BW-1192U90*, ao contrário, é um potencial atípico de recente introdução, que mostra estrutura mista de benzamida *4-piperidinil* e derivado *benzisotiazolil*. Já o examinamos, porém, no *Capítulo VI, seção E) Outras Benzamidas*.

PEROSPIRONA

(PEROSPIRONE)



1H-Isoindole-1,3(2H)-diona, 2-(4-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil)butil)hexaidro-, monoclóridato, (3aR,7aS)-rel- ou:
1H-Isoindole-1,3(2H)-diona, 2-(4-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil)butil)hexaidro-, monoclóridato, cis- ou:
cis-2-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]butil]-1, 2-ciclohexanodicarboxamida
ou:
(SM-9018).

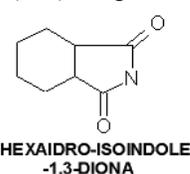
(CAS RN 129273-38-7)

FM: $C_{23}H_{30}N_4O_2S.Cl.H$

DD: 12 a 48mg (80); 8 a 48mg (103).

Substância obtida no final da década de 80 por investigadores dos laboratórios de pesquisa da empresa japonesa *Sumitomo Pharmaceuticals Co.* com sede em *Osaca* (50, 59, 80, 97, 104). Neste benzisotiazólico, o grupo *azaspiro-decanodiona* da tiospirona foi substituído por um grupamento *hexaidro-isoindole-1,3-diona*. Foi inicialmente introduzido como um neuroléptico com potentes propriedades antisserotonérgicas $5Ht_2$ e antidopaminérgicas D_2 , mas com fracas propriedades cataleptogênicas e efeitos sedativos. Mostrou-se superior ao haloperidol na anergia e sintomas negativos dos esquizofrênicos, com menor propensão a efeitos extrapiramidais (93, 97, 103).

Todavia, a potência antipsicótica em mg mostrava-se quatro vezes menor que o haloperidol (102) e logo se verificaria alta afinidade pelos



receptores serotoninérgicos $5Ht_{1A}$, moderada afinidade pelos α_1 -adrenérgicos e dopaminérgicos D_1 , com afinidade desprezível por α_2 -adrenérgicos, opióides, glutamatérgicos, gabaérgicos e receptores benzodiazepínicos (67, 101).

Mostrou contrariamente ao haloperidol que aumenta o *turn-over* de dopamina predominantemente em nível estriatal, provocar o

mesmo fenômeno com intensidades iguais no *striatum* e no córtex (56, 81). A ação antisserotonérgica $5Ht_{2A}$ se daria seletivamente em áreas mesocorticais e mesolímbicas (57, 133), tendendo a ser alcançada em intensidade pelo bloqueio dopaminérgico com o emprego de doses altas num padrão que lembra o da risperidona (76, 132).

A administração repetida aos animais de teste não determinou a mesma hipersensibilidade dopaminérgica estriatal observada com o uso dos neurolépticos e considerado fator fundamental para a fisiopatogênese da *Discinesia Tardia* em seres humanos (98, 100). De acordo com a observação da intensidade da bradicinesia causada em roedores após a administração de perospirona em comparação com outros antipsicóticos, antecipou uma propensão cerca de 70 vezes menor a efeitos extrapiramidais do que o haloperidol e pelo menos 2 vezes menor que a tioridazina (99). Também de acordo com experimentos pré-clínicos com animais, mostra propriedades ansiolíticas e antidepressivas não observadas no emprego de antipsicóticos típicos (58, 118).

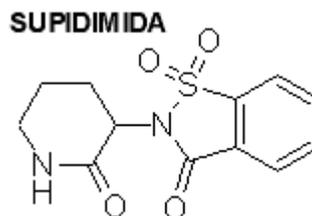
Os principais metabólitos (o derivado *1-hidroxilado*, ID15036 e os *4-hidroxilados*, ID 20234 e ID 20235) mostram pouca afinidade pelos receptores $5Ht_2$ e D_2 , com o principal metabólito ID 15036 tendo praticamente uma ação antisserotonérgica $5Ht_{2A}$ exclusiva.

Foi licenciada e encontra-se em plena comercialização no Japão desde 8 de fevereiro de 2001, quando a *Sumitomo* estabeleceu como meta o alcance de vendas de 10 bilhões de ienes nos 5 ou 6 anos seguintes (32). O perfil muito semelhante ao da risperidona, contudo, não propiciaria interesse internacional maior. De qualquer forma, ainda se encontra em Fase III de pesquisas em alguns países, tendo acumulado evidências de eficácia sobre sintomas positivos e depressivo-ansiosos.

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:
LULLAN® (*Sumitomo*) (*Welfide-Yoshitomi*) (Japão).

SUPIDIMIDA (SUPIDIMIDE)



2-(2-Oxo-3-piperidil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona
1,1-dióxido ou:
3-(2,3-Diidro-1,1-dióxido-3-oxo-1,2-
benzisotiazol-2-il)-2-oxopiperidina ou:
1,2-Benzisotiazolin-3-ona, 2-(2-oxo-3-piperidil)-,
1,1-dióxido ou:
2, 3-diidro-2-(2-oxo-piperidin-3-il)
benzo[d]tiazol-3-ona- S, S-dióxido ou:
2-(2-oxo-3-piperidil)-1, 2-benzoisotiazolin-3-ona
1, 1 dióxido ou:
(CG 3033) (EM 87)
(CAS RN 49785-74-2)
FM: $C_{12}H_{12}N_2O_4S$
DD: 200 a 400mg (108)

Trata-se de um sinergista de neurolépticos. Foi ensaiado como coadjuvante na *Esquizofrenia Crônica* em fase de manutenção com haloperidol (108). É um derivado benzisotiazólico com estrutura molecular simples, na qual falta a cadeia alifática de três átomos de carbono unindo grupos aromáticos que caracteriza a maioria dos antipsicóticos.

Embora seja considerada uma substância psicoativa, não confirma plenamente as propriedades antidopaminérgicas centrais necessárias para eficácia terapêutica em sintomas positivos.

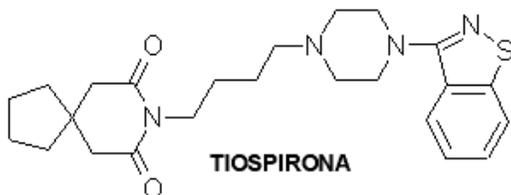
Foi ensaiada, em doses baixas, na insônia (113) e como ansiolítico (147), à semelhança da buspirona e gepirona, sem notícias, desde então, de aproveitamento em quaisquer das indicações.

Apesar do parentesco estrutural com a talidomida, não mostra efeitos teratogênicos (48) embora tenha recentemente sugerido, *in vitro*, propriedades anti-inflamatórias equivalentes, potencialmente úteis na *Doença de Alzheimer*, ao estimular a secreção da forma solúvel não-amiloidogênica da proteína precursora do amilóide (*sAPP alfa*) (03).

Não disponível comercialmente.

TIOSPIRONA

(TIASPIRONE, TIOSPIRONE)



8-Azaspiro(4,5)decano-7,9-diona, 8-(4-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil)butil)- ou:

8-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]butil]-8-azaspiro[4.5]decano-7,9-diona ou:

(MJ 13.859) (MJ 13.859-1) (BMY 13.859) (BMY 13.859-1)

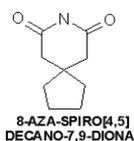
(CAS RNs 87691-91-6 base; 87691-92-7 cloridrato)

FM: C₂₄H₃₂N₄O₂S

DD: 150 a 500mg (127)

Introduzida na primeira metade da década de 80, ainda antes portanto da plena reabilitação clínica da clozapina e o licenciamento do primeiro atípico de segunda geração, como um novo neuroléptico de comportamento atípico, isto é, capaz de bloquear as estereotipias e outros efeitos comportamentais dos agonistas dopaminérgicos embora com capacidade muito menor de induzir catalepsia nos animais de experimentação (33, 90), além de efeitos mais intensos sobre os neurônios A10, da área ventral tegmentar da via dopaminérgica mesolímbica, do que sobre os A9 da substância negra *pars compacta* da via nigro-estriatal (139). A tiospirona foi o composto número 24 de uma série de derivados (1,2-benzisoxazol-3-il)- e 1-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazínicos, e mais tarde sendo nomeada de composto MJ 13.859-1 ou BMY 13.859-1 pelos investigadores da Mead Johnson e da Bristol Myers Squibb respectivamente, (75, 146), os responsáveis pelo desenvolvimento do novo grupo benzisotiazólico.

A tiospirona ou tiaspirona, como também é chamada, possui uma subestrutura azaspiro-decanodionica, do mesmo modo que a buspirona, gepirona e outras substâncias aparentadas. Seu perfil antidopaminérgico, porém, é mais



pronunciado que o mostrado por elas, revelando-se apenas ligeiramente inferior à trifluoperazina nos modelos animais, muito embora não ocasione a hipersensibilidade

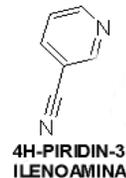
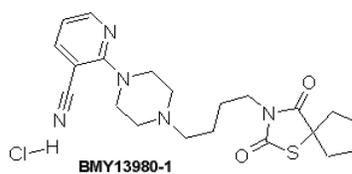
dopaminérgica determinada pelo haloperidol e outros antipsicóticos típicos (85).

Também demonstrou afinidade pelos receptores opióides *sigma* (43) e, dos receptores serotoninérgicos mais recentemente descobertos, 5H₆ e 5H₇, apenas para o primeiro subtipo (116). Também figurou entre os atípicos (clozapina, ziprasidona, quetiapina), que mostram marcante afinidade e agem como agonistas parciais nos receptores serotoninérgicos subtipo 5H_{1A} (96) e entre aqueles que demonstram agonismo inverso no subtipo 5H_{2C}, como clozapina, sertindol, olanzapina, ziprasidona, risperidona, zotepina, fluperlapina e tenilapina (49). Como a clozapina, risperidona, olanzapina e zotepina e, ao contrário de outros atípicos como a fluperlapina e a quetiapina, demonstra alta afinidade para o subtipo D₄ dos receptores dopaminérgicos D₂-like (D₂, D₃ e D₄) (117).

Demonstrou estimular a imunorreatividade C-fos predominantemente no córtex préfrontal num padrão que se aproxima do demonstrado pela clozapina e outros atípicos e se afasta daquele demonstrado pelo haloperidol cujas ações a este respeito se concentram predominantemente em nível estriatal (114). Em estudo de neuroimagem mais recente, confirmou o predomínio do bloqueio 5H₂ sobre o D₂, situando-se assim entre os atípicos de acordo com o critério proposto por Meltzer (129).

A meia-vida plasmática situa-se entre 3.7 e 5h (80) e concentrações estáveis são obtidas em uma semana (53). Foram identificadas três vias metabólicas principais: N-dealquilação, hidroxilação e oxidação do enxofre com formação de sulfonas (61, 82). Os metabólitos formados por hidroxilação mostraram-se farmacologicamente ativos, com possível contribuição para o perfil atípico final da droga-mãe, ao revelar menor ação antidopaminérgica e maior afinidade por receptores *alfa*₁-adrenérgicos (25).

Com base em experimentos animais somente, teria antecipado alguma utilidade no tratamento da farmacodependência à cocaína, mas não se tem notícias de ensaios clínicos nem mesmo abertos, na indicação (08).



Não se conhece o motivo da descontinuidade da tiospirona, embora se

saiba que o desenvolvimento do antipsicótico congênere azaspirodecanodiônico da mesma série de derivados piperazínicos, o composto *BMY 13.980-1* ou *MJ 13980-1* (ou: 2-[4-[4-(7, 9-dioxo-6-tia-8-azaspiro[4.4]nonan-8-il)butil-1-piperazinil]piridino-3-carbonitrilo), no qual o grupamento benzisotiazólico foi substituído por um grupo 4*H*-piridin-3-ilenamina, foi interrompido pela *Bristol Myers Squibb* por ocasionar hiperplasia adrenal nos animais na fase de experimentação pré-clínica (80, 139).

Num dos primeiros ensaios abertos a tiospirona mostrou-se tão eficaz como os antipsicóticos convencionais, mas com menos efeitos extrapiramidais. Neste pequeno estudo, 5 dos 6 pacientes alocados para o fármaco experimental, no entanto, apresentaram leve elevação das enzimas hepáticas que remeteria após o término do tratamento de 4 semanas (60). A boa tolerabilidade extrapiramidal foi confirmada em outro pequeno ensaio aberto a seguir que recrutou 14 pacientes esquizofrênicos, a maioria deles com antecedentes de efeitos adversos motores com antipsicóticos convencionais, submetidos a “wash-out” de 2 semanas e doses flexíveis crescentes, sem menção a possíveis alterações bioquímicas (91). Foi submetida a ensaio duplo-cego, controlado por placebo, comparativo com haloperidol e tioridazina, por *Borison e cols.*, quando se confirmaria na clínica, seu perfil atípico (16). Logo a seguir, na transição do ano de 1989 para 1990, o estudo de *Sramek e cols.* com doses flexíveis, de 150 a 500mg/d, e 12 semanas de duração com esquizofrênicos refratários (duração da doença de 10.7 anos em média e história de refratariedade a 3 antipsicóticos diferentes) foi interrompido pela *Bristol Myers Squibb* quando apenas 7 pacientes haviam iniciado o uso da substância. Os 2 que já haviam alcançado um período maior de tratamento (5 e 7 semanas, respectivamente) mostraram boa resposta, com os autores sugerindo novos estudos para melhor explorar uma potencial utilidade da tiospirona nesta indicação. As razões do patrocinador para a interrupção não foram à época, divulgadas (127).

Não se sabe se a potencial hepatotoxicidade em humanos teria sido o fator decisivo para a interrupção dos estudos e a retirada da substância. O fato é que desde os primeiros anos da década de 90 passou a ser usada somente como agente antidopaminérgico central em estudos farmacológicos que objetivavam desenvolver novos atípicos.

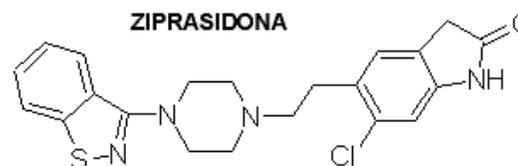
Embora não tenha sido aproveitada plenamente como medicamento, a tiospirona foi,

rigorosamente, o primeiro antipsicótico benzisotiazólico, servindo de referência para o desenvolvimento mais tarde da perospirona e da ziprasidona.

Não disponível comercialmente.

ZIPRASIDONA

(ZIPRASIDONE)



2H-Indol-2-ona, 5-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil)etil)-6-cloro-1,3-diidro ou:
5-(2-(4-(3-benzisotiazolil)piperazinil)etil)-6-cloro-1,3-diidro-2H-indol-2-ona ou:
5-[2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-cloro-2-indolinona . HCl . H₂O
 ou:

(CP 88059) (CP 88059-01)(CP 88,059)

(CP 88,059-01)(CP 88,059-1)

(CAS RNs 146939-27-7, base; 138982-67-9, cloridrato monoidratado).

FM: C₂₁-H₂₁-Cl-N₄-O-S

DD: 80 a 160mg VO (35, 42); 20 a 60mg IM (18).

Foi introduzida na primeira metade da década de 90 pela *Pfizer*, que a descobriu e desenvolveu (14, 123, 148) em seus laboratórios de *Groton*, Connecticut, como o mais específico antagonista de receptores *D₂* e *5H_{2A}* entre os antipsicóticos atípicos então conhecidos.

A *Pfizer* daria entrada no requerimento para aprovação junto à *FDA* em março de 1997 e, embora a comercialização fosse aguardada inicialmente para julho de 1998, a companhia recebeu uma carta de não-aprovação em função da necessidade de fornecer maiores garantias experimentais da segurança cardiovascular. Finalmente, em julho de 2000 o comitê consultivo da agência governamental norte-americana recomendou a aprovação do pedido de licenciamento no tratamento da *Esquizofrenia*, com a inclusão de advertência quanto ao risco de alterações do ritmo cardíaco e desaconselhando o nome comercial inicialmente sugerido (*ZELDOX[®]*) pela possibilidade de confusão com outras marcas já licenciadas. Seu pleno licenciamento foi formalmente concedido em

fevereiro de 2001 (51), com modificações na bula do produto, com a *Pfizer* optando pelo nome comercial reserva de GEODON[®]. Logo a seguir a *FDA* autorizaria também a apresentação injetável (mesilato de ziprasidona) de uso intramuscular, que embora desenvolvida muito antes da olanzapina (*ZYPREXA[®] IM*), em função de melhor garantir-se a segurança cardiovascular, somente alcançaria licenciamento simultaneamente a ela.

Na Suécia, onde desde junho/98 a apresentação oral encontra-se aprovada, a formulação para uso intramuscular foi licenciada em setembro de 2000. No início de março de 2002, iniciou-se a comercialização na Dinamarca seguida por Alemanha, Noruega, Áustria, Luxemburgo, Portugal e Islândia (*ZELDOX[®]*). Logo a seguir, a *Pfizer*, lançaria a ziprasidona também na Grécia e na Irlanda, mas nestes países usando o nome comercial americano de GEODON[®].

O programa inicial de desenvolvimento clínico, envolveu vários estudos multicêntricos em todo o mundo, com uma experiência acumulada de mais de 5000 casos, cifra inicial que em fevereiro de 2002 já passara de mais de 150.000 pacientes tratados, somente nos Estados Unidos.

Em fins de abril de 2001 um levantamento das prescrições dos psiquiatras norte-americanos conduzido pela *InfoScriber Corporation* revelaria que cerca de 22% das prescrições de GEODON[®] eram já reservadas a pacientes com *Transtorno Afetivo Bipolar* com adicionais 16% para outros transtornos depressivos, não bipolares. Já se dispõe de dados preliminares obtidos em dois estudos duplo-cegos na indicação *Transtorno Esquizoafetivo* (69).

No Brasil, a ziprasidona está em plena comercialização (*GEODON[®]*) (*Pfizer*), tendo sido aprovada pela *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* tanto na apresentação oral (cloridrato de ziprasidona, comprimidos de 20, 40, 60 e 80 mg) em novembro de 2000 (04), quanto na parenteral (mesilato de ziprasidona, 20 mg/ml, ampolas de 1 ml) em dezembro do mesmo ano (05). O país, ao lado da Venezuela, Nova Zelândia e República Checa, fez parte do grupo dos primeiros a registrar seu licenciamento fora da União Européia, tanto na forma oral quanto parenteral. Aguarda-se para breve o lançamento comercial da apresentação parenteral.

Ao lado da olanzapina injetável (*ZYPREXA[®] IM*), a ziprasidona (*GEODON[®] IM*), é uma das primeiras apresentações parenterais de ação imediata com antipsicóticos atípicos, úteis para uso emergencial (02, 28, 70) já que a

formulação injetável da risperidona (*RISPERDAL[®] CONSTATM*), ainda em desenvolvimento, terá ação prolongada (aplicações quinzenais). Estas formulações de ação imediata, vêm atender uma demanda crescente na medida em que sedação, hipotensão e efeitos anticolinérgicos são riscos significativos com clorpromazina e demais antipsicóticos típicos de baixa potência por via parenteral, assim como reações distônicas graves invariavelmente são registradas com haloperidol e neurolepticos de alta potência por via intramuscular. Estes fatos acabaram motivando o aproveitamento crescente de benzodiazepínicos (lorazepam, midazolam) injetáveis no tratamento da agitação psicomotora na *Mania* e na *Esquizofrenia*, mesmo sem ação terapêutica a médio prazo.

Acreditamos que, superados os temores com relação à segurança cardiovascular e com a disponibilização da apresentação parenteral, a ziprasidona tenda rapidamente a ocupar lugar de destaque entre os atípicos disponíveis no país, dividindo o primeiro lugar em preferência técnica em termos de tolerabilidade adrenérgica, colinérgica, neuroendócrina, metabólica, ponderal e extrapiramidal, com quetiapina e aripiprazol (130).

Farmacodinâmica

Quimicamente trata-se de uma piperazina benzisotiazólica, estruturalmente aparentada aos benzisoxazóis como a risperidona com potente afinidade por receptores dopaminérgicos centrais do tipo *D*₂ (intensidade equivalente à da risperidona) e ainda maior pelos serotoninérgicos *5Ht*_{2A}, além de *5Ht*_{1A} (potente), *5Ht*_{1D} (potente), *5Ht*_{2C} (potente), *5Ht*₆ (moderada), *5Ht*₇, *5Ht*₁₀, e baixa ou moderada ação de bloqueio da recaptção de noradrenalina e serotonina. Tal perfil, particularmente sua alta afinidade adicional pelos receptores *5Ht*_{1A} (baixa ou inexistente no caso do sertindol e apenas baixa a moderada para a quetiapina e tiospirona e virtualmente ausente nos demais atípicos, a exceção da clozapina) (12, 20, 96, 112, 120, 121, 126), provavelmente por determinar indiretamente a liberação de dopamina e acetilcolina em áreas pré-frontais (54, 55, 115), anteciparia benefícios potenciais no tratamento de distúrbios afetivos associados à *Esquizofrenia* com baixa ocorrência de reações extrapiramidais, sedação e prejuízo cognitivo.

Teria mostrado um dos mais altos valores para a razão de bloqueio $5HT_{2A}/D_2$ (*Razão de Meltzer*) entre os atípicos testados (8:1) -característica considerada indicadora do perfil atípico de um antipsicótico segundo o critério proposto por *Meltzer* e colaboradores (40, 86) sendo considerada um bloqueador dopamina/serotoninérgico mais estrito, e excluída, juntamente com a risperidona, dos antipsicóticos alinhados ao perfil estrutural e farmacodinâmico das benzo-heteroepinas (clozapina, quetiapina, olanzapina), que com ações em múltiplos receptores centrais, inclusive $5HT_2$, mas com fraca ação de bloqueio dopaminérgico D_2 nigro-estriatal (38). Pelo critério de atipicidade proposto por *Seeman*, isto é, independente da ação em $5HT_2$, uma fugacidade de ocupação D_2 expressa em constantes de dissociação (K), superiores a $1.75nMol$ (quanto maior valor de K, maior a fugacidade do bloqueio), embora com quase a metade da fugacidade demonstrada pela olanzapina ($K = 5.1nMol$) e cerca de 45 vezes menor que a da quetiapina ($K = 122nMol$), a ziprasidona ($K = 2.7nMol$) também estaria entre os atípicos por este critério, diferentemente, por exemplo, da risperidona; tioridazina ($K_s = 1.1nMol$); nemonaprida ($K = 0.014nMol$); trifluoperazina e pimozida ($K_s = 1.4nMol$), além dos demais neurolépticos (124).

Adicionalmente, nos estudos de neuroimagem com isótopos radioativos, demonstrou afinidade pouco relevante pelos receptores histamínicos H_1 (afinidade moderada) e muscarínicos M_1 (muito baixa), além de adrenérgicos α_1 (moderada) e α_2 (muito baixa), antecipando pouca tendência ao ganho de peso e à hipotensão postural. Na clínica no entanto, demonstra efeitos sedativos leves a moderados. Anteciparia, também, diferencial utilidade na disfunção neurocognitiva ao ostentar a mais alta razão de bloqueio α_{2C}/α_{2A} entre os atípicos estudados (23, 65).

Farmacocinética e Formulações

É extremamente lipofílica e sua absorção aumenta com alimentos, especialmente aqueles com teor gorduroso, o que torna recomendável sua administração às refeições (46). Sofre intenso metabolismo de primeira passagem, formando mais de 12 metabólitos, nenhum deles com atividade farmacológica, por ação da isoenzima *CYP 3A4* (oxidação) e possivelmente, em segundo

plano *IA2* (*N-dealquilação*) (21, 22, 80). Não parece sofrer influência relevante de inibidores ou indutores enzimáticos e também não se confirmou a participação de outras isoenzimas do citocromo *P 450* como inicialmente se chegara a cogitar (87, 88, 106, 141). Menos de 1% é excretado em forma não-modificada pela urina (107) sem necessidade de ajustes da dose em pacientes com insuficiência renal, leve a moderada (10) ou hepática (34). Tem meia-vida de 5 a 10 horas e alcança concentrações plasmáticas estáveis (“*steady-state*”) em 2 a 3 dias com sua farmacocinética variando muito pouco com idade ou sexo (143). Por esta meia-vida, recomenda-se sua administração em duas tomadas diárias.

Estudos pilotos com a formulação mesilato de ação rápida para uso parenteral (intramuscular) revelou-se eficaz com aplicações na faixa de 10 a 20mg, até 160mg, no controle da agitação de pacientes agudos com boa tolerabilidade, sem ocasionar sedação excessiva ou reações distônicas (18, 19, 29, 72, 77). A apresentação mostra-se muito útil e conveniente para pacientes agudos com baixa adesão, em situações emergenciais provocadas por exacerbações na *Esquizofrenia* e na agitação da *Mania Aguda*, permitindo posteriormente uma transição gradual para a formulação oral (13). Também antecipa utilidade como alternativa ao haloperidol no *Delirium* (78, 122).

Deve ser lembrado porém que, por evitar o intenso metabolismo de primeira passagem, as doses por via intramuscular necessitam ser reduzidas a 1/3 ou 1/4 das doses preconizadas por via oral.

Eficácia e Indicações

Seu papel no tratamento a curto prazo do *Transtorno Esquizoafetivo* e da *Esquizofrenia*, com ação em sintomas positivos, negativos e afetivos secundários, com baixa propensão a efeitos adversos motores e neuroendócrinos, sedação prolongada ou prejuízo neurocognitivo, foi confirmado por estudos duplo-cegos preliminares (30, 68, 69).

A substância mostrou-se eficaz nos sintomas positivos (na faixa de 40 a 200mg equivalente a 15mg de haloperidol) e nos negativos da *Esquizofrenia*, em ensaios controlados com pacientes esquizofrênicos e esquizoafetivos (11, 69).

No estudo duplo-cego, randomizado, com doses flexíveis, com 28 semanas de *Hirsch* e

colaboradores, com 301 esquizofrênicos crônicos estáveis, mostrou-se equipotente ao haloperidol (80 a 160mg/d vs 5 a 15mg/d) no tratamento dos sintomas positivos e superior nos negativos e na tolerabilidade extrapiramidal, sem registro de anormalidades cardiovasculares ou ganho de peso no grupo da ziprasidona (52).

Foi superior ao placebo, na prevenção de recaídas em esquizofrênicos estáveis (n = 294) no prazo de um ano com a probabilidade de recaída calculada pelo critério de *Kaplan-Meier* significativamente menor para a ziprasidona 40, 80 e 160mg/d, respectivamente 43%, 35% e 36% contra a do grupo placebo, 77% (P = 0.002, P < 0.001 e P < 0.001) em estudo duplo-cego, controlado por placebo, com doses fixas. A frequência de efeitos adversos (inclusive ganho de peso, anormalidades cardiovasculares, efeitos adversos motores) foi indistinguível nos dois grupos (07). Entretanto, mesmo tratando-se de sua principal indicação, a *Esquizofrenia*, ainda há uma notória carência de estudos farmacoeconômicos, incluindo efeitos sobre qualidade de vida e funcionamento social dos pacientes tratados com ziprasidona, não só para ela como para outros atípicos recém-licenciados ou menos estudados como sertindol, amissulprida, quetiapina ou aripiprazol (09, 110).

De acordo com a revisão dos ensaios clínicos disponíveis com metanálise registrada na *Cochrane* e atualizada em 2000, por *Bagnall* e colaboradores, não havia evidência suficiente à época para admitir superioridade em eficácia em relação ao tratamento com antipsicóticos convencionais na *Esquizofrenia* e *Transtorno Esquizoafetivo*. Apenas poderia ser admitida uma tolerabilidade extrapiramidal melhor com relação ao haloperidol, mas com ressalvas para a elevada frequência de náuseas e vômitos (11).

Seu uso como antimaníaco ou como estabilizador do humor no *Transtorno Bipolar* ainda deve ser considerado experimental, apesar de sugestões promissoras na literatura com base em ensaios abertos e pequenos ensaios clínicos, havendo necessidade de maior número de estudos controlados, comparativos e com longa duração, envolvendo amostras mais amplas (15, 17, 84). Como parte de um grande estudo multicêntrico foi ensaiada de modo duplo-cego em pacientes com *Mania Aguda* randomizados para placebo, haloperidol ou ziprasidona em apresentação oral por *Marcio Versiani* e colaboradores no *Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro* em 2002 (36) com resultados ainda não publicados.

Contudo, por conta de vantagens em termos de tolerabilidade metabólica e ponderal, já vem sendo, na atualidade largamente prescrita nesta indicação por parte dos psiquiatras norte-americanos como se verá adiante (145).

O mesmo tende a ocorrer no tratamento dos graves distúrbios do comportamento observados em deficientes mentais, grupo constituído predominantemente por crianças e adolescentes que, como se sabe, estariam mais propensos a desenvolver distúrbios metabólicos (hiperglicemia, dislipidemias) e ponderais com atípicos benzo-heteroepínicos (clozapina, olanzapina), efeitos extrapiramidais com antipsicóticos típicos e têm maiores prejuízos no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários com aqueles atípicos que tendam a promover maiores elevações da prolactina (risperidona, amissulprida) (26). Foi empregada com eficácia e boa tolerabilidade no tratamento de crianças e adolescentes autistas com distúrbios do comportamento (83) e, por sua boa tolerabilidade ponderal e metabólica, pode vir a rivalizar com risperidona e olanzapina nestas faixas etárias, como na *Síndrome de Tourette* (63, 74, 119),

embora ainda superada pela quetiapina e aripiprazol quanto ao risco de hiperprolactinemia e extrapiramidalismo (128, 135).

Seus potenciais efeitos ansiolíticos (pelo agonismo $5H_{1A}$), foram comprovados em ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 90 indivíduos não-psicóticos que aguardavam cirurgia dental, divididos em 3 grupos com 30 indivíduos cada. Em comparação com diazepam e placebo, os efeitos do benzotiazólico foram equivalentes aos do benzodiazepínico (20mg de ziprasidona vs 10mg de diazepam), embora com um início de ação um pouco mais demorado e com maior duração, mas causando menor sedação. Não foram observadas reações extrapiramidais, mas um dos pacientes do grupo da ziprasidona teria apresentado náuseas com vômitos (140).

Tolerabilidade

A substituição do tratamento com antipsicóticos convencionais pela ziprasidona em geral, além de aumentos nos índices de melhora sintomatológica, tem redundado em redução dos efeitos adversos mais observados com estes medicamentos (62).

Os efeitos adversos mais comumente relatados nos ensaios clínicos preliminares com a

ziprasidona limitaram-se a sonolência (14%), náuseas (10%), dores de cabeça, constipação e dispepsia (35).

Uma grande vantagem da ziprasidona, inclusive diante da clozapina, olanzapina e risperidona e de muitos dos antipsicóticos típicos, com exceção apenas da quetiapina entre os atípicos de segunda geração mais conhecidos, seria a de praticamente não determinar ganho de peso a médio e longo prazo, em que pese ainda haver uma ou outra discordância nos diferentes levantamentos já publicados (01, 95, 131, 134, 136, 138). Há evidências recentes de que não só não eleva como até pode determinar uma redução das taxas de lipídios séricos (47, 66, 73), também contrariamente ao observado com os atípicos benzo-heteroepínicos clozapina e olanzapina.

Não costuma elevar a glicemia nem foi relacionada a risco de desenvolvimento ou agravamento de *Diabetes Mellitus* como já observado com clozapina, olanzapina e ao que parece, em menor grau, risperidona (125).

A elevação das taxas de prolactina observada com a ziprasidona mostra-se em geral dose-dependente e de curta duração (27, 41, 89, 105), mas a literatura já registrou o efeito adverso em paciente adolescente do sexo feminino (64, 128).

O grande problema levantado a respeito da tolerabilidade diz respeito a função cardiovascular. Embora o risco real na clínica, de arritmias graves ou morte súbita durante o tratamento nos seres humanos ainda não tenha sido adequadamente estimado, a ziprasidona assim como outros antipsicóticos (tioridazina, pimozida, droperidol entre os típicos e sertindol e talvez risperidona entre os atípicos) além de diversos outros medicamentos, ocasiona prolongamento do intervalo *QTc* no eletrocardiograma (44, 71). O fato pode ser constatado em estudos *in vitro* e *in vivo* com animais e é considerado fator de risco para o desenvolvimento de arritmias ventriculares graves (pré-fibrilação ventricular) do tipo “*Torsade de Pointes*” na clínica, além de causa de mortes súbitas, embora esta correlação não seja 100% garantida (39). Por este risco não esclarecido inteiramente, seu licenciamento foi a princípio postergado pela *FDA*, provocando amplo debate entre especialistas. O debate se complica adicionalmente com a constatação de variação entre os riscos previstos por estes estudos e os riscos constatados com seres humanos pós-licenciamento. Embora ainda não se possa contar com uma ampla experiência clínica por parte da ziprasidona, haveria alguma evidência que o risco

teria sido subestimado pelos estudos pré-clínicos no caso dela e do sertindol (137) e sua ação adversa sobre a repolarização miocárdica, embora inferior, chegou a ser comparada à do antipsicótico 2-imidazolidinônico. O sertindol, como se sabe, atípico já licenciado em muitos países, foi retirado voluntariamente pelo fabricante, contrariando a opinião de especialistas independentes, pela mesma razão. No entanto, o risco da ziprasidona mostra-se inferior ao da tioridazina e da pimozida, antipsicóticos que permanecem licenciados desde os anos 60 e do droperidol que só recentemente sofreu restrições por parte da *FDA*, sendo retirado pela *Janssen-Cilag*, em muitos países, inclusive o Brasil, mas que segue sendo comercializado no país, como genérico. Sabe-se que os efeitos arritmogênicos destas substâncias são desprezíveis quando utilizadas em indivíduos adultos, hígidos do ponto de vista cardiovascular, na ausência de distúrbios hidroeletrólíticos (hipocalemia, hipomagnesemia), enfermidade somática grave terminal ou utilização simultânea de outras substâncias potencialmente arritmogênicas nesta mesma direção como alguns antibióticos macrolídeos, antifúngicos e pró-cinéticos gastrintestinais, além de outros antipsicóticos (v. *quadro de texto*). Outros fatores de risco incluem, além da susceptibilidade individual, sexo feminino, síndrome congênita de *QT* longo, insuficiência cardíaca, bradicardia e metabolizadores pobres (45). Também está contra-indicada nos pacientes com história recente de infarto do miocárdio.

A tolerabilidade extrapiramidal mostrou-se comparável ao placebo nos ensaios clínicos iniciais, mas há evidências que, do mesmo modo que a olanzapina e em grau maior a risperidona, esta boa tolerabilidade se reduziria quando se usam doses maiores, ao contrário do que se observa com clozapina e quetiapina (37). Como todos os demais antipsicóticos sem exceção, a ziprasidona já foi responsabilizada por *Síndrome Neuroléptica Maligna* (94) e há caso descrito de rabdomiólise com pancreatite e hiperglicemia associado ao uso da ziprasidona (144). Apesar de baixa afinidade demonstrada pelos receptores adrenérgicos nos estudos de ocupação de receptores centrais por neuroimagem, já esteve mais de uma vez relacionada na clínica à ocorrência de priapismo (109, 110).

Também não escapou, como quase todos os atípicos, de ser responsabilizada pela indução de quadros maniformes, em que pese ainda haver muita controvérsia a respeito, dado o caráter cíclico natural do *Transtorno Bipolar* (31, 79).

ALGUNS FÁRMACOS IMPLICADOS EM PROLONGAMENTO DO INTERVALO QTc NO ECG e/ou ARRITMIAS VENTRICULARES DO TIPO "TORSADE DE POINTES"

Amiodarona (Antiarrítmico), **Astemizol** (Anti-histamínico), **Bepridil** (Anti-anginoso), **Clorpromazina** (Antipsicótico/Antiemético), **Cisaprida** (Pró-cinético gastrointestinal), **Claritromicina** (Antibiótico), **Desipramina** (Antidepressivo), **Disopiramide** (Antiarrítmico), **Dofetilida** (Antiarrítmico), **Dolasetron** (Antiemético), **Doxepina** (Antidepressivo), **Droperidol** (Antipsicótico/Indução anestésica), **Eritromicina** (Antibiótico), **Esparfloxacina** (Antibiótico), **Felbamato** (Anticonvulsante), **Flecainida** (Antiarrítmico), **Fluoxetine** (Antidepressivo), **Foscarnet** (Antiviral – infecção pelo HIV), **Fenitoína** (Anticonvulsante), **Gatifloxacina** (Antibiótico), **Grepafloxacina** (Antibiótico), **Halofantrina** (Antimalárico), **Haloperidol** (Antipsicótico), **Ibutilida** (Antiarrítmico), **Iloperidona** (Antipsicótico), **Imipramina** (Antidepressivo), **Indapamida** (Diurético), **Isradipina** (Anti-hipertensivo), **Levofloxacina** (Antibiótico), **Levometadil** (Agonista Opiáceo), **Lovastatina** (Hipo-colesterolinêmico), **Mefloquina** (Antimalárico), **Mesoridazina** (Antipsicótico), **Moexipril/HCTZ** (Anti-hipertensivo), **Moxifloxacina** (Antibiótico), **Naratriptano** (Anti-enxaqueca), **Nicardipina** (Anti-hipertensivo), **Octreotida** (*acromegalia/diarréia carcinóide*), **Paroxetina** (Antidepressivo), **Pentamidina** (Anti-infeccioso - *Pneumocystis pneumonia*), **Olanzapina ?** (Antipsicótico), **Pimozida** (Antipsicótico), **Probucol** (Hipo-colesterolinêmico), **Procainamida** (Antiarrítmico), **Quetiapina ?** (Antipsicótico), **Quinidina** (Antiarrítmico), **Risperidona ?** (Antipsicótico), **Salmeterol** (Simpaticomimético - *asma, DPO*), **Sertindol** (Antipsicótico), **Sertralina** (Antidepressivo), **Sotalol** (Antiarrítmico), **Sumatriptano** (Anti-enxaqueca), **Tacrolimus** (Imunossupressor), **Tamoxifeno** (Citostático, *neoplasia mamária*), **Terfenadina** (Anti-histamínico), **Tioridazina** (Antipsicótico), **Tizanidina** (Relaxante muscular), **Trióxido de Arsenico** (Anticâncer, *leucemia*), **Venlafaxine** (Antidepressivo), **Ziprasidona** (Antipsicótico), **Zolmitriptano** (Anti-enxaqueca).

(Glassman AH, Bigger JT Jr. *Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death.* Am J Psychiatry 2001 Nov;158(11):1774-82.; (www.Torsades.org))

Interações

Tem baixo potencial de interação medicamentosa, não influenciando as concentrações nem o "clearance" renal do lítio (06) nem a eficácia de contraceptivos orais como o etilenoestradiol e o levonorgestrel (92). Ao contrário de muitos outros fármacos, não sofre modificações em sua farmacocinética pela administração simultânea de cimetidina, ou suspensões antiácidas à base de hidróxido de Al e Mg (142).

Um tipo especial de interação a ser evitada diz respeito ao uso simultâneo de outras substâncias com risco de induzir prolongamento do intervalo QTc e arritmias ventriculares do tipo "Torsade de Pointes", especialmente naqueles pacientes em maior risco (v. quadro).

Superdosagens

A experiência clínica com superdosagens por ziprasidona é extremamente pequena e a substância não é dialisável e não possui antídoto específico.

Pela propensão a prolongamento do intervalo QTc, a função cardiovascular deverá ser rigorosa e prolongadamente monitorada bem como deve ser garantida adequada ventilação e Oxigenação além de reposição hidroeletrólítica com correção de eventuais desequilíbrios ácido-básicos.

A indução de vômitos só deverá ser tentada com o paciente ainda lúcido e cooperativo e passado pouco tempo da ingestão, pelo risco de aspiração. No paciente já comatoso deve ser adotada a lavagem gástrica por sonda.

Poderão ser administrados carvão ativado e laxantes para reduzir a absorção do produto. O uso de epinefrina e dopamina para tratar a eventual hipotensão estará contra-indicado pelo risco da estimulação betadrenérgica agravar o sintoma na vigência do bloqueio adrenérgico α_1 já existente.

Nas superdosagens com intenções suicidas deve-se sempre atentar para a possibilidade do envolvimento de outros medicamentos e substâncias de abuso, especialmente de álcool.

O fabricante informa na bula do produto o registro de um caso de superdosagem com 3240mg ingeridos que teriam redundado apenas em leve sedação e disartria.

No Brasil:

GEODON® (Pfizer) – cloridrato de, cáps 40 e 80mg. Cx c/ 14, 30 e 50 cáps (40mg); cx c/ 30 cáps (80mg) . **Laboratórios Pfizer Ltda. R. Alexandre Dumas, 1860. São Paulo, SP. Cep: 04717-904. Fone: (011) 5185-8500**
http://www.pfizer.com.br

No Exterior: Aprovada em mais de 30 países e já disponível como:

GEODON® (Pfizer) (USA) (Venezuela) (Argentina) (México) (Nova Zelândia) (Grécia) (Irlanda) – oral, cloridrato de, cáps. 20, 40, 60, 80mg. GEODON® (Pfizer) (USA) - injetável (IM) - mesilato de (20mg/ml), amp 20mg.
ZELDOX® (Pfizer) (Suécia) (Hungria) (República Checa) (Dinamarca) (Alemanha) (Noruega) (Áustria) (Luxemburgo) (Portugal) (Islândia) – oral, cloridrato de, cáps. 20, 40, 60, 80mg. (Suécia) – injetável (IM) - mesilato de, (20mg/ml), amp 1ml.

Referências Bibliográficas (Benzisotiazóis):

01. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999 Nov;156(11):1686-96.
02. Altamura AC, Sassella F, Santini A, Montrésor C, Fumagalli S, Mundo E. Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice. *Drugs* 2003;63(5):493-512.
03. Avramovich Y, Amit T, Youdim MB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs stimulate secretion of non-amyloidogenic precursor protein. *J Biol Chem*. 2002 Aug 30;277(35):31466-73. Epub 2002 Jun 17.
04. ANVISA Resolução - RE n° 290, de 9 de novembro de 2000.
05. ANVISA Resolução - RE n° 390, de 4 de dezembro de 2000.
06. Apseloff G, Mullet D, Wilner KD, Anziano RJ, Tensfeldt TG, Pelletier SM, Gerber N. The effects of ziprasidone on steady-state lithium levels and renal clearance of lithium. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:61S-64S.
07. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY; the ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Sep;17(5):207-15.
08. Arolfo MP, McMillen BA. Tiospirone and the reinforcing effects of cocaine in the conditioned place preference paradigm in rats. *J Pharm Pharmacol* 2000 Aug;52(8):977-81.
09. Awad AG, Voruganti LN. Quality of life and new antipsychotics in schizophrenia. Are patients better off? *Int J Soc Psychiatry* 1999 Winter;45(4):268-75.
10. Aweeka F, Jayesekara D, Horton M, Swan S, Lambrecht L, Wilner KD, Sherwood J, Anziano RJ, Smolarek TA, Turncliff RZ. The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with

normal and impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:27S-33S.

11. Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001945.
12. Bantick RA, Deakin JF, Grasby PM. The 5-HT1A receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol* 2001 Mar;15(1):37-46.
13. Bellnier TJ. Continuum of care: stabilizing the acutely agitated patient. *Am J Health Syst Pharm* 2002 Sep 1;59(17 Suppl 5):S12-8.
14. Bench CJ, Lammertsma AA, Dolan RJ, Grasby PM, Warrington SJ, Gunn K, Cuddigan M, Turton DJ, Osman S, Frackowiak RS. Dose dependent occupancy of central dopamine D2 receptors by the novel neuroleptic CP-88,059-01: a study using positron emission tomography and 11C-raclopride. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;112(2-3):308-14.
15. Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. *Drugs* 2001;61(10):1407-14.
16. Borison RL, Sinha D, Haverstock S, McLarnon MC, Diamond BI. Efficacy and safety of tiospirone vs. haloperidol and thioridazine in a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacol Bull* 1989;25(2):190-3.
17. Brambilla P, Barale F, Soares JC. Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 Feb 27; [epub ahead of print].
18. Brook S. A pilot study of intramuscular ziprasidone in the short-term treatment of patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2000 Oct;15(7):521-524.
19. Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone I.M. Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000 Dec;61(12):933-41.
20. Bymaster FP, Falcone JF, Bauzon D, Kennedy JS, Schenck K, DeLapp NW, Cohen ML. Potent antagonism of 5-HT(3) and 5-HT(6) receptors by olanzapine. *Eur J Pharmacol* 2001 Nov 2;430(2-3):341-9.
21. Caccia S. New antipsychotic agents for schizophrenia: pharmacokinetics and metabolism update. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Jul;3(7):1073-80.
22. Caccia S. Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. *Clin Pharmacokinet* 2000 May;38(5):393-414.
23. Casey DE. Barriers to progress--the impact of tolerability problems. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Jan;16 Suppl 1:S15-9.
24. CHEMIDPLUS DATABASE (disponível em: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
25. Cipollina JA, Ruediger EH, New JS, Wire ME, Shepherd TA, Smith DW, Yevich JP. Synthesis and biological activity of the putative metabolites of the atypical antipsychotic agent tiospirone. *J Med Chem* 1991 Nov;34(11):3316-28.
26. Cohen S, Fitzgerald B, Okos A, Khan S, Khan A. Weight, lipids, glucose, and behavioral measures with ziprasidone treatment in a population with mental retardation. *J Clin Psychiatry* 2003 Jan;64(1):60-2.
27. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002 Winter;36(1):143-64.
28. Currier GW, Trenton A. Pharmacological treatment of psychotic agitation. *CNS Drugs* 2002;16(4):219-28.
29. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 May;155(2):128-34.

30. Daniel DG, Zimbhoff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Ziprasidone Study Group. Neuropsychopharmacology* 1999 May;20(5):491-505.
31. Davis R, Risch SC. Ziprasidone induction of hypomania in depression? *Am J Psychiatry* 2002 Apr;159(4):673-4.
32. de Paulis T. Perospirone (Sumitomo Pharmaceuticals). *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Jan;3(1):121-9.
33. 32Eison MS, Taylor DP, Riblet LA, Temple DL Jr. Determination of functionally-relevant serum levels of MJ 13859-1 in the dog: relationship to blockade of amphetamine stereotypy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1984 May;6(5):255-9.
34. Everson G, Lasseter KC, Anderson KE, Bauer LA, Carithens RL Jr, Wilner KD, Johnson A, Anziano RJ, Smolarek TA, Turncliff RZ. The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:21S-26S.
35. Firoz AH, Rahman AH, Chowdhury WA, Mamun AA. Brief report on Ziprasidone. *Mymensingh Med J* 2002 Jul;11(2):129-32.
36. Frota LH. Parecer ao Projeto de Pesquisa: "Um Estudo Fase III, Randomizado, Placebo-Controlado, Avaliando a Segurança e o Desfecho do Tratamento com Ziprasidona Oral em pacientes com Mania". Comitê de Ética em Pesquisas IPUB/UFRJ, dezembro de 2001.
37. Gerlach J. Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria. *Ann Clin Psychiatry* 2002 Mar;14(1):47-57.
38. Gerlach J, Peacock L - New antipsychotics: the present status. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 Suppl 3:39-48.
39. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001 Nov;158(11):1774-82.
40. Goodnick PJ. Ziprasidone: profile on safety. *Expert Opin Pharmacother* 2001 Oct;2(10):1655-62.
41. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* 2002 Oct;3(10):1381-91.
42. Green B. Focus on ziprasidone. *Curr Med Res Opin* 2001;17(2):146-50.
43. Gudelsky GA, Nash JF. Neuroendocrinological and neurochemical effects of sigma ligands. *Neuropharmacology* 1992 Feb;31(2):157-62.
44. Guthrie SK. Clinical issues associated with maintenance treatment of patients with schizophrenia. *Am J Health Syst Pharm* 2002 Sep 1;59(17 Suppl 5):S19-24.
45. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62(11):1649-71.
46. Hamelin BA, Allard S, Laplante L, Miceli J, Wilner KD, Tremblay J, LeBel M. The effect of timing of a standard meal on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel atypical antipsychotic agent ziprasidone. *Pharmacotherapy* 1998 Jan-Feb;18(1):9-15.
47. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 27:15-26; discussion 40-1.
48. Hendrickx AG, Helm FC. Nonteratogenicity of a structural analog of thalidomide in pregnant baboons (*Papio cynocephalus*). *Teratology*. 1980 Oct;22(2):179-82.
49. Herrick-Davis K, Grinde E, Teitler M. Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Oct;295(1):226-32.
50. Hirose A, Kato T, Ohno Y, Shimizu H, Tanaka H, Nakamura M, Katsube J. Pharmacological actions of SM-9018, a new neuroleptic drug with both potent 5-hydroxytryptamine₂ and dopamine₂ antagonistic actions. *Jpn J Pharmacol* 1990 Jul;53(3):321-9.
51. Hirsch M. Ziprasidone approved. *Harv Ment Health Lett* 2001 Jun;17(12):8.
52. Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002 Jun;63(6):516-23.
53. Hyslop DK, Westrick ML, Shukla UA, Taylor DP. Radioreceptor assay of dopamine binding activity in human serum after tiospirone administration. *Ther Drug Monit* 1989;11(3):295-303.
54. Ichikawa J, Dai J, O'Laughlin IA, Fowler WL, Meltzer HY. Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology* 2002 Mar;26(3):325-39.
55. Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial pré-frontal cortex: role of 5-HT_{1A} receptor agonism. *Brain Res* 2002 Nov 29;956(2):349-57.
56. Ishibashi T, Ikeda K, Ishida K, Yasui J, Tojima R, Nakamura M, Ohno Y. Contrasting effects of SM-9018, a potential atypical antipsychotic, and haloperidol on c-fos mRNA expression in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1996 May 15;303(3):247-51.
57. Ishibashi T, Tagashira R, Nakamura M, Noguchi H, Ohno Y. Effects of perospirone, a novel 5-HT₂ and D₂ receptor antagonist, on Fos protein expression in the rat forebrain. *Pharmacol Biochem Behav* 1999 Aug;63(4):535-41.
58. Ishida-Tokuda K, Ohno Y, Sakamoto H, Ishibashi T, Wakabayashi J, Tojima R, Morita T, Nakamura M. Evaluation of perospirone (SM-9018), a novel serotonin-2 and dopamine-2 receptor antagonist, and other antipsychotics in the conditioned fear stress-induced freezing behavior model in rats. *Jpn J Pharmacol* 1996 Oct;72(2):119-26.
59. Ishizumi K, Kojima A, Antoku F, Saji I, Yoshigi M. Succinimide derivatives. II. Synthesis and antipsychotic activity of N-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-1,2-cis-cyclohexanedicarboximide (SM-9018) and related compounds. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1995 Dec;43(12):2139-51.
60. Jain AK, Kelwala S, Moore N, Gershon S. A controlled clinical trial of tiaspirone in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1987 Apr;2(2):129-33.
61. Jajoo HK, Blair IA, Klunk LJ, Mayol RF. Characterization of in vitro metabolites of the antipsychotic drug tiospirone by mass spectrometry. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1990 May;19(5):281-5.
62. Jann MW. Clinical significance of drug binding, protein binding, and binding displacement drug interactions. *Psychopharmacol Bull* 2002 Summer;36(3):22-41.
63. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ. Pharmacological options for the treatment of Tourette's disorder. *Drugs* 2001;61(15):2207-20.
64. Jordan MP. Ziprasidone-associated galactorrhea in a female teenager. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003 Jan;42(1):4-5.
65. Kalkman HO, Loetscher E. alpha(2C)-Adrenoceptor blockade by clozapine and other antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 2003 Feb 21;462(1-3):33-40.
66. Kato MM, Goodnick PJ. Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipids. *Expert Opin Pharmacother* 2001 Oct;2(10):1571-82.
67. Kato T, Hirose A, Ohno Y, Shimizu H, Tanaka H, Nakamura M. Binding profile of SM-9018, a novel antipsychotic candidate. *Jpn J Pharmacol* 1990 Dec;54(4):478-81.

68. Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, Morrissey MR. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1998 Nov;140(2):173-84.
69. Keck PE Jr, Reeves KR, Harrigan EP. Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Feb;21(1):27-35.
70. Kelleher JP, Centorrino F, Albert MJ, Baldessarini RJ. Advances in atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia: new formulations and new agents. *CNS Drugs* 2002;16(4):249-61.
71. Kelly DL, Love RC. Ziprasidone and the QTc interval: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Psychopharmacol Bull* 2001 Autumn;35(4):66-79.
72. Kim Y, Oksanen DA, Masefski W Jr, Blake JF, Duffy EM, Chrnyk B. Inclusion complexation of ziprasidone mesylate with beta-cyclodextrin sulfobutyl ether. *J Pharm Sci* 1998 Dec;87(12):1560-7.
73. Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D, Zada J, Simpson GM. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiatry* 2001 May;62(5):347-9.
74. Kossoff EH, Singer HS. Tourette syndrome: clinical characteristics and current management strategies. *Paediatr Drugs* 2001;3(5):355-63.
75. Kovacic B, Ruffing D, Stanley M. Effect of neuroleptics and of potential new antipsychotic agents (MJ 13859-1 and MJ 13980-1) on a monkey model of tardive dyskinesia. *J Neural Transm* 1986;65(1):39-49.
76. Kusumi I, Takahashi Y, Suzuki K, Kameda K, Koyama T. Differential effects of subchronic treatments with atypical antipsychotic drugs on dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptors in the rat brain. *J Neural Transm* 2000;107(3):295-302.
77. Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, Reeves KR, Harrigan EP. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 2001 Jan;62(1):12-8.
78. Leso L, Schwartz TL. Ziprasidone treatment of delirium. *Psychosomatics* 2002 Jan-Feb;43(1):61-2.
79. Lu BY, Lundgren R, Escalona PR, Roberts BB. A case of ziprasidone-induced mania and the role of 5-HT2A in mood changes induced by atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2002 Dec;63(12):1185-6.
80. Lundbeck Institute Database. *CNS Forum* (disponível em www.luinst.org).
81. Maruoka Y, Ohno Y, Kato T, Hirose A, Tatsuno T, Nakamura M. Effects of SM-9018, a potential atypical neuroleptic, on the central monoaminergic system in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993 Aug;62(4):419-22.
82. Mayol RF, Jajoo HK, Klunk LJ, Blair IA. Metabolism of the antipsychotic drug tirosiprone in humans. *Drug Metab Dispos* 1991 Mar-Apr;19(2):394-9.
83. McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Aug;41(8):921-7.
84. McElroy SL, Keck PE Jr. Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania. *Biol Psychiatry* 2000 Sep 15;48(6):539-57.
85. McMillen BA. Acute and subchronic effects of MJ-13859, a potential antipsychotic drug, on rat brain dopaminergic function. *J Pharmacol Exp Ther* 1985 May;233(2):369-75.
86. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. The ratios of serotonin2 and dopamine2 affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bull* 1989;25(3):390-2.
87. Miceli JJ, Anziano RJ, Robarge L, Hansen RA, Laurent A. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:65S-70S.
88. Miceli JJ, Smith M, Robarge L, Morse T, Laurent A. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics--a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:71S-76S.
89. Miceli JJ, Wilner KD, Hansen RA, Johnson AC, Apseloff G, Gerber N. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:5S-13S.
90. Moore NC, Gershon S. Which atypical antipsychotics are identified by screening tests? *Clin Neuropharmacol* 1989 Jun;12(3):167-84.
91. Moore NC, Meyendorff E, Yeragani V, LeWitt PA, Gershon S. Tiaspirone in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1987 Apr;7(2):98-101.
92. Muirhead GJ, Harness J, Holt PR, Oliver S, Anziano RJ. Ziprasidone and the pharmacokinetics of a combined oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:49S-56S.
93. Murasaki M. Clinical effects of perospirone on schizophrenia: a double blind study with haloperidol XXIst CINP Congress (Glasgow) 1998: 324 (Poster PT 07031).
94. Murty RG, Mistry SG, Chacko RC. Neuroleptic malignant syndrome with ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Dec;22(6):624-6.
95. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Jan;28 Suppl 1:83-96.
96. Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, Chaput C, Touzard M, Verrielle L, Audinot V, Millan MJ. Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT1A receptors: a [35S]GTPgammaS binding study. *Eur J Pharmacol* 1998 Aug 21;355(2-3):245-56.
97. Ohno Y. Pharmacological characteristics of perospirone hydrochloride, a novel antipsychotic agent. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2000 Oct;116(4):225-31.
98. Ohno Y, Ishibashi T, Okada K, Ishida K, Nakamura M. Effects of subchronic treatments with SM-9018, a novel 5-HT2 and D2 antagonist, on dopamine and 5-HT receptors in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995 Oct;19(6):1091-101.
99. Ohno Y, Ishida K, Ikeda K, Ishibashi T, Okada K, Nakamura M. Evaluation of bradykinesia induction by SM-9018, a novel 5-HT2 and D2 receptor antagonist, using the mouse pole test. *Pharmacol Biochem Behav* 1994 Sep;49(1):19-23.
100. Ohno Y, Ishida K, Ishibashi T, Ikeda K, Kato T, Nakamura M. Effects of chronic treatments with SM-9018, a potential atypical neuroleptic, on behavioral dopaminergic and serotonergic sensitivities in rats. *Gen Pharmacol* 1995 May;26(3):489-94.
101. Ohno Y, Ishida-Tokuda K, Ishibashi T, Nakamura M. Effects of perospirone (SM-9018), a potential atypical neuroleptic, on dopamine D1 receptor-mediated vacuous chewing movement in rats: a role of 5-HT2 receptor blocking activity. *Pharmacol Biochem Behav* 1997 Aug;57(4):889-95.
102. Ohno Y, Ishida-Tokuda K, Ishibashi T, Sakamoto H, Tagashira R, Horisawa T, Yabuuti K, Matsumoto K, Kawabe A, Nakamura M. Potential role of 5-HT2 and D2 receptor interaction in the atypical antipsychotic action of the novel succinimide derivative, perospirone. *Pol J Pharmacol* 1997 Aug;49(4):213-9.
103. Onrust SV, McClellan K. Perospirone. *CNS Drugs* 2001;15(4):329-37; discussion 338.
104. Perospirone. *WHO Drug Information* vol 8(2): 102-103, 1994.
105. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res* 1999 Mar 1;35 Suppl:S67-73.
106. Prakash C, Kamel A, Cui D, Whalen RD, Miceli JJ, Tweedie D. Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary

- metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:35S-42S.
107. Prakash C, Kamel A, Gummerus J, Wilner K. Metabolism and excretion of a new antipsychotic drug, ziprasidone, in humans. *Drug Metab Dispos* 1997 Jul;25(7):863-72.
108. Rapisarda V, Aguglia E, Poma A. Effects of supindimide in schizophrenic inpatients undergoing neuroleptic maintenance therapy with haloperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22(3):217-23.
109. Reeves RR, Kimble R. Prolonged erections associated with ziprasidone treatment: a case report. *J Clin Psychiatry* 2003 Jan;64(1):97-8.
110. Reeves RR, Mack JE. Priapism associated with two atypical antipsychotic agents. *Pharmacotherapy* 2002 Aug;22(8):1070-3.
111. Revicki DA. Cost effectiveness of the newer atypical antipsychotics: a review of the pharmaco-economic research evidence. *Curr Opin Investig Drugs* 2001 Jan;2(1):110-7.
112. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000 Nov 24;68(11):29-39.
113. Richter W, Giertz H. The effect of supindimide and lorazepam on sleep: a controlled clinical study in outpatients. *Pharmacopsychiatr* 1985; 18: 24-25.
114. Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC. Induction patterns of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Nov;271(2):1058-66.
115. Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Sprouse JS, Zorn SH. 5-HT_{1A} receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat pre-frontal cortex. *Biol Psychiatry* 2000 Aug 1;48(3):229-37.
116. Roth BL, Craig SC, Choudhary MS, Uluer A, Monsma FJ Jr, Shen Y, Meltzer HY, Sibley DR. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Mar;268(3):1403-10.
117. Roth BL, Tandra S, Burgess LH, Sibley DR, Meltzer HY. D₄ dopamine receptor binding affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Aug;120(3):365-8.
118. Sakamoto H, Matsumoto K, Ohno Y, Nakamura M. Anxiolytic-like effects of perospirone, a novel serotonin-2 and dopamine-2 antagonist (SDA)-type antipsychotic agent. *Pharmacol Biochem Behav* 1998 Aug;60(4):873-8.
119. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Scahill L, Law G, Dittman VM, Chappell PB. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000 Mar;39(3):292-9.
120. Sanchez C, Arnt J. In-vivo assessment of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} antagonistic properties of newer antipsychotics. *Behav Pharmacol* 2000 Jun;11(3-4):291-8.
121. Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR Jr, Zorn SH. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol* 2001 Aug 17;425(3):197-201.
122. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2002 May-Jun;43(3):171-4.
123. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, McLean S, Guanowsky V, Howard HR, Lowe JA 3rd, et al. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Oct;275(1):101-13.
124. Seeman P. Atypical Antipsychotics: Mechanism of Action. *Canad J Psychiatry* 2002;47(1):27-38.
125. Spivak B, Alamy SS, Jarskog LF, Sheitman BB, Lieberman JA. Ziprasidone alternative for olanzapine-induced hyperglycemia. *Am J Psychiatry* 2002 Sep;159(9):1606.
126. Sprouse JS, Reynolds LS, Braselton JP, Rollema H, Zorn SH. Comparison of the novel antipsychotic ziprasidone with clozapine and olanzapine: inhibition of dorsal raphe cell firing and the role of 5-HT_{1A} receptor activation. *Neuropsychopharmacology* 1999 Nov;21(5):622-31.
127. Sramek J, Costa J, Jin Y, Gulasekaram B, Cutler NR. Tiospirone in chronic treatment-resistant schizophrenics. *Drug Invest* 1990, 2(1):65-66.
128. Stigler KA, Potenza MN, McDougale CJ. Tolerability profile of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2001;3(12):927-42.
129. Sumiyoshi T, Suzuki K, Sakamoto H, Yamaguchi N, Mori H, Shiba K, Yokogawa K. Atypicality of several antipsychotics on the basis of in vivo dopamine-D₂ and serotonin-5HT₂ receptor occupancy. *Neuropsychopharmacology* 1995 Feb;12(1):57-64.
130. Sussman N. Choosing an atypical antipsychotic. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;17 Suppl 3:S29-33.
131. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:5-12.
132. Takahashi Y, Kusumi I, Ishikane T, Koyama T. In vivo occupation of dopamine D₁, D₂ and serotonin_{2A} receptors by novel antipsychotic drug, SM-9018 and its metabolite, in rat brain. *J Neural Transm* 1998;105(2-3):181-91.
133. Tanaka H, Ohno Y, Nakamura M. Localization and pharmacological characterization of [3H]perospirone-binding sites in rat brain. *Gen Pharmacol* 1998 Jul;31(1):159-64.
134. Tandon R. Introduction. Ziprasidone appears to offer important therapeutic and tolerability advantages over conventional, and some novel, antipsychotics. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:1S-3S.
135. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002;16(1):23-45.
136. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain—a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Jun;101(6):416-32.
137. Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002;21(4):189-203.
138. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 2001 Jan;24(1):59-73.
139. White FJ, Wang RY. Effects of tiaspirone (BMY-13859) and a chemical congener (BMY-13980) on A9 and A10 dopamine neurons in the rat. *Neuropharmacology* 1986 Sep;25(9):995-1001.
140. Wilner KD, Anziano RJ, Johnson AC, Miceli JJ, Fricke JR, Titus CK. The anxiolytic effect of the novel antipsychotic ziprasidone compared with diazepam in subjects anxious before dental surgery. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Apr;22(2):206-10.
141. Wilner KD, Demattos SB, Anziano RJ, Apseloff G, Gerber N. Ziprasidone and the activity of cytochrome P450 2D6 in healthy extensive metabolizers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:43S-47S.
142. Wilner KD, Hansen RA, Folger CJ, Geoffroy P. The pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers treated with cimetidine or antacid. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:57S-60S.
143. Wilner KD, Tensfeldt TG, Baris B, Smolarek TA, Turncliff RZ, Colburn WA, Hansen RA. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone in healthy young and elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:15S-20S.
144. Yang SH, McNeely MJ. Rhabdomyolysis, pancreatitis, and hyperglycemia with ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2002 Aug;159(8):1435.
145. Yatham LN. Mood stabilization and the role of antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;17 Suppl 3:S21-7.

146. Yevich JP, New JS, Smith DW, Lobeck WG, Catt JD, Minielli JL, Eison MS, Taylor DP, Riblet LA, Temple DL Jr. Synthesis and biological evaluation of 1-(1,2-benzisothiazol-3-yl)- and (1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazine derivatives as potential antipsychotic agents. *J Med Chem* 1986 Mar;29(3):359-69.

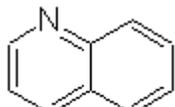
147. Youdim MB, Askenazi R: Serotonergic involvement in pharmacological action of the anxiolytic sedatives thalidomide and supidimide. *Eur J Pharmacol* 1985; 119: 39-46.

148. Ziprasidone. *WHO Drug Information*, vol 8 (4): 260.1994.



XVII. Quinolinonas

Derivados da quinolina encontram diferentes aplicações em medicina como o ácido nalidíxico e os antiinfeciosos fluoroquinolônicos, ciprofloxacina, norfloxacina e pefloxacina, além do antiarrítmico quinidina e do antimalárico mefloquina, todos compostos quinolinínicos.



QUINOLINA

Mais recentemente assistiu-se ao aparecimento também de antipsicóticos atípicos com estrutura quinoliníca (quinolinônica). O novo grupo foi originalmente descoberto por investigadores dos Laboratórios de Pesquisa de Novos

Fármacos do Instituto de Pesquisas Tokushima da empresa farmacêutica *Otsuka Pharmaceuticals Co.*, ainda na década de 80, em *Osaka*, Japão (08).

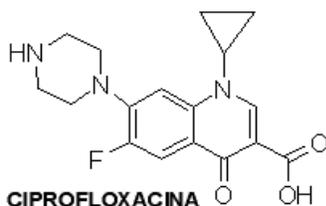
Foi obtida inicialmente uma série de derivados *propóxi-quinolinínicos* dos quais só seria aproveitado o *Opc*

4392 como potencial antipsicótico atípico, chegando até mesmo a iniciar desenvolvimento clínico. Em

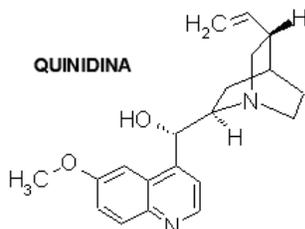
seguida com a obtenção de novas substâncias, por variações na cadeia alifática, viria a se destacar o nº 28 da mesma série, o derivado *butilóxi-quinoliníco*, *Opc 14597* ou aripiprazol, mais promissor que o *Opc 4392* como antipsicótico atípico. Da extensa série sintetizada, apenas estes dois compostos são aqui examinados:

-o *Opc 4392* por seu interesse histórico e teórico e

-o aripiprazol por constituir atualmente a mais grata promessa em novos medicamentos para a *Esquizofrenia*, inaugurando uma nova classe de antipsicóticos face aos antagonistas dopaminérgicos pós-sinápticos clássicos: a dos agonistas dopaminérgicos D_2 parciais. Esta nova classe de antipsicóticos, em vez de bloqueadores dopaminérgicos centrais, agiriam como moduladores ou estabilizadores da função,



CIPROFLOXACINA

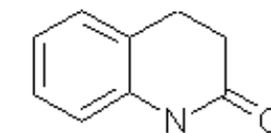


QUINIDINA

4392 como potencial antipsicótico atípico, chegando até mesmo a iniciar desenvolvimento clínico. Em

controlando seus excessos, para mais ou para menos, onde se fizesse necessário (32, 45, 54, 55).

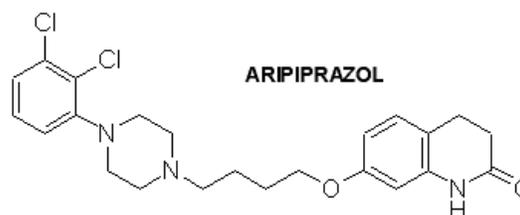
Deve ser ressaltado que estruturalmente caracteriza este grupo de antipsicóticos quinolinônicos a presença de um grupo *2-quinolona* ou *carbostril*, como também é conhecido, ou em nomenclatura sistemática: *3,4-diidro-1H-quinolin-2-ona*.



3,4-DIIDRO-1H-QUINOLIN-2-ONA

ARIPIPAZOL

(ARIPIPAZOLE)



2(1H)-Quinolinona, 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil)butóxi)-3,4-diidro- ou:
7-(4-(4-(2,3-Diclorofenil)-1-piperazinil)butóxi)-3,4-diidro-2(1H)-quinolinona ou:
7-(4-(4-(2,3-Diclorofenil)-1-piperazinil)butilóxi)-3,4-diidro-2(1H)-quinolinona ou:
7-[4-[4-(2, 3-diclorofenil)-1-piperazinil]butóxi]-3, 4-diidrocarbostirilol ou:
7-[4-[4-(2, 3-diclorofenil)piperazin-1-il]butóxi]-1, 2, 3, 4-tetraidroquinolin-2-ona ou:
(*OPC 31*) (*Opc 14597*) (*BMS-337039-01*).
(*CAS RN 129722-12-9*)
FM: C₂₃-H₂₇-Cl₂-N₃-O₂
DD: 10 a 30mg (01); 15 a 30mg (11, 29).

Substância obtida por investigadores do *Third Tokushima Institute of New Drug Research*, da empresa de pesquisa farmacêutica japonesa *Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd* na primeira metade da década de 90, a partir de outra quinolinona, o agonista dos auto-receptores pré-sinápticos dopaminérgicos (com fraca ação antagonista pós-sináptica), também por eles desenvolvida no final da década anterior, o composto *Opc 4392*.

Em que pese a semelhança estrutural entre estes dois compostos (diferem apenas pela substituição do grupo *dimetilfenil* por um *diclorofenil* e aumento da cadeia alifática de propóxi para butóxi, isto é, com o acréscimo de

um carbono adicional no caso do aripiprazol), o *Opc 4392* viria a ser superado pelo *Opc 14597* ou aripiprazol, com 30 a 140 vezes maior potência de inibição das estereotipias da apomorfina, embora conservando as propriedades de agonismo dopaminérgico pré-sináptico (03, 07, 15, 33, 41, 48, 53).

O aripiprazol foi, então, introduzido como um composto com fracas a moderadas propriedades de antagonismo pós-sináptico D_2 além de agir como agonista dopaminérgico pré-sináptico. Nos testes animais mostrava-se capaz de inibir as estereotipias da apomorfina, mas sem induzir catalepsia mesmo nos limites máximos de doses (52). Não induzia hipersensibilidade dopaminérgica nem aumentava a expressão da *C-fos* no *striatum* (22, 51). Também se mostrou capaz de reduzir as taxas de prolactina no plasma com $\frac{3}{4}$ da potência do talipexol, um agonista dopaminérgico seletivo e, como o talipexol, tinha este efeito antagonizado pela administração de haloperidol (21, 23). Logo o novo composto despertaria o interesse da comunidade científica e a *Bristol-Myers Squibb* associou-se à *Otsuka*, para desenvolvê-lo como novo antipsicótico atípico com longa meia-vida.

A *Bristol* e sua parceira *Otsuka*, então já instalada nos Estados Unidos (*Otsuka America Pharmaceutical, Inc.*), dariam entrada no requerimento inicial de licenciamento (“*New Drug Application*”, *NDA*) em 2001, simultaneamente na Europa e nos Estados Unidos, obtendo a primeira aprovação para os países da Comunidade Européia no final do ano. O aripiprazol foi aprovado no México em setembro de 2002 e nos Estados Unidos em 15 de novembro do mesmo ano (44). Na ocasião, acumulava uma experiência clínica razoável, com mais de 5500 pacientes tratados (mais de 1250 por período superior a 1 ano).

Para 2005, quando se espera estar o produto já em plena comercialização na maior parte do mundo, o *Credit Suisse First Boston* prevê vendas de 400 milhões de dólares. Em janeiro de 2000 a *Lehman Brothers* trabalhava com uma estimativa superior, de pelo menos, 500 milhões de dólares de faturamento inicial (46).

No Brasil, em 12 de novembro de 2002 a *Bristol-Myers Squibb* obteve o parecer favorável da *Câmara Técnica de Medicamentos* da *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA), esperando-se para breve o início da plena comercialização do aripiprazol no país. A agência, em resolução de sua *Diretoria Colegiada*, classificou o aripiprazol como substância sujeita a controle especial (receituário

branco em 2 vias), da lista *CI*, que reúne a maioria dos antidepressivos e antipsicóticos (04, 05) como era esperado.

No dia 25 de fevereiro último (2003) foi anunciado pela *Bristol-Myers Squibb* e pela *Otsuka* que um pedido de licenciamento adicional (*Supplemental New Drug Application, sNDA*) na indicação “*Tratamento de Longo Prazo da Esquizofrenia*” acabara de ser protocolado junto à *FDA*, consubstanciado por amplo estudo multicêntrico, comparativo com placebo e duração de 26 semanas (02).

Também já há notícias de ensaios randomizados, duplo-cegos no *Transtorno Bipolar* (mania aguda e episódios mistos) (66) e comparativo com risperidona na Psicose com Início na Infância (67).

Pela boa tolerabilidade metabólica, ponderal, endócrina, cardiovascular e extrapiramidal, além da eficácia adicional sobre a sintomatologia negativa e cognitiva e afetiva secundária nos pacientes esquizofrênicos e esquizoafetivos, a serem confirmadas por maior número de ensaios clínicos comparativos controlados e com maior duração, o aripiprazol tem condições para vir a rivalizar com os atípicos de segunda geração mais recentes, com melhor perfil de segurança, como quetiapina e ziprasidona (17, 18, 19, 30, 40, 59).

Farmacodinâmica

O aripiprazol foi recebido como o primeiro de uma nova classe de antipsicóticos com propriedades modulatórias da transmissão dopaminérgica, ao agir como um agonista parcial nos receptores D_2 (12) e $5Ht_{1A}$ (28), demonstrando grande afinidade por estes receptores, além de antagonista em $5Ht_{2A}$, num padrão diferente dos antagonistas D_2 pós-sinápticos clássicos. Como agonista dopaminérgico parcial, a substância age como agonista quando há *déficit* na função (como se observa em áreas pré-frontais dos esquizofrênicos), mas também, simultaneamente, poderá agir como antagonista nas áreas em que há hiperestimulação dopaminérgica (como nas regiões límbicas e têmporo-límbicas destes pacientes), responsáveis respectivamente pela sintomatologia negativa e positiva da doença, com menor propensão a efeitos motores extrapiramidais e agravamento de sintomas cognitivos e afetivos secundários (21, 31, 55, 58, 60, 63). Estas inéditas qualidades moduladoras

levaram *Stephen Stahl* a propor que o aripiprazol vem inaugurar a nova classe de antipsicóticos *Moduladores do Sistema Dopaminérgico* ou antipsicóticos *MSD* (em inglês: (“*Dopamine System Stabilizers*”, *DSSs*) (54, 55).

De fato, apesar de inibir a estereotipia e hiper-motilidade determinadas pela apomorfina, o aripiprazol não demonstra atividade cataleptogênica em animais de experimentação, mesmo em doses altas (40mg/kg), embora reduza significativamente as concentrações extracelulares de dopamina no *striatum* e no córtex frontal, na faixa de doses de 10 a 40 mg/kg (52).

A dose cataleptogênica é dez vezes maior que a necessária para inibir a apomorfina e sua administração repetida, mesmo em doses mais altas ainda (100mg/kg), não determina *up-regulation D₂* no *striatum*, ao contrário do haloperidol (1mg/kg), garantindo virtual ausência de risco de *Discinesia Tardia* com o uso prolongado (22) além de sugerir utilidade inédita na prevenção da *Disfrenia Tardia* (65). Sua ação de antagonismo *D₂* pode ser comprovada diretamente, por meios experimentais, nos neurônios do *striatum* que recebem impulsos excitatórios provenientes de células da *pars compacta* da substância negra (39), bem como o foi sua ação pré-sináptica inibitória da biossíntese da dopamina.

O aripiprazol determinou *in vivo* no rato, um aumento apenas moderado das concentrações plasmáticas de prolactina, enquanto o haloperidol as aumenta em até 8 vezes. O talipexol, como agonista *D₂*, ao agir na via dopaminérgica túbero-infundibular, reduz essas mesmas concentrações em até 78%. Com sua ação mista, ora de agonismo ora de antagonismo dopaminérgico *D₂*, o aripiprazol, na dependência do tônus dopaminérgico preexistente, tanto antagoniza o efeito já mencionado do talipexol, como antagoniza o efeito oposto da reserpina que, por depleção e inativação dopaminérgica, leva à hiperprolactinemia (21).

Dos atípicos é o antipsicótico com menor afinidade por receptores *alfa₁*-adrenérgicos, *H₁* histaminérgicos e *M₁* muscarínicos, o que reduz muito a possibilidade de uma série de efeitos centrais e autonômicos indesejáveis como hipotensão, sedação excessiva, ganho ponderal, prejuízo neurocognitivo, além de boca seca, constipação, retenção urinária e outros (17).

Pelas informações do fabricante condensadas na bula norte-americana do produto, a farmacodinâmica do aripiprazol poderia assim ser resumida:

-*alta afinidade* por *D₂*, *D₃*, *5Ht_{1A}* e *5Ht_{2A}* ($K_i = 0.34; 0.8; 1.7$ e $3.4nM$, respectivamente),
-*afinidade moderada* para *D₄*, *5-Ht_{2C}* e *5-Ht₇*, *alfa₁*-adrenérgicos e *H₁* ($K_i = 44; 15; 39; 57$ e $61nM$, respectivamente) e
-*afinidade moderada* para o local de recaptção de serotonina, ($K_i = 98nM$), sem afinidade apreciável para com receptores colinérgicos muscarínicos ($IC_{50} > 1000nM$) (01).

Farmacocinética

O aripiprazol é bem absorvido por via oral, alcançando picos de concentração entre 3 e 5h e biodisponibilidade de cerca de 87%. A administração junto a refeições apenas retarda os picos de concentração do aripiprazol em até 3h e do seu principal metabólito, o *desidro-aripiprazol*, em até 12h, sem ter influência na quantidade absorvida. Concentrações estáveis levam 14 dias para serem obtidas para as duas frações.

Mais de 99% de uma dose oral ligam-se às proteínas do plasma (primariamente albumina). Após a administração de uma dose única de aripiprazol, radioativamente marcado, cerca de 25% são recuperados na urina (menos de 1% em forma não-modificada) e 55% nas fezes (18% não-modificada) (01).

A excreção se dá predominantemente por metabolização hepática, envolvendo as duas principais subfamílias de isoenzimas do citocromo *P 450* (*2D6* e *3A4*), por três vias principais: *desidrogenação*, *hidroxilação* e *N-desalquilação* (esta somente pela *3A4*). O aripiprazol não inibe nem induz a atividade da *2D6*.

O principal metabólito ativo, *desidro-aripiprazol* que responde por cerca de 40% das concentrações da fração ativa no plasma, mostra a mesma afinidade pelos receptores *D₂* da droga-mãe. O principal metabólito em roedores o *DM-1451* agiria apenas como antagonista pós-sináptico *D₂*, sem o agonismo pré-sináptico demonstrado pelo aripiprazol (36).

Sabemos que a atividade da *2D6* não costuma reduzir-se com a idade, dispensando ajuste de doses nos idosos (35), mas de 7 a 10% dos caucasianos carregam um polimorfismo genético que implica redução significativa da atividade desta isoenzima (os chamados “*metabolizadores pobres da debrisoquina/esparteína*”) (10.). Estes indivíduos mostram elevações de até 80% nas concentrações do aripiprazol, com decréscimo de 30% nas

concentrações do *desidro*-aripiprazol e aumento final de 60% da fração ativa (aripiprazol + *desidro*-aripiprazol) no plasma. Nestes casos, a simultânea administração de inibidores da 2D6, como a quinidina, implicam aumentos de cerca de 112% nas concentrações plasmáticas, exigindo reajuste nas doses do antipsicótico (01).

Um polimorfismo com efeitos opostos, isto é com aumento anormal da atividade da enzima (“*metabolizadores ultra-rápidos*”), é encontrado em portadores de cópias múltiplas do alelo (20) (20% dos etíopes e sauditas e 5% dos caucasianos) (580).

Sabe-se que o aripiprazol é um antipsicótico com longa meia-vida de eliminação (75h), que pode se estender ao dobro de duração (146h) nos indivíduos deficientes na atividade da 2D6. Seu principal metabólito, *desidro*-aripiprazol, que, recorde-se, responde por 40% da fração ativa no plasma, tem uma meia-vida ainda maior (96h). Isto faz com que sejam necessários cerca de 14 dias para a obtenção de concentrações estáveis da fração ativa nos indivíduos sem polimorfismos genéticos.

Posologia e Cuidados Especiais

O aripiprazol, em função de sua meia-vida longa e ausência de efeitos sedativos acentuados deve ser administrado em dose única diária, fixando-se o momento mais conveniente do dia para cada paciente. A faixa de doses recomendada é de 10 a 30mg/d, com a dose inicial devendo partir de 10 ou 15mg no máximo. Há um certo consenso, a partir dos resultados dos ensaios clínicos em conjunto, de que a faixa terapêutica eficaz deve ser fixada entre 15 a 30mg/d (11).

Em geral não se requer ajuste de doses em função de idade, sexo, raça, tabagismo, função renal ou hepática. Em pacientes com cirrose (*Classes Child-Pugh A, B ou C*), mostrou-se seguro em doses de 15mg, o que não antecipa necessidade de ajustes nas doses em tais pacientes. Na insuficiência renal severa (clearance de creatinina menor que 30mL/min), doses semelhantes ocasionaram aumentos de 36 e 53% nas concentrações da droga-mãe e do principal metabólito, respectivamente, também sem necessidade de ajustes nas doses para em tais situações. Nos idosos a redução do clearance chega no máximo a 20%, também sem exigir redução significativa nas doses recomendadas (01).

Pacientes com doença cardiovascular conhecida (história de infarto do miocárdio, anormalidades de condução, insuficiência coronariana ou cardíaca descompensada), doença vascular encefálica, ou situações com propensão à hipotensão arterial (desidratação, hipovolemia, uso de hipotensores), requerem cuidados especiais na administração do aripiprazol.

Como a sonolência é um efeito adverso freqüente (11% vs 8% com placebo), deve ser recomendado ao paciente evitar a condução de veículos ou operar maquinário ou instrumental que exija plena vigilância e rapidez de reflexos.

Os pacientes já em tratamento com outros antipsicóticos podem fazer a transição para o aripiprazol sem a necessidade de maior gradualidade ou cuidados especiais. Um estudo recente aberto, conduzido por Casey e colaboradores da *Divisão de Saúde Mental da Veterans Administration*, em Portland, no Oregon, submeteu pacientes esquizofrênicos em tratamento com outros antipsicóticos a substituição por aripiprazol em dose única diária durante 8 semanas, utilizando-se diferentes esquemas para substituição. Num primeiro grupo foi instituída uma troca radical e abrupta, com interrupção do tratamento anterior simultaneamente à introdução de aripiprazol 30mg/d; num segundo grupo, os 30mg de aripiprazol foram iniciados com retirada gradual progressiva do tratamento prévio (“*overlap and taper*”) e no terceiro a introdução gradual crescente do aripiprazol até 30mg/d com redução gradual simultânea do tratamento anterior (“*cross-titration*”). Os autores não encontraram diferenças em eficácia ou tolerabilidade entre as 3 diferentes fórmulas e concluíram que poderia ser adotada qualquer delas com segurança e garantia de obtenção das melhoras contínuas nos sintomas em relação à linha de base, com foi observado nos 3 grupos com a introdução do aripiprazol (13).

Como outros antipsicóticos e medicamentos, o uso do aripiprazol deve ser evitado durante a gravidez e o aleitamento.

Eficácia e Indicações

Um dos primeiros estudos multicêntricos, com doses fixas, para avaliar a segurança e a eficácia do aripiprazol na *Esquizofrenia e Transtorno Esquizoafetivo*, foi liderado por John Kane e colaboradores a partir do *Zucker Hillside Hospital*, em Glen Oaks, no estado de Nova Iorque, entre julho de 1997 e julho de 1998. O

estudo reunia 36 diferentes centros, nos quais foram conduzidos ensaios duplo-cegos, controlados por placebo, com 4 semanas de duração e um total de 414 pacientes randomizados para 1 dos 4 grupos previstos: aripiprazol (15 e 30mg/d); haloperidol (10mg/d) e placebo. Kane e colaboradores encontraram eficácia equivalente na redução dos escores globais da PANSS e dos subescores dos sintomas positivos, nos escores da BPRS e da CGI entre os dois grupos com aripiprazol e o grupo com haloperidol, todos significativamente superiores ao placebo ($P < 0,05$). Também verificaram diferenças significativas do grupo aripiprazol 15mg e do grupo haloperidol na redução dos sub-escores de sintomas negativos sobre placebo. Os autores destacam a superior tolerabilidade neuroendócrina e neuromotora do aripiprazol sobre o haloperidol, com ausência de ganho ponderal ou anormalidades eletrocardiográficas em todos os grupos (29).

O aripiprazol já se mostrou significativamente superior ao placebo no tratamento da exacerbação da *Esquizofrenia* (37) e *Mania Aguda* (57) além da *Esquizofrenia Crônica* (02).

Um ensaio randomizado, duplo-cego, com doses fixas (15 e 30mg) por 3 semanas, controlado por placebo em pacientes hospitalizados com *Mania Aguda* foi conduzido no ano de 2000 no Instituto de Psiquiatria - IPUB/UFRJ, no Rio de Janeiro por Márcio Versiani e colaboradores como parte de um amplo estudo multicêntrico internacional (25).

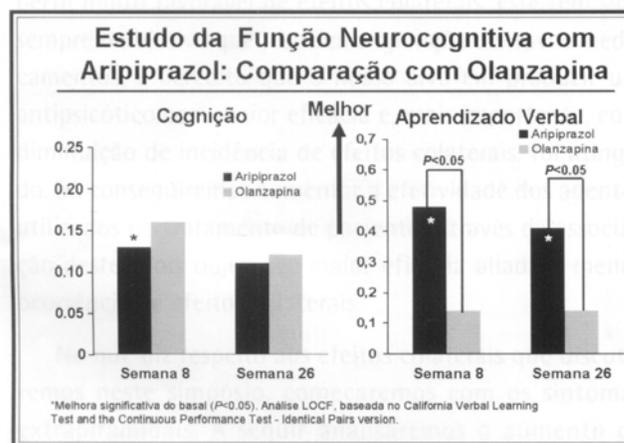
Na mesma instituição, teve avaliadas a eficácia e segurança no prazo de seis meses, no tratamento de manutenção de pacientes com *Transtorno Bipolar* estabilizados, por Romildo Bueno e colaboradores também como parte de estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado mais amplo (26).

Um terceiro ensaio comparativo com a olanzapina na *Esquizofrenia Aguda* foi ainda conduzido por este mesmo grupo de pesquisadores, e como os anteriores, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com controle por placebo (24).

Este último estudo multicêntrico revelou que o aripiprazol mostrava-se equivalente à olanzapina na redução da sintomatologia neurocognitiva, mas com uma ação diferencialmente superior no aprendizado verbal (11).

Doses únicas diárias de 10 e 15mg/d de aripiprazol mostraram-se equivalentes a doses de 10mg/d de haloperidol e 6mg/d de risperidona no

tratamento da *Esquizofrenia* no curto prazo e mais eficazes do que doses de 7 e 10mg/d de haloperidol na manutenção de esquizofrênicos (59, 62).



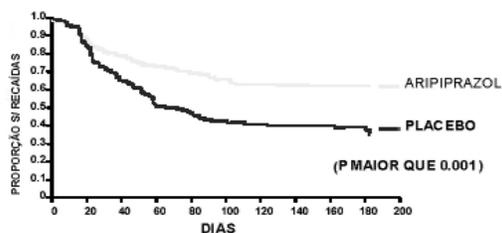
Em ensaio duplo-cego, controlado por placebo e comparativo com a risperidona, a redução nos escores dos sintomas negativos esquizofrênicos em 4 semanas foi obtida com mais rapidez com aripiprazol do que com risperidona (6mg/d) (59).

Em fevereiro último o fabricante deu entrada em pedido suplementar de licenciamento junto à FDA consubstanciado por estudo multicêntrico, comparativo com placebo, de longo prazo (26 semanas) na prevenção de recaídas em esquizofrênicos ainda não publicado, mas que teria confirmado em linha geral os dados de segurança no curto prazo e sua eficácia na prevenção das reavidações destes pacientes (02).

Tratou-se de um estudo randomizado, com 310 esquizofrênicos estabilizados, divididos em 2 grupos (aripiprazol 15mg/d e placebo por 26 semanas) no qual foram avaliados tempo para a primeira recaída e a taxa de recaídas nos dois grupos.

Como de hábito, por razões éticas e humanitárias, “recaída” foi definida como “iminente descompensação” clínico-sintomatológica. O risco relativo foi a metade no grupo do aripiprazol daquele observado com placebo (RR = 0.503, $P < 0.001$), mas o abandono por razões de tolerabilidade não diferiu significativamente nos dois grupos (10% vs 8% no grupo placebo) (02).

ARIPIRAZOL - ENSAIO Nº1 DE LONGO PRAZO / TEMPO PARA RECAÍDA



(ADAPTADO DE BUENO, JR. JORNAL BRASILEIRO DE PSQUIATRIA 2002;51(6) SUPL:17-24, FIG 10)
Carson et al. XIII Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, 2002

De qualquer forma, há ainda uma grande escassez de estudos randomizados, duplo-cegos, com amplas amostras e maior duração, que compare a eficácia e a segurança do aripiprazol em relação a seus congêneres atípicos de segunda geração, não só na *Esquizofrenia* e no *Transtorno Esquizoafetivo*, como nas diferentes indicações (*Transtorno Afetivo Bipolar*, *Depressão com Sintomas Psicóticos*, *Estados Paranóides*, *agitação*, *transtorno do comportamento* e *sintomas psicóticos nos idosos com Demência*, nos jovens com *Deficiência Mental grave* e *Autismo*, etc). Também há necessidade, na sua principal indicação, a *Esquizofrenia*, de estudos *Fase IV* com maior duração, incluindo medidas de qualidade de vida e funcionamento social, com levantamento de índices como taxas de reinternação, abuso de substâncias, conduta violenta e/ou transgressões legais, suicídio além de sistemáticas análises farmacoeconômicas comparativas, antes que se possa recomendar tecnicamente o aripiprazol, como real alternativa aos atípicos já consagrados, com utilidade e segurança melhor conhecidas (38).

Entretanto a edição de setembro de 2003 do *American Journal of Psychiatry* já traz um ensaio duplo-cego multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, de 3 semanas de duração, sobre a eficácia e a segurança do aripiprazol em 262 bipolares com mania aguda ou episódios mistos, conduzido pelo grupo de *Paul E Keck Jr.*, *Professor de Psiquiatria e Farmacologia da Universidade de Cincinnati*, OH, com significativa superioridade para o aripiprazol (redução nos escores totais da YMRS = 40% vs 19%) e boa tolerabilidade (66).

Pela tolerabilidade neuroendócrina superior, tão importante nestas faixas etárias, também já há notícias de um estudo randomizado duplo-cego de Fase II por investigadores do

NIMH, em *Maryland*, comparativo com risperidona em crianças e adolescentes de 8 a 18 anos com psicose de início na infância que encontra-se ainda em fase de recrutamento de pacientes (protocolo nº *01-M-0103*) (67).

Tolerabilidade e Efeitos Adversos

A segurança extrapiramidal foi equivalente ao placebo e significativamente superior ao haloperidol nos ensaios clínicos iniciais.

Dr. Raymond Behr, um Psiquiatra da Infância e Adolescência do *Albert Einstein College of Medicine* e criador da "*Child Psychopharmacology Listserv*" mostrou-se favoravelmente impressionado com a tolerabilidade metabólica e neuroendócrina do aripiprazol, especialmente importante nesta faixa etária, mas registrou cinco casos de acatisia nos primeiros 34 pacientes de sua clínica para os quais administrou o aripiprazol (47).

Na mesma direção, *Larry Ereshefsky*, *Pharm.D.*, Professor de *Farmácia, Farmacologia e Psiquiatria* da *Universidade do Texas em Santo Antônio*, chamou atenção para a intensidade com que acatisia foi registrada pela *Escala de Barnes* nos ensaios iniciais (bem superior à registrada com a risperidona e cerca da metade da registrada com haloperidol), atribuindo isto à atividade agonista serotoninérgica do aripiprazol e sugerindo a necessidade de esclarecer se o fenômeno tende a desaparecer com o tempo, nos estudos com maior duração (06).

Nos ensaios iniciais os efeitos adversos observados limitavam-se a leve sedação (11% vs 8% no grupo placebo), com o ganho de peso no curto prazo (4 a 6 semanas) situando-se em 0.7kg versus 0.05kg no grupo placebo.

Nos pacientes com índices de massa corpórea elevados já na linha de base, a substância mostrou reduzir o peso em até 1.2kg, segundo as informações disponibilizadas na bula norte-americana do produto (v. tabela) (01).

Outros efeitos adversos com incidência de mais de 15% e superior à do placebo foram dor de cabeça (32 vs 25%); ansiedade 25 vs 24%) e insônia (24 vs 19%), além de náuseas e vômitos, sonolência, acatisia e constipação, quase sempre numa incidência equivalente ou apenas ligeiramente superior à do grupo placebo (01).

No amplo estudo de longo prazo que constubstanciou o recente pedido de

licenciamento suplementar na indicação manutenção da *Esquizofrenia*, os efeitos adversos, espontaneamente relatados, com incidência maior que 5% e superior à do grupo placebo, mais uma vez foram: insônia (43% vs 40%); tremor (9% vs 1%); acatisia (8% vs 7%); vômitos (6% vs 3%) e náuseas (5% vs 3%). A variação ponderal observada foi de 1.3kg vs 0.9kg no grupo placebo) ao final das 26 semanas de estudo.

Por sua ação α_1 -adrenérgica muito fraca, só determina hipotensão ortostática em proporção muito pequena dos pacientes (1.8% vs 1% com placebo; síncope = 0.6 vs 1% com placebo).

A segurança cardiovascular em cães, mostrou-se superior à do haloperidol (56) e mais tarde se confirmou uma redução do intervalo *QTc*, ao contrário da maioria dos antipsicóticos, especialmente entre os atípicos, do sertindol e da ziprasidona e entre os típicos, da tioridazina, do droperidol e da pimozida, além do próprio haloperidol, que costumam prolongar significativamente a duração deste parâmetro eletrocardiográfico (18).

A incidência de crises convulsivas durante o tratamento com aripiprazol foi extremamente baixa (1 registro em 926 pacientes tratados ou 0.1%) nos ensaios clínicos iniciais).

Embora não haja referências na literatura, como o esperado aliás para um medicamento de uso clínico muito recente, o fabricante admite a ocorrência de dois casos de *Síndrome Neuroléptica Maligna* atribuídos ao aripiprazol durante os ensaios multicêntricos internacionais (01).

Também não há experiência clínica de longo prazo já acumulada para confirmar o baixo risco de *Discinesia Tardia* que seu perfil farmacodinâmico antecipa.

Interações

Os indutores enzimáticos que agem sobre a *3A4* como a carbamazepina podem determinar aumento do *clearance* do aripiprazol com conseqüente redução dos níveis sanguíneos. Inversamente os inibidores da *3A4* (cetoconazol) e da *2D6* (quinidina, fluoxetina, paroxetina) podem determinar aumento nas concentrações.

Nestes indivíduos as alterações das concentrações seriam opostas às observadas nos metabolizadores pobres, levando a aumento do *desidro*-aripiprazol que agindo como bloqueador D_2 pós-sináptico mais potente, teoricamente

poderia reduzir o perfil atípico do medicamento. Não há ainda, porém, relato de estudos confirmando tal expectativa.

O valproato costuma reduzir as concentrações do aripiprazol em até 25% sem exigir maior ajuste nas doses, e a associação com lítio nos ensaios clínicos mostrou-se sempre segura.

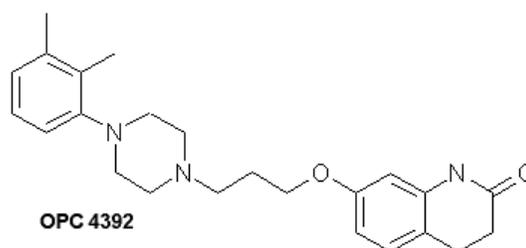
Superdosagens

A experiência com superdosagens envolvendo o aripiprazol ainda é muito pequena. De acordo com o fabricante do produto, há apenas 7 casos registrados nos estudos de pré-licenciamento envolvendo 5500 pacientes. As maiores quantidades ingeridas (180mg) ocorreram com 2 pacientes, com registro de sonolência e vômitos em apenas um deles. Também registra uma ingestão acidental de 15mg simultaneamente com de 2mg de ATIVAN® (lorazepam), numa criança de 1 ano e meio de idade que evoluiu sem sintomas (01).

ABILIFY® (Bristol-Myers Squibb) (USA) (México)(Brasil) - comps 10, 15, 20 e 30mg.
ABILITAT® (Itália) (Reino Unido) (Alemanha) (Dinamarca) (Suécia) (Romênia) (China) - comps 10, 15, 20 e 30mg.

OPC-4392

(Opc 4392)



7-(3-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazinil)propóxi)-
2(1H)-quinolona ou:
2(1H)-Quinolinona, 7-(3-(4-(2,3-dimetilfenil)-1-
piperazinil)propóxi)- ou:
(CAS RN 111073-34-8)
FM: $C_{24}H_{31}N_3O_2$
DD: 1 a 5mg (43.).

Classificado no *ChemidPlus* como um agonista dopaminérgico.

Foi introduzido como um agonista dos auto-receptores dopaminérgicos centrais (pré-sinápticos) e fraco antagonista pós-sináptico *D₂-like* seletivo, embora com grande afinidade por estes receptores. Mostrou-se capaz de antagonizar as estereotipias e hiperkinesia induzidas pela anfetamina nos animais de experimentação sem causar catalepsia (08, 27, 34, 42, 50, 61, 64).

Começou a ser desenvolvido como um novo antipsicótico atípico em estudo Fase I, conduzido por investigadores da *Otsuka* quando mostrou uma longa meia-vida (56 a 88h), levando de 4 a 6h para atingir picos de concentração e cerca de 2 semanas para atingir concentrações estáveis. A comparação com a clorpromazina em 7 voluntários saudáveis do sexo masculino revelaria um inédito perfil de tolerabilidade motora e neuroendócrina com redução das taxas de prolactina no plasma. Os efeitos adversos observados neste estudo inicial foram sonolência, fraqueza, fadiga, cabeça leve e dificuldades de concentração, além de náuseas (43).

Na mesma época, mereceria ensaio aberto no ocidente, conduzido por *Gerbaldo* e colaboradores, e com a participação de *Heinz Lehman*, em pacientes esquizofrênicos (16) com comprovação de utilidade na sintomatologia negativa, ausência de efeitos adversos extrapiramidais e capaz de induzir redução nas taxas de prolactina (14, 43).

Seu desenvolvimento clínico, no entanto, acabou sendo interrompido em seguida, em favor do aripiprazol que mostrara superioridade no antagonismo *D₂* pós-sináptico, com uma potência muitas vezes maior na inibição das estereotipias e da hiperkinesia induzidas pelos agonistas dopaminérgicos clássicos, como apomorfina e anfetamina. O novo derivado preservava, além do mais, as propriedades de agonismo pré-sináptico do *Opc 4392* e a afinidade adicional por receptores serotoninérgicos (36), antecipando na clínica maior eficácia global na sintomatologia psicótica (negativa e positiva) com perfil de tolerabilidades neuroendócrina e neuromotora inédito para um antipsicótico (33).

É importante que se diga que muitos outros agonistas dos auto-receptores dopaminérgicos como pramipexol, roxindol e talipexol e agonistas parciais como a tergerida e o composto *SDZ HDC 912*, apesar de comprovarem eficácia sobre os sintomas negativos e baixa propensão à extrapiramidalismo ou efeitos neuroendócrinos e neurocognitivos, acabaram abandonados como antipsicóticos, do mesmo modo que o *Opc 4392*, por não alcançarem

eficácia suficiente sobre a grave e aguda sintomatologia positiva esquizofrênica (09, 14).

Não disponível comercialmente.

Referências Bibliográficas (Quinolinonas)

01. ABILYF™ (Aripiprazole) Tablets. Prescription Information. Bristol Myers-Squibb.
02. ABILIFY™ For Long-Term Schizophrenia Treatment. Placebo-Controlled 26-Week Study of Recently Approved Antipsychotic Examines Efficacy and Safety in Long-Term Use. Disponível em: http://www.healthypace.com/Communities/Thought_Disorders/schizo/news/abilify_5.htm.
03. Amano T, Matsubayashi H, Momiyama T, Ishihara K, Todo N, Sasa M. Antagonizing effects of a novel antipsychotic quinolinone derivative (OPC-14597) on dopaminergic inhibition of neuronal activities in the nucleus accumbens. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995 Jan;19(1):105-16.
04. ANVISA – CATEME (Câmara Técnica de Medicamentos) – Pareceres - Reunião de 12 de novembro de 2002. (disponível em: http://www.anvisa.gov.br/inst/c_tec/med/parecer/20021112.htm).
05. ANVISA – Diretoria Colegiada. Resolução RDC nº18 de 28 de janeiro de 2003, DOU 29/01/2003.
06. Aripiprazole emerging as next great hope for Schizophrenia. NAMI-SCC Website. (disponível em: <http://www.namisc.org/newsletters/February02/aripiprazole.htm>).
07. Aripiprazole-WHO Drug Information 11/1: 34, 1997.
08. Banno K, Fujioka T, Kikuchi T, Oshiro Y, Hiyama T, Nakagawa K. Studies on 2(1H)-quinolinone derivatives as neuroleptic agents I. Synthesis and biological activities of (4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy-2(1H)-quinolinone derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1988 Nov;36(11):4377-88.
09. Benkert O, Muller-Siecheneder F, Wetzel H. Dopamine agonists in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5 Suppl:43-53.
10. Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinetics* 1995; 29:192-209.
11. Bueno JR. Resultados das Pesquisas Mundiais com Aripiprazol. *J Bras Psiquiatria* 2002;51(6) Supl:17-24.
12. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Jul;302(1):381-9.
13. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingenito GG. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 Apr;166(4):391-9.
14. Duval F, Mokrani MC, Macher JP, Crocq MA, Castro JO, Bailey P, Lataste X. Neuroendocrine profile of SDZ HDC-912 and OPC-4392, two new atypical antipsychotic drugs, in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;110(1-2):177-80.
15. Fujikawa M, Nagashima M, Inoue T, Yamada K, Furukawa T. Partial agonistic effects of OPC-14597, a potential antipsychotic agent, on yawning behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1996 Apr;53(4):903-9.

16. Gerbaldo H, Demisch L, Lehmann CO, Bochnik J. The effect of OPC-4392, a partial dopamine receptor agonist on negative symptoms: results of an open study. *Pharmacopsychiatry* 1988 Nov;21(6):387-8.
17. Goodnick PJ, Jerry JM. Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2002 Dec;3(12):1773-81.
18. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002 May;3(5):479-98.
19. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* 2002 Oct;3(10):1381-91.
20. Heim MH, Meyer UA. Evolution of a highly polymorphic human cytochrome P450 gene cluster: CYP2D6. *Genomics*. 1992 Sep;14(1):49-58.
21. Inoue T, Domae M, Yamada K, Furukawa T. Effects of the novel antipsychotic agent 7-(4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland. *J Pharmacol Exp Ther* 1996 Apr;277(1):137-43.
22. Inoue A, Miki S, Seto M, Kikuchi T, Morita S, Ueda H, Misu Y, Nakata Y. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1997 Feb 19;321(1):105-11.
23. Inoue A, Seto M, Sugita S, Hide I, Hirose T, Koga N, Kikuchi T, Nakata Y. Differential effects on D2 dopamine receptor and prolactin gene expression by haloperidol and aripiprazole in the rat pituitary. *Brain Res Mol Brain Res* 1998 Apr;55(2):285-92.
24. IPUB/UFJ – Comitê de Ética em Pesquisas. Frota LH. Parecer ao Projeto de Pesquisa: “Estudo Multicêntrico, Randomizado, Duplo-cego de Aripiprazol e Olanzapina no Tratamento de Pacientes com Quadro Agudo de Esquizofrenia a cargo do Prof. Márcio Versiani. Março de 2000.
25. IPUB/UFJ – Comitê de Ética em Pesquisas. Frota LH. Parecer ao Projeto de Pesquisa: “Estudo Multicêntrico, Randomizado, Duplo-Cego, Placebo-Controlado De Duas Doses Fixas De Aripiprazol No Tratamento De Pacientes Com Mania Aguda.” a cargo do Prof. Márcio Versiani. Março de 2000.
26. IPUB/UFJ – Comitê de Ética em Pesquisas. Frota LH. Parecer ao Projeto de Pesquisa: “Estudo Multicêntrico, Randomizado, Duplo-Cego, Placebo-Controlado Do Aripiprazole No Tratamento De Manutenção Dos Pacientes Com Distúrbio Bipolar.” a cargo do Prof. Romildo Bueno. Março de 2000.
27. Jaen JC, Wise LD, Heffner TG, et al: Dopamine autoreceptor agonists as potential antipsychotics. 2. (Aminoalkoxy)-4H-benzopyran-4-one. *J Med Chem* 1991;34 248-256.
28. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol* 2002 Apr 26;441(3):137-40.
29. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroy DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002 Sep;63(9):763-71.
30. Keck Jr PE, McElroy SL. Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003 Apr;12(4):655-62.
31. Kelleher JP, Centorrino F, Albert MJ, Baldessarini RJ. Advances in atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia: new formulations and new agents. *CNS Drugs* 2002;16(4):249-61.
32. Keltner NL, Johnson V. Biological perspectives. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? *Perspect Psychiatr Care* 2002 Oct-Dec;38(4):157-9.
33. Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y, Morita S. 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Jul;274(1):329-36.
34. Kiuchi K, Hirata Y, Minami M, Nagatsu T. Effect of 7-(3-[4-(2,3-dimethylphenyl)piperazinyl]propoxy)-2(1H)-quinolinone (OPC-4392), a newly synthesized agonist for presynaptic dopamine D2 receptor, on tyrosine hydroxylation in rat striatal slices. *Life Sci* 1988;42(3):343-9.
35. Laurent-Kenesi MA, Jacqz-Aigrain E, Lejonec JL, Jaillon P, Funck-Brentano C: Assessment of CYP2D6 activity in very elderly healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10:158-9.
36. Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM, Mak C, Jiang D, Schetz JA, Gonzalez AM, Sibley DR, Mailman RB. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology* 1999 Jun;20(6):612-27.
37. Lieberman JA, Carson WH, Saha A, Stringfellow JC, Archibald DG, Kujawa MJ, Iwamoto T. Meta-analysis of the efficacy of aripiprazole in schizophrenia. Poster presented at: XXIIIrd Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum Congress, June 23-27, 2002; Montreal, Canada.
38. Luisi AF. Aripiprazole: first of a new class of antipsychotics. *Formulary* 2002;37:575-87.
39. Matsubayashi H, Amano T, Sasa M. Inhibition by aripiprazole of dopaminergic inputs to striatal neurons from substantia nigra. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Sep;146(2):139-43.
40. McGavin JK, Goa KL. Aripiprazole. *CNS Drugs* 2002;16(11):779-86; discussion 787-8.
41. Momiyama T, Amano T, Todo N, Sasa M. Inhibition by a putative antipsychotic quinolinone derivative (OPC-14597) of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Eur J Pharmacol* 1996 Aug 22;310(1):1-8.
42. Momiyama T, Sasa M, Takaori S. D-2 receptor-mediated inhibition by a substituted quinolinone derivative, 7-[3-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazinyl)propoxy]-2(1H)-quinolinone (OPC-4392), of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Life Sci* 1990;47(9):761-9.
43. Murasaki M, Miura S, Ishigooka J, Ishii Y, Takahashi A, Fukuyama Y. Phase I study of a new antipsychotic drug, OPC-4392. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12(5):793-802.
44. NEWSROOM PRESS RELEASE - Abilify™ (Aripiprazole) Approved By U.S. Food And Drug Administration For Treatment Of Schizophrenia
New Antipsychotic Offers Combination of Proven Efficacy and Favorable Side Effect Profile (DISPONÍVEL EM: http://www.bms.com/news/press/data/fg_press_release_3271.html).
45. Oshiro Y, Sato S, Kurahashi N, Tanaka T, Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Nishi T. Novel antipsychotic agents with dopamine autoreceptor agonist properties: synthesis and pharmacology of 7-[4-(4-phenyl-1-piperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone derivatives. *J Med Chem* 1998 Feb 26;41(5):658-67.
46. Ozdemir V, Fourie J, Ozdener F. Aripiprazole (Otsuka Pharmaceutical Co). *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Jan;3(1):113-20.
47. Papolos J, Papolos DF. Aripiprazole (Abilify): A Novel Atypical Antipsychotic. *The Bipolar Child Newsletter* 2003 winter;vol 13. (disponível em: www.bipolarchild.com).

48. Prioleau C, Lawler CP, Mailman RB: Interactions of the novel antipsychotic, aripiprazole, at the D₂ dopamine receptor. *FASEB Journal* 1998; 12/4 (Part 1): A 456 (Abst. 2651).
49. Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997 Feb-May;29(1-2):413-580.
50. Sasa M, Ohno Y, Takaori S. Presynaptic inhibition of excitatory input from the substantia nigra to caudate nucleus neurons by a substituted quinolinone derivative, 7-[3-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazinyl)propoxy]-2(1H)-quinolinone (OPC-4392). *Life Sci* 1988;43(3):263-9.
51. Semba J, Sakai M, Miyoshi R, Mataga N, Fukamauchi F, Kito S. Differential expression of c-fos mRNA in rat prefrontal cortex, striatum, N. accumbens and lateral septum after typical and atypical antipsychotics: an in situ hybridization study. *Neurochem Int* 1996 Oct;29(4):435-42.
52. Semba J, Watanabe A, Kito S, Toru M. Behavioural and neurochemical effects of OPC-14597, a novel antipsychotic drug, on dopaminergic mechanisms in rat brain. *Neuropharmacology* 1995 Jul;34(7):785-91.
53. Sibley DR, Gonzalez AM, Burgess LH & al: Pharmacological characterization of OPC-14597, a novel antipsychotic agent, using cloned dopamine and serotonin receptors. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10 (nº 3S, part 2): 252S (abst P-174-161).
54. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001 Nov;62(11):841-2.
55. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 2001 Dec;62(12):923-4.
56. Sugiyama A, Satoh Y, Hashimoto K. In vivo canine model comparison of cardiohemodynamic and electrophysiological effects of a new antipsychotic drug aripiprazole (OPC-14597) to haloperidol. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001 Jun 1;173(2):120-8.
57. Sylvester B. ECNP: Aripiprazole Efficacious for Acute Mania in Relapsing Bipolar 1 Patients. Barcelona, Spain -- October 9, 2002 (disponível em <http://www.pslgroup.com/docguide.htm>).
58. Tamminga CA. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *J Neural Transm* 2002 Mar;109(3):411-20.
59. Taylor DM. Aripiprazole: a review of its pharmacology and clinical use. *Int J Clin Pract* 2003 Jan-Feb;57(1):49-54.
60. Yamada S, Harano M, Yokoo H, Tanaka M. Antagonistic effects of OPC-14597, a novel antipsychotic drug, on quinpirole- and (-)-sulpirida-induced changes in evoked dopamine release in rat striatal slices. *J Pharm Pharmacol* 1997 Feb;49(2):206-8.
61. Yasuda Y, Kikuchi T, Suzuki S, Tsutsui M, Yamada K, Hiyama T. 7-[3-(4-[2,3-Dimethylphenyl]piperazinyl)propoxy]-2(1H)-quinolinone (OPC-4392), a presynaptic dopamine autoreceptor agonist and postsynaptic D₂ receptor antagonist. *Life Sci* 1988;42(20):1941-54.
62. Yeung P, McQuade RD, Carson WH, et al. Aripiprazole and risperidone versus placebo in schizophrenia [poster]. *Eur Psychiatry*. 2002;17 (suppl 1): 102- 3.
63. Yokoi F, Grunder G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, Ravert H, Suri A, Bramer S, Wong DF. Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 2002 Aug;27(2):248-59.
64. Zhang X, Nakata Y, Kikuchi T, Segawa T. Interactions of 7-[3-(4-[2,3-dimethylphenyl]piperazinyl)-propoxy]-2(1H)-quinolinone binding in rat striatum: effects of lesions. *Pharm Res* 1990 Mar;7(3):280-2.
65. Frota LH. Agonistas Parciais no Armamentarium da Esquizofrenia. *Disfrenia Tardia: O desafio da vez para os antipsicóticos de última geração?* *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2003 (no prelo).
66. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G; The Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2003 Sep;160(9):1651-8.
67. NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH (NIMH) - Childhood Onset Psychotic Disorders: Double-Blind Comparison of Risperidone and Aripiprazole. (disponível em http://clinicalstudies.info.nih.gov/detail/A_2001-M-0103.html ou em: National Institute of Mental Health (NIMH), 9000 Rockville Pike, Bethesda, Maryland, 20892, United States. Patient Recruitment and Public Liaison Office 1-800-411-1222 prpl@mail.cc.nih.gov).

XVIII. Outros Antipsicóticos

Calcula-se que de cada 10.000 compostos obtidos pela pesquisa farmacêutica apenas um chega a alcançar licenciamento e comercialização. São inúmeras as razões para isto, indo desde o desinteresse comercial pelo investimento exigido para o desenvolvimento e aprovação de um produto cuja aceitação ainda é incerta, até questões técnicas como custos da síntese em escala industrial, estabilidade química do composto, características de formulação, parâmetros de biodisponibilidade, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, potencial toxicidade e várias outras. Nos Estados Unidos, para um novo antipsicótico, este processo de licenciamento não costuma levar menos de 10 a 12 anos com despesas da ordem de meio bilhão de dólares (261).

Acreditamos que o brutal afunilamento tenha ficado ilustrado ao longo dos capítulos, quando o número de substâncias abandonadas ultrapassa sempre, em muito, o número das que alcançam consagração para uso clínico e, muitas vezes, apenas de forma temporária, para serem em seguida substituídas por medicamentos mais eficazes ou seguros.

Neste último capítulo pretendemos examinar compostos ainda em desenvolvimento no presente como a ampacina *Cx516*, o apreipanto, o bifeprunox e outros, além de substâncias outras que, mais antigas, em função de estruturas químicas peculiares, não tenham figurado nos grupos já examinados. Nenhuma delas se encontra disponibilizada no presente como medicamento licenciado, mas guardam todas interesse teórico e clínico para os especialistas e investigadores, até mesmo, eventualmente, por resultados negativos. A introdução de algumas traz a pretensão de inaugurar novas linhagens de antipsicóticos, baseadas em ações farmacodinâmicas que não o bloqueio D_2 pós-sináptico clássico.

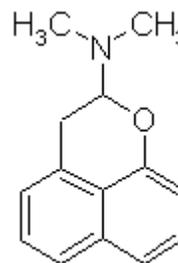
Estas linhas terapêuticas potenciais englobam bloqueadores canabinóides, agonistas serotoninérgicos, muscarínicos, antagonistas dopaminérgicos mais seletivos, substâncias com ação em sistemas de neurotransmissão secundários como gabaérgicos, opiáceos, das neurocininas e de outros neuropeptídeos.

A maioria, porém, como se verá, apesar de abrirem linhas promissoras de pesquisa, só vem ressaltar a importância do bloqueio D_2 central como requisito indispensável para a eficácia terapêutica mais relevante por parte de tais

agentes: o controle de graves sintomas psicóticos agudos, não só na *Esquizofrenia*, como no *Transtorno Esquizoafetivo*, na *Mania Aguda*, nos pacientes com *Doença de Alzheimer* e outras demências, nos deficientes mentais, nos dependentes de substâncias lícitas ou ilícitas, ou outras condições agudas graves requerendo pronta intervenção. A muitas delas só foi possível até o momento reservar papel coadjuvante, com maior utilidade na sintomatologia negativa e secundária (afetiva, cognitiva, etc) da *Esquizofrenia Crônica*, em geral, refratária ou susceptível de agravamento pelo uso contínuo de bloqueadores dopaminérgicos D_2 potentes e exclusivos, especialmente em altas doses.

Ao final do capítulo figuram (v. quadro *Outros Compostos com Potencial Utilidade na Esquizofrenia*) outros derivados de introdução muito recente ou ainda com escassez de informações técnicas nos bancos de dados e na literatura especializada. Não precisam ser considerados, porém, compostos cujo desenvolvimento tenha sido necessariamente descartado ou interrompido.

2-Daodp



2-Daodp

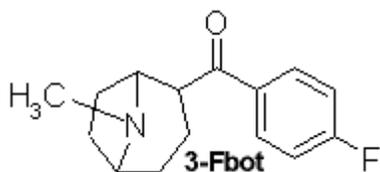
2-Dimetilamino-1-oxa-2,3-diidro-1H-fenaleno ou: Nafto(1,8-bc)piran-2-amina, 2,3-diidro-N,N-dimetil- ou: (CAS RN Number 132766-66-6) FM: C₁₄H₁₅N-O

Potencial antipsicótico naftalênico introduzido no ano de 90, mas sobre o qual não se encontram referências na literatura desde então (362).

Nos bancos de dados especializados, o único registro encontra-se no *ChemidPlus* (58).

Não disponível comercialmente.

3-Fbot



Metanona, (4-fluorofenil)(8-metil-8-azabicyclo(3.2.1)oct-3-il)- ou: 3-(4-Fluorobenzoil)tropano ou: (CAS RN 96920-56-8)
FM: C₁₅-H₁₈-F-N-O

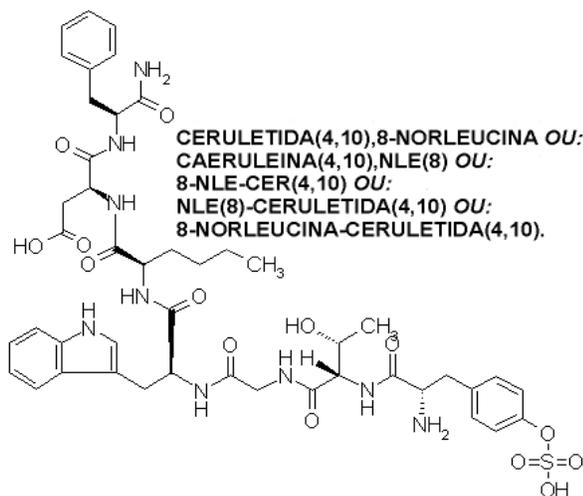
É substância com estrutura azabíciclica e propriedades neurolépticas como nonaperona (v. Cap. III. Seção D) Outras Butirofenonas), balaperidona ou umespirona (neste capítulo), entre outras.

Foi introduzido em meados da década de 80 por investigadores espanhóis (101), mas, até hoje o único registro em bancos de dados é o disponibilizado pelo *ChemidPlus* (58).

Não se tem notícias de ensaios clínicos desde então.

Não disponível comercialmente.

8-NLE-CER (4, 10)



CERULETIDA(4,10),8-NORLEUCINA OU: CAERULEINA(4,10),NLE(8) OU: 8-NLE-CER(4,10) OU: NLE(8)-CERULETIDA(4,10) OU: 8-NORLEUCINA-CERULETIDA(4,10).

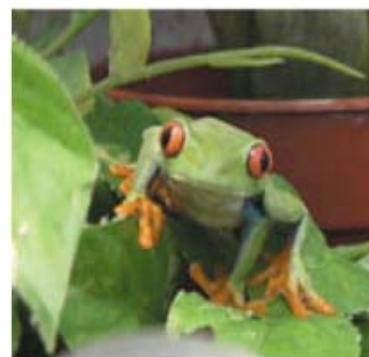
Caeruleina4-10), nle(8)- ou: 8-Norleucina-ceruletida(4-10) ou: Ceruletida(4-10), 8-norleucina- ou: Caeruleina, 1-de(5-oxo-L-prolina)-2-de-L-glutamina-3-de- L-ácido aspártico 8-L-norleucina- . (CAS RN 25613-79-0)

FM: C₄₅ H₅₇ N₉ O₁₄ S

Trata-se de um neuropeptídeo derivado do veneno secretado pela pele de algumas espécies de rãs, assim como o composto ceruletida (CEOSUNIN[®], Japão; TAKUS[®], Suíça, Alemanha, Itália) e o análogo de estrutura mais simples 8-Nle-Cer (CAS RN 65864-30-4), todas substâncias cujos direitos pertencem à empresa farmacêutica japonesa *Shionogi*.

O composto 8-Nle-cer(4,10) e análogos foram apresentados no início da década de 80 como dotados de propriedades neurolépticas por bloqueio

indireto da liberação de dopamina via ação sobre os receptores de citocininas do tipo CCK-A (131, 132, 156, 208, 383). Todos estes



Agalychnis callidryas, a rã de hábitos silvestres de onde se extrai a ceruletida e outros peptídeos análogos.

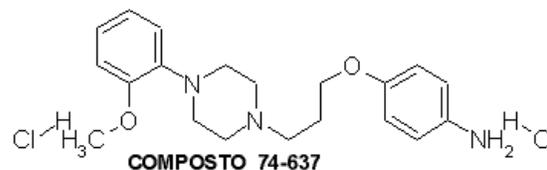
derivados guardam extrema semelhança estrutural com a colecistocinina-8.

Não se registraram novas referências na literatura especializada, após ensaios preliminares na *Discinesia Tardia* e na *Esquizofrenia Refratária*.

Há notícias da suspensão do desenvolvimento como antipsicótico deste composto pela *Shionogi*, embora a ceruletida continue em aproveitamento nas suas diversas aplicações (208).

Não disponível comercialmente no Brasil.

74-637



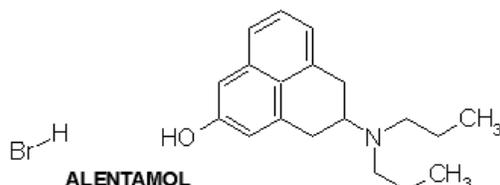
1-(3-(p-Aminofenóxi)propil)-4-(o-metóxi)fenil)piperazina, dicloridrato ou:

1-(*p*-Aminofenóxi)-3-(*N*(sup 1)-(o-metóxi)fenil)-*N*(sup 4)-piperazinil)propano 2HCl ou:
 Benzenamina, 4-(3-(4-(2-metóxi)fenil)-1-piperazinil)propóxi)-, dicloridrato ou:
 Piperazina, 1-(3-(*p*-aminofenóxi)propil)-4-(o-metóxi)fenil)-, dicloridrato ou:
 Composto 74-637.
 (CAS RN 76487-32-6)
 FM: C₂₀-H₂₇-N₃-O₂.2Cl-H

Trata-se de uma benzenamina com propriedades neurolépticas, introduzida como potencial antipsicótico por investigadores hindús no início da década de 80 (337) mas que, desde então não forneceu notícias de desenvolvimento clínico, com as únicas referências químicas disponíveis encontrando-se no banco de dados do ChemidPlus (58).

Não disponível comercialmente.

ALENTAMOL



2-Dipropilamino-2,3-diidro-1H-fenalen-5-ol monobromidrato ou:
 1H-Fenalen-5-ol, 2-(dipropilamino)-2,3-diidro-, bromidrato, (+-)- ou:
 (U 66444B) (U 68552B) (U 68553B).
 (CAS RN 121514-27-0)
 FM: C₁₉-H₂₅-N-O.Br-H

Introduzido no início da década de 90 por investigadores norte-americanos dos laboratórios do Departamento de Pesquisas do Sistema Nervoso Central da Upjohn, de Kalamazoo, Michigan como um dos compostos de uma série de diferentes enantiômeros e análogos com ações agonistas nos autoreceptores dopaminérgicos pré-sinápticos e inibição da liberação de dopamina mais potentes e duradouras que a observada com a apomorfina (07, 275). Iniciaria, logo em seguida, desenvolvimento como novo antipsicótico na apresentação bromidrato (306), mas que em função de potencial toxicidade cromossomal e mutagenicidade foi, a seguir, descontinuado (381).

Não disponível comercialmente.

ALTANSERINA

(ALTANSERIN, ALTANSERINE)



4(1H)-Quinazolinona, 3-(2-(4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinil)etil)-2,3-diidro-2-tioxo- ou:
 3(2-(4(*p*-fluorobenzoyl)piperidino)etil)--tio-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona L(+) - tartarato (1:).
 (CAS RN 76330-71-7)
 FM: C₂₂-H₂₂-F-N₃-O₂-S
 DD: 60mg (208)

Introduzido em meados da década de 80 como uma quinazolinona com propriedades predominantemente antisserotoninérgicas 5H₂ seletivas e similaridades estruturais com as butirofenonas e difenilbutilpiperazinas, do mesmo modo aliás, que a ritanserina (v. Cap. XV. Benzisoxazóis) e a cetanserina (319, 334). Não é uma butirofenona porque a cadeia alifática de 3 átomos de carbono foi substituída por um grupo piperidinil.

É registrado no banco de dados do ChemidPlus como antipsicótico (58), embora no Instituto Lundbeck apareça mais como um antagonista serotoninérgico 5H₂ com ensaios em quadros depressivos-ansiosos (172, 203, 316). O mesmo registro, no entanto, confirma a existência de propriedades paralelas de antagonismo D₂ (208), confirmadas pela constatação de deslocamento da racloprida de seus sítios de ligação, em estudos de neuroimagem (85).

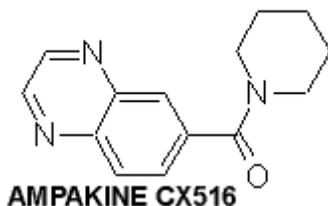
Bem mais recentemente há notícias de seu aproveitamento na forma de radioisótopos, [(18F)altanserina] e outros, como marcador biológico de de autoreceptores dopaminérgicos pré-sinápticos além dos receptores serotoninérgicos 5H₂ (91, 351).

Não há publicações de ensaios clínicos como antipsicótico.

Não disponível comercialmente.

AMPACINA CX516

(AMPAKINE CX516)

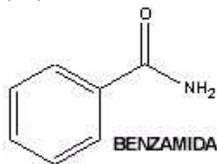


1-(6-Quinoxalincarbolil)piperidina ou:
Piperidina, 1-(6-quinoxalincarbolil)- ou:
(BDP 12) (CX 516).
(CAS RNs 154235-83-3; 173047-75-1)
FM: $C_{14}H_{15}N_3O$
DD: 900 a 2700mg (216).

Trata-se de um agonista (modulador alostérico) dos receptores glutamatérgicos subtipo AAMP (ácido alfa-aminometilpropiónico ou ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiónico, em inglês, “alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxasole propionic acid” ou AMPA) introduzido nos anos 90 e com potencial aplicação como nootrópico na Doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas (79, 185, 209, 244, 378).

Estruturalmente, como a ampacina CX546 (BDP 20), trata-se de uma benzoilpiperidina, com estreito parentesco estrutural com as benzamidas (11).

Atualmente o CX516 ou AMPALEX[®], encontra-se em desenvolvimento pela Cortex Pharmaceuticals em colaboração com a Shire e a Servier para o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Autismo e Síndrome do Cromossoma X Frágil. Como potencial antipsicótico iniciou a Fase I de ensaios clínicos em 1996 e Fase II em 1997, sugerindo alguma utilidade em sintomas negativos e neurocognitivos. Em outubro de 2001 a Cortex teria obtido um financiamento de 800.000US\$ do Instituto Nacional de Saúde Mental norte-americano (NIMH) para ampliar as pesquisas clínicas de Fase II com vistas a seu aproveitamento na Esquizofrenia. Este grant tinha a finalidade de custear um grande ensaio clínico no qual o AMPALEX[®] seria utilizado como terapêutica add-on à olanzapina em estudo duplo-cego controlado por olanzapina, isoladamente, e placebo (n = 80), para melhor



avaliar benefícios terapêuticos que teriam sido constatados em ensaios clínicos preliminares, em que foi empregado como coadjuvante à clozapina e outros antipsicóticos (78, 119, 162). Todavia, ainda não se dispõem de informações sobre o atual andamento da pesquisa.

Em fevereiro do mesmo ano, fora anunciada a preparação pela Cortex e pela Servier de um outro estudo internacional envolvendo portadores de prejuízo cognitivo leve, cujos primeiros resultados deveriam ser conhecidos no segundo quadrimestre de 2003. Em outubro de 2002, foram publicadas as principais diretrizes para o estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que na ocasião estava prestes a ser iniciado (163).

Para estudar o potencial no Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, a Cortex assinou um acordo com a Shire em abril de 2000 em que esta se comprometia a conduzir estudo duplo-cego também nesta indicação, com direito a transformar a opção do desenvolvimento em direitos mundiais exclusivos para comercialização do produto, em caso de resultados positivos. Em março de 2002, a Cortex recebeu um novo aporte de recursos do projeto BioStar da Universidade da Califórnia no valor de cerca de 200.000 dólares a fim de custear o estudo intitulado “Ampakine modulation of brain neurotrophin expression: a novel therapeutic strategy”. (77).

Contudo, em outubro de 2002, seriam publicados os primeiros resultados negativos de pequeno ensaio duplo-cego, controlado por placebo (n = 8), como monoterapia na Esquizofrenia parcialmente refratária com doses semanalmente progressivas (300mg 3 vezes ao dia na primeira a 900mg 3 vezes ao dia na quarta e última semana) conduzido por investigadores do NIMH. Com este estudo não fora possível constatar qualquer resultado clínico, muito embora um dos pacientes tenha apresentado leucopenia e outro, elevação das enzimas hepáticas, ambos de forma transitória (216).

No pequeno estudo (n = 19) add-on à clozapina, conduzido por Goff e outros investigadores da Harvard, já citado, a substância mostrou-se bem tolerada, porém (119).

Motivados pelo caráter promissor da nova linha de investigação, pesquisadores da Lilly também já exploram o potencial de dois novos moduladores AMPA (ou AAMP) que desenvolveram: os compostos LY392098 e LY404187 (111, 238, 354). Eles teriam a vantagem de melhor penetração da barreira hematoencefálica, permitindo o uso de faixas de doses menores que as benzamidas que, como se

sabe, são substâncias pouco lipofílicas. Entretanto, desde as últimas referências em meados de 2001, não houve detalhes adicionais de seu atual desenvolvimento.

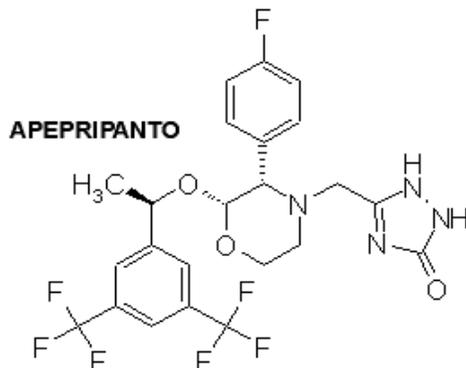
De qualquer forma, com base no comportamento que demonstram diante dos paradigmas laboratoriais clássicos antecipadores da ação antipsicótica na clínica (355), pairam ainda muitas dúvidas sobre a eficácia destes moduladores, em monoterapia, sobre os sintomas positivos da *Esquizofrenia Aguda*.

Não disponível comercialmente.

AMPALEX® (*Cortex*) (*Servier*) (*Shire*) – Em desenvolvimento.

APREPIPANTO

(APREPIPANT)



3H-1,2,4-Triazol-3-ona, 5-(((2R,3S)-2-((1R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etóxi)-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil)metil)-1,2-diidro- ou:
3H-1,2,4-Triazol-3-ona, 5-((2-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etóxi)-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil)metil)-1,2-diidro-, (2R-(2alfa(R*),3alfa))- ou:
(L 754030) (MK-869) (MK 869) (MK 0869)(MK 869).

(CAS RNs 170729-80-3; 221350-96-5)

FM: C₂₃-H₂₁-F₇-N₄-O₃

Trata-se de um antagonista da substância P.

A substância P é um dos três decapeptídeos (taquicininas) que compõe o sistema transmissor das neurocininas (central e periférico) e que incluiria ainda a neurocinina A e a neurocinina B (em inglês “neurokinins”). Cada uma delas liga-se a um receptor específico, respectivamente, receptores NK₁ (substância P), NK₂ (neurocinina A) e NK₃ (neurocinina B). O componente central deste sistema parece desempenhar importante papel na regulação das

emoções. À substância P tem sido atribuída especial importância na *Depressão* e, possivelmente, em sintomas negativos e afetivos secundários da *Esquizofrenia*, despertando o interesse no desenvolvimento de antagonistas NK₁ como potenciais agentes antidepressivos e antipsicóticos.

Por sua influência indireta no metabolismo da dopamina e de outras monoaminas cerebrais, *Magnusson e cols.*, já na década de 70, especulavam sobre um possível papel da substância P na gênese da *Esquizofrenia* e da *Doença de Parkinson* (211).

O aprepipanto foi inicialmente introduzido pela *Merck* no final dos anos 90 como um antagonista NK₁ seletivo e potencial antiemético, ao lado do ezlopitanto e do vofopitanto (87), mas capaz de inibir comportamentos induzidos nos animais de experimentação pela administração de substância P e tidos como equivalentes da ansiedade nos seres humanos (12, 141, 284, 330). Em maio de 2003 anunciou-se o licenciamento pela *FDA* como antiemético coadjuvante para a náusea e os vômitos da quimioterapia do câncer (EMEND®).

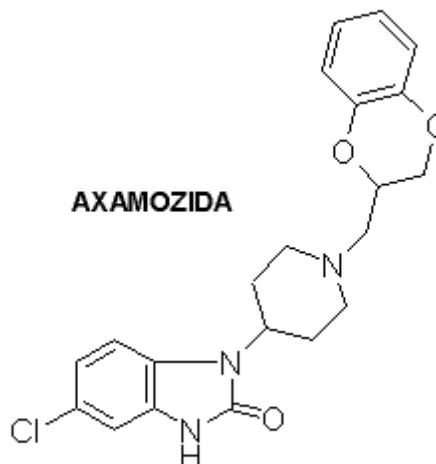
Ainda não constam da literatura, porém, relatos sistemáticos de experimentação clínica controlada como antipsicótico como chegou a ser sugerido.

Disponível como antiemético:

EMEND® (*Merck*) (USA) – cáps 80 e 125mg, frs c/ 30.

AXAMOZIDA

(AXAMOZIDE)



(+/-)-1-[1-(1,4-benzodioxan-2-ilmetil)-4-piperidil]-5-cloro-2-benzimidazolinona.
(CAS RN 85076-06-8)
FM: C₂₂-H₂₃-N₂-Cl-O₃

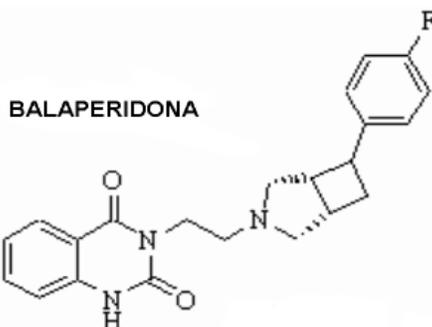
É uma benzimidazolinona cujos direitos pertencem à *Hoescht* alemã e sobre a qual constam pouquíssimas informações.

O banco de dados do *Instituto Lundbeck* a descreve como um potencial neuroléptico e antipsicótico, mas que não teria passado das fases preliminares de investigações comportamentais com animais (208, 366).

Não disponível comercialmente.

BALAPERIDONA

(BALAPERIDONE, BELAPERIDONE)



(+)-3-[(1S, 5R, 6S)-[6-(p-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etil]-2, 4(1H, 3H)-quinazolinodiona ou:
(LU 111995 BASF).
(CAS RN 156862-51-0)
FM: C₂₀-H₁₆-F-N₃-O₂

Introduzido em 1996 (16, 206, 333), é composto classificado entre as *quinazolinodionas* ao ostentar numa das extremidades de sua molécula um grupo *fluor-fenil* e na outra um grupo *1H-quinazolino-2,4-diona*. Guarda parentesco estrutural próximo com as *azaspirodecanodionas* (buspirona, gepirona) e com os antipsicóticos quinolinônicos, benzisoxazólicos e benzisotiazólicos, particularmente com a tiospirona, embora não possa, rigorosamente, ser classificado em nenhum destes grupos.

É descrito pelo banco de dados do *Instituto Lundbeck* como um antagonista dopamino/serotoninérgico *D₄/5Ht₂* com reduzidos efeitos extrapiramidais e boa tolerabilidade em voluntários sadios e pacientes esquizofrênicos nos estudos de Fase II, em 1996 (208).

Quando foi descoberta, fazia pouco tempo que se verificara a alta afinidade da clozapina pelos receptores *D₄* e a possível proliferação destes receptores no cérebro de pacientes esquizofrênicos. Vivia-se então grande interesse por bloqueadores *D₄* seletivos como potenciais antipsicóticos com ações terapêuticas mais amplas e com menor propensão a extrapiramidalismo. Na época, a importância dos receptores *D₂* estava sendo muito questionada pelo reconhecimento de que o bloqueio serotoninérgico *5Ht₂* podia desempenhar papel quase tão importante quanto o dopaminérgico *D₂* para uma eficácia final mais ampla (alcançando sintomas negativos, cognitivos e afetivos secundários) e maior segurança extrapiramidal. Assim sendo, nada mais promissor para um novo antipsicótico do que propriedades de bloqueio seletivo *D₄/5Ht_{2A}* na ocasião em que a balaperidona foi introduzida (117, 369).

No entanto, infelizmente, a busca por antagonistas *D₄* ou *D₄/5Ht_{2A}* seletivos, acabaria redundando em decepção na maior parte das vezes, como ocorreu com a fananserina (345), por eficácia insuficiente ou nula (equivalente a placebo), sobre a sintomatologia positiva ou aguda da enfermidade.

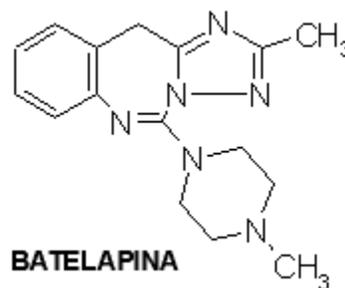
Também se constatou, através de estudos *in vitro* e *in vivo* com cães, que a balaperidona, como outros antipsicóticos, prolonga significativamente o intervalo *QT* (5 a 8%), assim como o *Período Refratário Efetivo* (“*effective refractory period*” ou *ERP*), embora não figure entre compostos reconhecidamente arritmogênicos (324).

Os direitos de exploração pertencem à *Basf* (*Abbott*) mas, ao que parece, seu desenvolvimento teria sido descontinuado.

Não disponível comercialmente.

BATELAPINA

(BATELAPIN, BATELAPINE)



11H-(1,2,4)Triazolo(1,5-c)(1,3)benzodiazepina, 2-metil-5-(4-metil-1-piperazinil)- ou: (CGS 13429A). (CAS RN 95634-82-5) FM: C₁₆H₂₀N₆

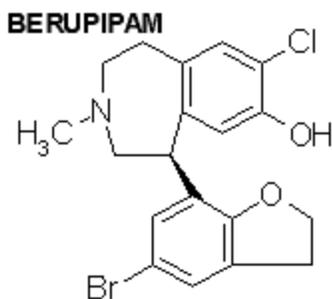
Trata-se de uma benzo-heteroepina com cadeia lateral piperazínica, cujo anel central guarda parentesco com o das dibenzodiazepinas e tienobenzodiazepinas e que foi introduzida na transição das décadas de 80 e 90 pelos investigadores dos laboratórios da *Ciba-Geigy*, em *Ardsey*, no estado de Nova Iorque como um novo potencial antipsicótico atípico, análogo da clozapina (62, 317).

Em 1995 ainda encontrava-se nas fases iniciais de desenvolvimento com estudos farmacocinéticos Fase II de preparados orais em seres humanos (47).

Desde então, no entanto, parece ter sido descontinuado, sem a divulgação das eventuais razões técnicas ou comerciais.

Não disponível comercialmente.

BERUPIPAM



(+)-(5S)-5-(5-Bromo-2,3-diidro-7-benzofuranil)-8-cloro-2,3,4,5-tetraidro-3-metil-1H-3-benzazepin-7-ol ou: (CAS RN 150490-85-0) FM: C₁₉H₁₉-Br-Cl-N-O₂

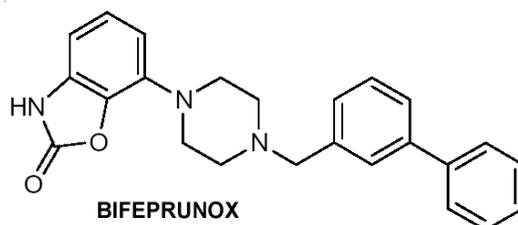
É um composto obtido por investigadores dos laboratórios da *Novo Nordisk SA*, em *Malov*, Dinamarca no início da década de 90 e apresentado como antagonista *D₁* como o odapipam (22, 137)

Figura no banco de dados *ChemidPlus* como antagonista dopaminérgico e agente antipsicótico (58), mas é substância cujo desenvolvimento parece ter sido descontinuado a partir de 1994, quando se encontrava na Fase II de ensaios clínicos como ocorreu com diversos

outros antagonistas *D₁* seletivos como o odapipam, traboxopina, *Nnc 0756*, *SCH-39166* e outros.

Não disponível comercialmente.

BIFEPRUNOX



7-[4-(bifenil-3-ilmetil)piperazin-1-il] benzoxazol-2(3H)-ona ou: (DU 127090) (LU 02-754) (CAS RN 350992-10-8) FM: C₂₄H₂₃N₃O₂ DD: 5 a 20mg [estimativa com base em De Vries e cols (83)].

É uma benzoxazolona recentemente obtida pela companhia belga *Solvay Pharmaceuticals B.V.* que vem sendo desenvolvida em parceria com a *Lundbeck* que em dezembro de 2000 adquiriu os direitos para sua exploração comercial fora dos Estados Unidos, Canadá, México e Japão. As duas companhias deverão explorar o produto na Argentina e no Brasil. As companhias programaram iniciar Fase III ainda neste ano com um pedido de registro de novo medicamento (“*NDA*” ou “*New Drug Application*”) a ser protocolado junto à FDA no decurso de 2004.

No relatório anual da *Lundbeck* para o ano de 2002 já aparece em Fase IIb/III (tateamento da faixa ótima para seres humanos) na esquizofrenia, ao lado do *Lu 35-138*, como os dois mais novos potenciais antipsicóticos em desenvolvimento pela companhia (207). Aliás, este último é apresentado como um antagonista seletivo *D₄* com ações em sintomas positivos e negativos da esquizofrenia e baixo potencial de efeitos extrapiramidais, já estando por iniciar ensaios de Fase III (esquizofrenia), sem a disponibilização de maiores informações.

O bifeprunox (*DU 127090*) é apresentado como um antipsicótico atípico com propriedades de agonismo parcial misto *D₂/5HT_{2A}*, encontra-se em Fase II de ensaios clínicos para *Esquizofrenia* (sintomas positivos e negativos) e outras

condições (322, 370). Também já teria iniciado ensaios de Fase I para a enfermidade de *Parkinson* (208, 370).

O composto foi apresentado ao *XIII Congresso do Colégio Europeu de Neuropsicofarmacologia (ECNP)* de Munique, em setembro de 2000, como uma substância com potente afinidade com os receptores D_2 (comparável a da risperidona e superior às de olanzapina e clozapina), mas incompleta atividade intrínseca como antagonista D_2 (agonista parcial), ações agonistas em $5Ht_{1A}$ e ausência de afinidade para outros tipos de receptores centrais (serotoninérgicos, adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos) (205, 353). Tal perfil farmacodinâmico antecipa eficácia em sintomas positivos e negativos da *Esquizofrenia*, assim como propriedades ansiolíticas e antidepressivas com baixa propensão a efeitos adversos motores e ganho de peso. Também foi demonstrado que promove significativa redução da prolactina no plasma (83).

De fato, mostra-se incapaz de induzir catalepsia nos animais, embora capaz de inibir a reação de fuga condicionada e o comportamento escalatório induzidos pela administração de apomorfina, de modo semelhante ao haloperidol, mas garantindo baixa propensão a efeitos motores extrapiramidais (54, 352). O bifeprunox tem meia-vida de 10 a 14h (208).

As companhias programaram iniciar Fase III ainda neste ano com um pedido de registro de novo medicamento (“*NDA*” ou “*New Drug Application*”) a ser protocolado junto à FDA no decurso de 2004. Consta, porém, que o requerimento inicial e o lançamento do bifeprunox teriam sido adiados para 2005. Ele é um dos três novos produtos da companhia para os quais foi reservado o maior volume de investimentos. Os outros dois seriam o *CEP 1347* (ou *Lu 02-648*, *CEPHALON*[®]), neuroprotetor inibidor das quinases, com aplicação na *Doença de Parkinson* e o gaboxadol (ou *THIP Lu 2-030*), agonista $GABA_A$ em Fase II para *Insônia Primária*. Sem levar em conta os custos para o desenvolvimento do escitalopram (*CIPRALEX*[®]) em novas indicações (207).

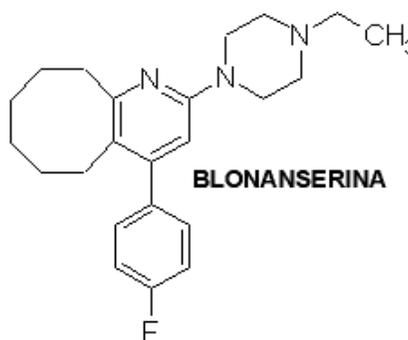
O bifeprunox figura no relatório como um potente agonista parcial D_2 com propriedades simultâneas de agonismo $5Ht_{1A}$, podendo ser incluído na nova classe de antipsicóticos “moduladores do sistema dopaminérgico” (“*Dopamine System Stabilizers*”, *DSSs*) inaugurada pelo aripiprazol, conforme a proposição de *Stephen Stahl* (329).

No relatório anual 2000-2001 do *Riverview Hospital*, da Colúmbia Britânica no Canadá, consta a realização de um ensaio clínico duplo-cego, comparativo com o haloperidol em andamento na *Esquizofrenia Aguda*, a cargo do *Dr. Siemion Altman*, do staff do hospital, mas sem o fornecimento de maiores detalhes ou resultados preliminares (08).

Não disponível comercialmente.

BLONANSERINA

(*BLONANSERIN, BLONANSERINE*)



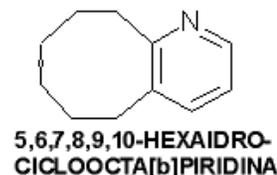
2-(4-Etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexaidrocicloocta(b)piridina ou: *Cicloocta(b)piridino*, 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(1-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexaidro- ou: *Cicloocta(b)piridino*, 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexaidro- ou: (*AD-5423*).
(*CAS RN 132810-10-7*)
FM: C₂₃-H₃₀-F-N₃

Está classificado no *ChemidPlus* como um agente antipsicótico e antagonista misto central dopamino/serotoninérgico (58).

É uma substância com estrutura molecular inédita entre os antipsicóticos pela presença de um grupo hexaidro-ciclooctapiridino. Foi descoberta nos laboratórios do *Departamento de Farmacologia* da empresa japonesa *Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.*, com sede em

Osaka. O novo composto foi introduzido na primeira metade da década de 90 como um novo potencial

antipsicótico com propriedades predominantes de bloqueio D_2 e $5Ht_2$, fraca afinidade por receptores



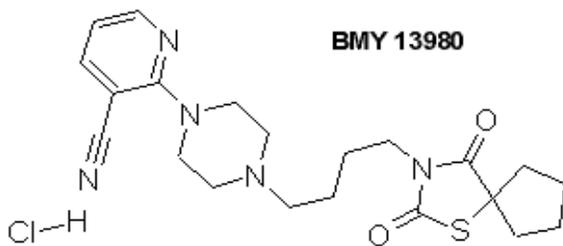
5,6,7,8,9,10-HEXAIDRO-CICLOOCTA[b]PIRIDINA

*alfa*₁-adrenérgicos e virtual ausência de afinidade pelos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos subtipos *D*₁ e *5Ht*₃, além de *alfa*₂ e betadrenérgicos, muscarínicos e benzodiazepínicos (31, 32, 259, 264). Com tal perfil farmacodinâmico, antecipa-se eficácia sobre sintomas positivos e negativos (247), poucos efeitos extrapiramidais, hipotensão e sedação, além de pouco ou nenhum ganho de peso.

Em 1997 já se encontrava na Fase III de investigação clínica no Japão (184). Em maio de 2001 foi anunciado um acordo entre a companhia japonesa e a *Almirall Prodesfarma* -uma multinacional farmacêutica de origem espanhola- para o desenvolvimento do novo composto em conjunto, com vistas a obtenção do licenciamento como novo medicamento antipsicótico. Pelo acordo firmado a *Almirall* passou a deter todos os direitos sobre o produto, excetuando-se a sua exploração comercial no Japão, China, Taiwan e Coréia do Sul (03). Até o momento, porém, não há publicação ou notícias de ensaios clínicos controlados em adiantamento.

Não disponível comercialmente.

BMY-13980-1



2-(4-(4-(7,9-Dioxo-6-tia-8-azaspiro(4,4)nonan-8-il)butil)-1-piperazinil)piridino-3-carbonitrilo, hcl
ou:

3-Piridinocarbonitrilo, 2-(4-(4-(2,4-dioxo-1-tia-3-azaspiro(4,4)non-3-il)butil)-1-piperazinil)-, monoclóridato ou:

(MJ 13980-1)(BMY 13980-1) (Bmy 13980)

(CAS RN 85581-65-3)

FM: C₂₁ H₂₇ N₅ O₂ S. Cl H

É um composto azaspiro-piperidil-piperazino-carbonitrilo que compartilha de algumas características estruturais das azaspirodecanodionas como a buspirona, a gepirona e outros ansiolíticos e antidepressivos obtidos casualmente na busca por novos antipsicóticos a partir das butirofenonas, além de novos antipsicóticos atípicos como a tiospirona

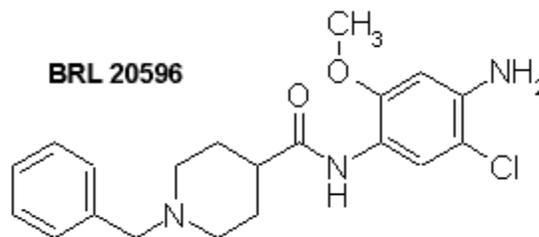
(*BMY* ou *MJ 139859-1*) (v. capítulo XVI. *Benzisotiazóis*).

Foi apresentado em meados da década de 80, juntamente com ela, por investigadores da *Mead Johnson*, como novo potencial antipsicótico atípico, com ações mesolímbicas seletivas (ação maior nos neurônios dopaminérgicos *A10* da área ventral tegmental do mesencéfalo do que sobre os *A9* da substância negra), capaz de inibir a catalepsia provocada pelo haloperidol, embora competisse com a espiperona em seus locais de ligação central, além de determinar hiperprolactinemia e inibir as estereotípias da apomorfina nos roedores, em padrão característico dos antagonistas dopaminérgicos *D*₂ (149, 174). Contudo, não teria passado das fases iniciais dos estudos farmacológicos, em função de potencial toxidez a partir da constatação de indução de hiperplasia adrenal nos animais de experimentação (208).

Seus direitos ainda pertencem à *Bristol-Myers Squibb* norte-americana.

Não disponível comercialmente.

BRL 20596



N-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-1-benzil-4-piperidino carboxamida ou:

N-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinocarboxamida ou:

4-Piperidinocarboxamida, *N*-(4-amino-5-cloro-2-metóxfenil)-1-(fenilmetil)- ou:

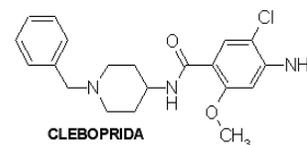
(Brl-20596) (Brl-20,596)

(CAS RN 69082-47-9, base; 69082-48-0, dicloridrato)

FM: C₂₀-H₂₄-Cl-N₃-O₂

Segundo o registro do *Instituto Lundbeck* é um isômero da cleboprida com a reversão da ponte amida –

CONH- configurando uma anilida, deixando estritamente de ser considerada



benzamida (28, 170).

De forma interessante, este composto introduzido no início dos anos 80, ao contrário da cleboprida não mostra atividade procinética gastrointestinal, muito embora tenha demonstrado conservar as potentes e seletivas propriedades antidopaminérgicas *D₂-like* centrais e os efeitos neurolépticos dela. Seria a partir da descoberta deste composto que se reforçaria a suspeita de que tratavam-se de mecanismos farmacodinâmicos independentes o que seria, a seguir, confirmado pela constatação do agonismo serotoninérgico periférico de parte de benzamidas com propriedades estimuladoras da peristalse gastrointestinal.

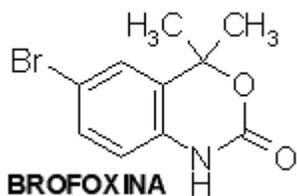
Entretanto, apesar de confirmar utilidade como antipsicótico em ensaios clínicos, o desenvolvimento do *BRL 20596* não prosseguiu não havendo registro de novos experimentos na literatura (45).

Os direitos pertencem à *Smith Kline Beecham* com sede no Reino Unido.

Não disponível comercialmente.

BROFOXINA

(*BROFOSSINA, BROFOXINE, DIMETHABRONE*)



2H-3,1-Benzoxazin-2-ona, 6-bromo-1,4-diidro-4,4-dimetil- ou:

4H-4-Dimetil-6-bromo-3,1-benzoxazin-2-ona ou:
6-Bromo-1,4-diidro-4,4-dimetil-2H-3,1-benzoxazin-2-ona ou:

4H-3,1-Benzoxazin-2-ona, 1,2-diidro-6-bromo-4,4-dimetil- ou:

6-Bromo-1,4-diidro-4,4-dimetil-2H-3,1-benzoxazin-2-ona ou:

(*F.I. 6820*) (*FI 6820*)

(*CAS RN 21440-97-1*)

FM: C₁₀H₁₀BrN₂O₂

Trata-se de uma benzoxazinona que figura no registro do *ChemidPlus* como agente

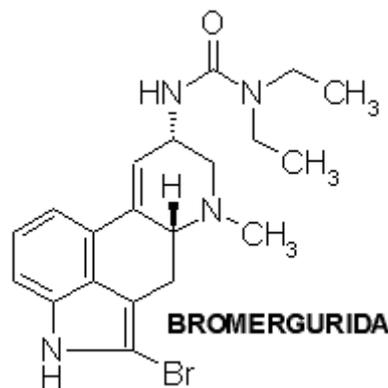
antipsicótico, embora não se encontre referências a ensaios clínicos ou laboratoriais na literatura.

A única referência no *Medline* (227) reporta experimento com roedores, mas como um novo ansiolítico potencial (138).

Não disponível comercialmente.

BROMERGURIDA

(*2-BROMOLISURIDE, BROMERGURIDE, BROMOLISURIDE*)



3-(2-Bromo-9,10-didesidro-6-metilergolin-8alfa-il)-1,1-dietiluréia ou:

(*2K-95451*)

(*CAS RN 83455-48-5*)

FM: C₂₀H₂₅BrN₄O

É o derivado bromado da lisurida (um derivado semi-sintético dos alcalóides do *ergot* com propriedades de agonismo dopaminérgico e papel coadjuvante no tratamento da *Doença de Parkinson*).

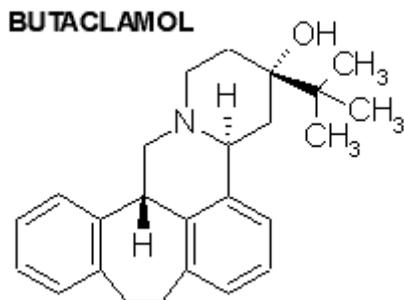
Figura no *ChemidPlus* como um antagonista dopaminérgico (58) e está classificado no banco de dados do *Instituto Lundbeck* como um potencial neuroléptico e agonista parcial *5Ht₁* em Fase II de ensaios clínicos (14, 100, 208).

No entanto, os ensaios clínicos não teriam passado desta fase, só constando seu aproveitamento como marcador biológico dos receptores *D₂*, na forma de radioisótopos, para estudos de neuroimagem (218, 219).

Os direitos pertencem à *Schering AG*. Não há notícias de ensaios clínicos de Fase III.

Não disponível comercialmente.

BUTACLAMOL



(3alfa,4aalfa,13bbeta)-(+)-3-(1,1-Dimetiletil)-2,3,4,4a,8,9,13b,14-octaidro-1H-benzo(6,7)ciclohepta(1,2,3-de)pirido(2,1-a)isoquinolin-3-ol ou:

1H-Benzo(6,7)-ciclohepta(1,2,3-de)pirido(2,1-a)isoquinolin-3-ol, 3-(1,1-dimetiletil)-2,3,4,4a,8,9,13b,14-octaidro-, (3alfa,4aalfa,13bbeta)-(+)- ou:

1H-Benzo(6,7)ciclohepta(1,2,3-de)pirido(2,1-a)isoquinolin-3-ol, 3-(1,1-dimetiletil)-2,3,4,4a,8,9,13b,14-octaidro-, (3alfa,4aalfa,13bbeta)-(+)- ou:

(+/-)-3 a-tert-butil-2, 3, 4, 4ab, 8, 9, 13b a, 14-octaidro-1H-benzo[6, 7]ciclohepta[1, 2, 3-de]pirido[2, 1-a]isoquinolin-3-ol, cloridrato) ou: (AY 23.028).

(CAS RNs: 36504-93-5, base; 36504-94-6, cloridrato)

FM: C₂₅-H₃₁-N-O

DD: 5 a 20mg (67)

É o principal representante de uma série de potenciais antipsicóticos com estrutura heterocíclica benzocicloheptapirido-isoquinolinol, grupo de derivados que inclui ainda o dexclamol ((-)-2,3,4,4abeta,8,9,13balfa,14-Octaidro-3alfa-isopropil-1H-benzo(6,7)ciclohepta(1,2,3-de)pirido(2,1-a)isoquinolin-3-ol; FM: C₂₄-H₂₉-N-O) e o isobutaclamol ou AY 23396 (5H-Benzo(5,6)ciclohepta(1,2,3-de)pirido(2,1-a)isoquinolin-5-ol, 5-(1,1-dimetiletil)-3b,4,6,7,9,9a,10,15-octaidro-) além de outros compostos (39, 151, 359).

É um potente neuroléptico com propriedades farmacodinâmicas paralelas de bloqueio 5HT₂ e D₁, além do forte bloqueio D₂ (104), com potência e rapidez de ação equivalentes às da flufenazina, porém com maior duração (361). Esta substância dá lugar à isomeria e apenas o *isômero* (+)- demonstra propriedades neurolépticas (38, 49, 283, 360). É considerado também potente inibidor da calmodulina (118).

Quando de sua introdução, ainda na década de 70, foi ensaiada na *Esquizofrenia*, de modo aberto, por *Imaz, Thomas Ban & Heinz Lehmann* (153), além de *Leo Hollister* e colaboradores (145), que confirmaram as propriedades antipsicóticas, com grande propensão aos efeitos extrapiramidais, o que só permitiu o uso, com segurança, de doses diárias até 30mg. Um outro ensaio aberto, na mesma época, foi conduzido com esquizofrênicos graves por *Mielke* e colaboradores com resultados semelhantes (235).

No primeiro ensaio duplo-cego, comparativo com a clorpromazina, *Clark* e colaboradores sugeriram doses máximas ainda menores (até 20mg/d) (67). Em outro estudo duplo-cego conduzido pelo mesmo grupo a seguir, com doses fixas maiores, foram confirmadas as fortes propriedades sedativo-hipnóticas já observadas nos ensaios abertos iniciais, com o registro de insônia de rebote na retirada abrupta da substância (66). Em estudo controlado comparativo com a flufenazina, confirmou a eficácia antipsicótica, mas com maior registro de acatisia e rigidez (256).

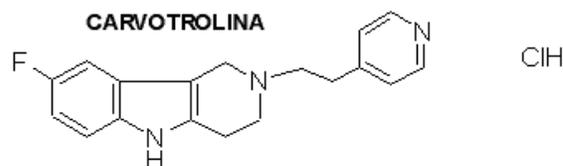
Pela má tolerabilidade motora e neuroendócrina com ação prolongada e fortes efeitos sedativos, acabou não despertando interesse maior para desenvolvimento como medicamento antipsicótico, mas permanece sendo muito utilizado no presente como antagonista dopaminérgico não-seletivo (D₁/D₂) em experimentos laboratoriais (204, 302).

Os direitos de sua patente estão em poder da *Ayerst* norte-americana.

Não disponível comercialmente.

CARVOTROLINA

(CARVOTROLINE)



1H-Pirido(4,3-b)indol, 8-fluoro-2,3,4,5-tetraidro-2-(2-(4-piridinil)etil)- ou: 8-fluoro-2, 3, 3, 5-tetraidro-2-[2-(4-piridinil)etil]-1H-pirido[4, 3-b]indol.HCl ou:

(WY-47791) (WY 47791)

(CAS RN 107266-08-0)

FM: C₁₈-H₁₈-F-N₃

Trata-se de um derivado indólico com antagonismo misto $5Ht_2/D_2$, com propriedades adicionais acentuadas de agonismo serotoninérgico desenvolvido por investigadores norte-americanos da *Wyeth-Ayerst*.

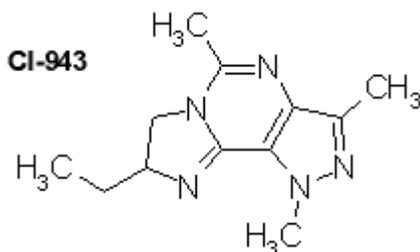
Foi introduzido durante o *Congresso do Colégio Internacional de Neuropsico farmacologia*, de 1992, em Nice, França, como potencial antipsicótico com baixa propensão a efeitos extrapiramidais, iniciando ensaios clínicos Fase II, dois anos após (01, 48).

Todavia, desde então seu desenvolvimento como antipsicótico parece ter sido descontinuado e a única referência posterior é um ensaio laboratorial de 1997, em que a substância é usada como um agonista serotoninérgico $5Ht_2$ (221).

Não disponível comercialmente.

CI-943

(CI 943)



7,8-Diidro-8-etil-1,3,5-trimetil-1H-imidazo(1,2-c)pirazolo(3,4-e)pirimidina ou:

1H-Imidazo(1,2-c)pirazolo(3,4-e)pirimidina, 7,8-diidro-8-etil-1,3,5-trimetil- ou:

1H-Imidazo(1,2-c)pirazolo(3,4-e)pirimidina, 8-etil-7,8-diidro-1,3,5-trimetil- ou:

(CAS RN 89239-35-0)

FM: $C_{12}H_{17}N_5$

DD: 80 a 400mg (estimativa) (281).

É o composto nº 19 de uma série de derivados *imidazo-pirazolopiperidínicos* obtidos e introduzidos como potenciais antipsicóticos com baixo perfil de efeitos motores nos anos finais da década de 80 por *DeWald* e colaboradores, investigadores do *Departamento de Química da Parke-Davis Pharmaceutical Research Division da Warner-Lambert Co.*, de *Ann Arbor, Michigan* (84).

O composto foi apresentado como um antipsicótico sem antagonismo dopaminérgico clássico que, embora reduzisse a atividade motora

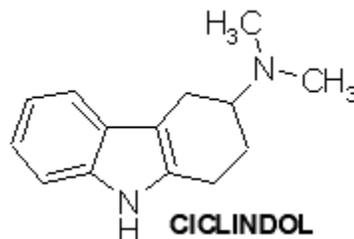
espontânea dos animais e inibisse a hiperinesia induzida pela apomorfina em doses insuficientes para determinar ataxia, não era capaz de inibir, e até mesmo acentuava, a hiperatividade causada pela *d-anfetamina* em roedores. Também não se mostrava capaz de inibir as estereotipias causadas pelos agonistas dopaminérgicos, ao contrário do que fazem os antagonistas D_2 clássicos (139). O *CI-943* não tem o poder de elevar as taxas de prolactina no plasma nem seu uso repetido induz hipersensibilidade dopaminérgica no *striatum*, um fator predictor do risco embutido de *Discinesia Tardia* em um antipsicótico. Este é um padrão farmacodinâmico que o aproximaria da clozapina e o distinguiria do haloperidol (230, 281) e outros neurolépticos. Apesar deste promissor perfil, não consta ter entrado em fase de experimentação clínica, embora tenha suscitado ensaios preliminares farmacocinéticos e de toxicologia animal (140, 176).

Embora o mecanismo de ação do composto permaneça desconhecido, foi aventada uma suposta ação via aumento de taxas de neurotensina em diversas áreas cerebrais, como o *SR-48692* e um efeito também observado com outros antipsicóticos, como o haloperidol, todavia em padrão diferente. Por esta razão, permanece suscitando algum interesse teórico a se confirmar o novo mecanismo de ação antipsicótica (188, 195).

Não disponível comercialmente.

CICLINDOL

(CICLINDOLE, CYCLINDOLE)



3-(Dimetilamino)-1,2,3,4-tetraidrocarbazol ou: 1H-Carbazol-3-amina, 2,3,4,9-tetraidro-N,N-dimetil- ou:

2,3,4,9-Tetraidro-N,N-dimetil-1H-carbazol-3-amina ou:

(WIN-27147-2) (Win 27147-2).

(CAS RN 32211-97-5)

FM: $C_{14}H_{18}N_2$

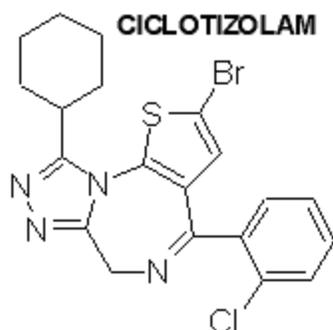
DD: 200 a 300mg (como antidepressivo) (208).

Está classificado no banco de dados *ChemidPlus* como agente antipsicótico e antidepressivo tricíclico (58). De fato, é um composto que foi inicialmente estudado na depressão embora mais recentemente tenha sido também constatadas propriedades neurolépticas, como aliás também foram registradas com a amoxapina, por exemplo. Mostra adicionalmente propriedades sedativas e anticolinérgicas (21, 89, 208, 336, 372).

Seus direitos pertencem à *Winthrop (Ciba-Geigy)* norte-americana.

Não disponível comercialmente.

CICLOTIZOLAM



2-Bromo-4-(o-clorofenil)-9-ciclohexil-6H-tieno(3,2-f)-s-triazolo(4,3-a)(1,4)diazepina ou:
(*We 973-BS*)
(*CAS RN 58765-21-2*)
FM: C₂₀H₁₈Br-Cl-N₄-S

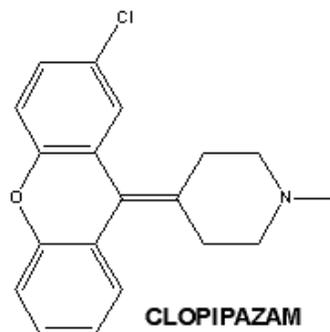
Trata-se de um dos derivados de uma série de compostos benzodiazepínicos de estrutura inédita com dois heterociclos anelados que foram introduzidos nos meados da década de 80, da qual também faz parte o brotizolam, e que foram denominados de heteroazepinas ou hetrazepinas (364).

O ciclotizolam chegou a iniciar ensaios farmacológicos preliminares quando teria revelado efeitos centrais mais intensos do que a maioria dos ansiolíticos, benzodiazepínicos ou não. Confirmou propriedades neurolépticas e efeitos comportamentais característicos nos primatas (152, 257) mas não completou desenvolvimento como medicamento antipsicótico.

Os direitos do composto pertencem à *Boehringer Ingelheim*.

Não disponível comercialmente.

CLOPIPAZAM (CLOPIPAZAN)



4-(2-cloroxanten-9-ilideno)-N-metilpiperidina,
mesilato ou:
(*SKF 69.634*)
(*CAS RN 60085-78-1*)
FM: C₁₉H₁₈Cl-N-O
DD: 5 a 40mg; máximas de 80mg, estimativa
(158)

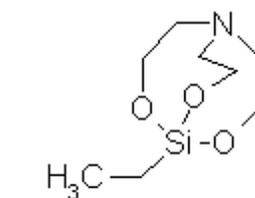
É potencial antipsicótico atípico, cujos direitos estariam em poder da *Ciba-Geigy/SmithKline Beecham*. Foi introduzido no início dos anos 80 como um neuroléptico com poucos efeitos extrapiramidais e lento início de ação (158, 208, 254), contudo não teria ultrapassado a fase de estudos clínicos preliminares.

Mais recentemente voltou a merecer citação de passagem, como um composto com propriedades antipsicóticas reconhecidas, em experimento laboratorial conduzido para identificar os fármacos psicoativos que compartilham das propriedades de bloqueio *GABA_A* da clozapina (326).

Não há informações atuais disponíveis sobre ensaios clínicos.

Não disponível comercialmente.

CLORMETILSILATRANO (CHLOROMETHYLSILATRANE, CLOROMETILSILATRANO)



CLORMETILSILATRANO

1-(Clorometil)-2,8,9-trioxa-5-aza-1-silabicyclo(3.3.3)undecano ou:
1-(Clorometil)silatrano ou:
2,8,9-Trioxa-5-aza-1-silabicyclo(3.3.3)undecano,
1-(clorometil)- ou:
 (CAS RN 42003-39-4)
 FM: C₇-H₁₄-Cl-N-O₃-Si

É um composto desenvolvido a partir dos anos 80 por investigadores russos e de utilização exclusiva nos países do Leste Europeu (114, 179, 384).

Está registrado no *ChemidPlus* como antipsicótico além de agente mutagênico, imunoprotetor, protetor da radiação e antiúlceras (58).

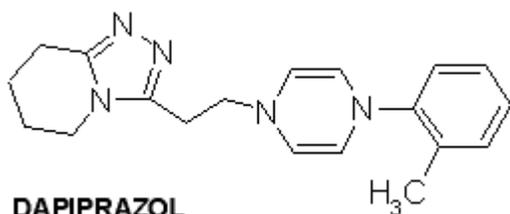
Entretanto, a literatura não registra relatos de ensaios clínicos nas suas potenciais indicações na clínica psiquiátrica.

Mais recentemente parece que vem recebendo atenção em indicações adicionais em ortopedia como agente estimulador da osteogênese (214).

Não disponível comercialmente no Brasil.
No Exterior (Antiga União Soviética):
 MIVAL[®] SILIMIN[®]

DAPIPRAZOL

(DAPIPRAZOLE, DAPIRAZOL)



DAPIPRAZOL

5,6,7,8-Tetraidro-3-(2-(4-(o-tolil)-1-piperazinil)etil)-s-triazolo(4,3-a)piridina ou:
1,2,4-Triazolo(4,3-a)piridina, 5,6,7,8-tetraidro-3-(2-(4-(2-metilfenil)-1-piperazinil)etil)- ou:
 (AF 2139)
 (CAS RN 72822-12-9)
 FM: C₁₉-H₂₇-N₅

Trata-se de uma triazolopiridina que foi introduzida nos anos 80 como um novo potencial antipsicótico (201, 348), mas que acabou aproveitada preferencialmente em outras indicações pelas definidas propriedades de bloqueio *alfa*-adrenérgico (201) especialmente em

oftalmologia como promotor de miose e redutor da pressão intra-ocular (260).

É também definido como um bloqueador da recaptção de noradrenalina e serotonina.

Tem parentesco estrutural e farmacodinâmico com a trazodona, embora seus efeitos antidepressivos sejam menos acentuados (350).

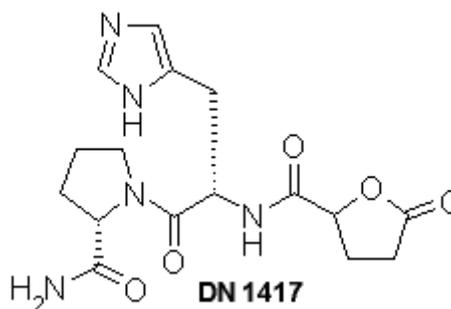
Chegou a ser ensaiada no *Transtorno Esquizo-Afetivo*.

Não disponível comercialmente no Brasil.

No Exterior:

GLAMIDOLO[®] REVERSIL[®] (*Angelini*) (Itália).

DN 1417



N-((Tetraidro-5-oxo-2-furanyl)carbonil)-L-histidil-L-prolinamida ou:
gama-Butirolactona-gama-carbonil-his-pronh2
 ou:
L-Prolinamida, N-((tetraidro-5-oxo-2-furanyl)carbonil)-L-histidil- ou:
 (DN-1417).
 (CAS RN 77026-80-3, base; 77026-81-4, citrato [1:1])
 FM: C₁₆-H₂₁-N₅-O₅

Análogo do hormônio liberador da tireotrofina (*TRH*) introduzido no início dos anos 80 por investigadores japoneses, como um composto com potentes ações no sistema nervoso central (239), potencialmente útil na *Epilepsia Mioclônica* e outras formas de *Epilepsia Refratária* (154).

Sua potência na liberação da tireotrofina mostra-se inferior à do próprio *TRH* (314), mas mostrou-se que libera a dopamina no *striatum* e núcleo *accumbens* (252, 376), assim como inibiria a secreção de prolactina provocada pela administração de domperidona em roedores, de forma semelhante ao *TRH* (263).

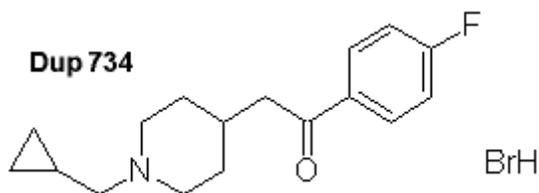
Em experimentos animais paradigmáticos de potenciais ações antidepressivas, foi superado por outro análogo sintético do TRH, o composto MK-771, embora igualando a potência, neste aspecto, a do próprio peptídeo endógeno (262).

Foi também ensaiado na *Esquizofrenia Crônica* (240, 241), demonstrando utilidade, inclusive em sintomas positivos, por via parenteral (242), embora o efeito duradouro de hiperatividade motora observado em animais, pareça vincular-se mais às ações estriatais do que às mesolímbicas ou mesocorticais como inicialmente sugerido (249, 380).

Desde o final da década de 80 a literatura não registra ensaios em psiquiatria, embora ainda figure como agente antipsicótico no banco de dados ChemidPlus (58).

Não disponível comercialmente.

Dup 734



1-(Ciclopropilmetil)-4-(2'-(4''-fluorofenil)-2'-oxoetil)piperidina ou:

Etanona, 2-(1-(ciclopropilmetil)-4-piperidinil)-1-(4-fluorofenil)-, bromidrato ou:

(Dup-734)

(CAS RN 135135-87-4)

FM: C₁₇H₂₂FN O . Br H

Estruturalmente tem parentesco estrutural com as butirofenonas embora não possua a cadeia alifática com três átomos de carbono, característica necessária para um perfeito acoplamento aos receptores dopaminérgicos D₂.

Introduzido no início dos anos 90 por químico-farmacêuticos do Centro de Pesquisas em *Enfermidades do Sistema Nervoso* da empresa norte-americana *Dupont Merck Pharmaceuticals*, com sede em *Wilmington*, Delaware, como um novo potencial antipsicótico com ações predominantemente antisserotoninérgicas (5HT₂), alta afinidade com os receptores opióides sigma (como o composto NE-100) e fraca afinidade pelos D₂, garantindo a ausência de indução de catalepsia experimentalmente nos animais e assim antecipando baixo perfil de efeitos adversos

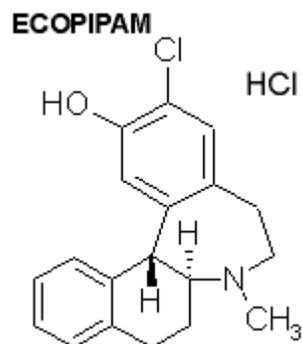
extrapiramidais em seres humanos na clínica (69, 340).

No entanto, pela alta afinidade demonstrada pelos receptores sigma, além das dúvidas crescentes sobre a utilidade como antipsicóticos dos compostos com fracas ou ausentes ações de bloqueio D₂, o Dup 734 passou a despertar o interesse como marcador biológico seletivo para este tipo de receptor em estudos de neuroimagem (246, 363).

A seguir o composto despertaria o interesse dos cardiologistas russos por sua potencial utilidade como medicamento antiarrítmico (202).

Não disponível comercialmente.

ECOPIPAM



5H-Benzo(d)naft(2,1-b)azepin-12-ol, 11-cloro-6,6a,7,8,9,13b-hexaidro-7-metil-, cloridrato, (6aS,13bR)- ou:

5H-Benzo(d)naft(2,1-b)azepin-12-ol, 11-cloro-6,6a,7,8,9,13b-hexaidro-7-metil-, cloridrato, (6aS-trans)- ou:

5H-Benzo(d)naft(2,1-b)azepin-12-ol, 11-cloro-6,6a,7,8,9,13b-hexaidro-7-metil-, trans(-)- ou:
5H-Benzo(d)naft(2,1-b)azepin-12-ol, 11-cloro-6,6a,7,8,9,13b-hexaidro-7-metil-, (6aS,13bR)- ou:
6,7,7a,8,9,13b-Hexaidro-3-cloro-2-hidróxi-N-metil-5H-benzo(d)nafto(2,1b)azepine ou:
(Sch 39166) (Sch-39166).

(CAS RN 190133-94-9, cloridrato)

FM: C₁₉H₂₀Cl-N-O.Cl-H, cloridrato; C₁₉H₂₀Cl-N-O, base).

Trata-se de uma *benzodiazepina* introduzida no final da década de 80 por *Chipkin e cols.* investigadores da *Divisão de Pesquisas* da *Schering-Plough*, em *Bloomfield*, Nova Jersey, como um antagonista D₁ seletivo com potenciais aplicações como antipsicótico atípico (61, 68).

Como ocorreu com outros antagonistas D_1 seletivos, como o *Sch 23390* e tantos outros, seu desenvolvimento como potencial antipsicótico logo daria lugar à exploração como marcador biológico e antagonista D_1 -like (D_1 , D_5) em ensaios laboratoriais (134, 193).

Em 1995, na Suécia, foi ensaiado de modo aberto por 4 semanas em esquizofrênicos agudos por investigadores do *Instituto Karolinska*, de *Estocolmo*, em doses crescentes de 10 a 200mg/d, constatando total falta de eficácia e sendo obrigados a retirar prematuramente do estudo mais da metade dos pacientes (n = 17), não obstante o registro de agitação, acatisia e vômitos em alguns pacientes (166). Em outro ensaio aberto europeu da mesma época conduzido por *DeBeaurepaire e cols.*, usando doses maiores de 50 a 600mg/d em 4 pacientes esquizofrênicos e 2 esquizoafetivos, a decepção foi a mesma, com os esquizofrênicos apresentando deterioração nos escores da *BPRS*, em 3 deles a ponto de impor sua retirada precoce do estudo (80).

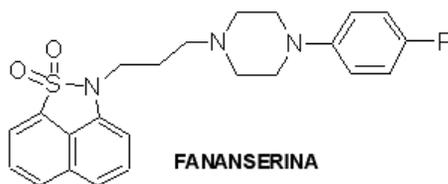
Houve uma tentativa de desenvolver a substância como um potencial agente para o tratamento da dependência de cocaína por investigadores de *Toronto*, Canadá, mas também nesta indicação acabaria não sendo aproveitada (225, 291) porque, ao inibir os efeitos euforizantes da substância, estimula, ao invés de reduzir, seu consumo pelos dependentes (136, 251).

Entretanto, a *Schering* não parece ter desistido ainda de seu aproveitamento tanto nesta quanto em outras indicações (56, 146, 169) como se pode constatar por ensaios recentes em primatas e seres humanos.

Não disponível comercialmente.

FANANSERINA

(FANANSERIN, FANANSERINE, FANENSERIN)



2-(3-(4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil)propil)-2H-naft(1,8-cd)isotiazol 1,1-dióxido ou:
2H-Naft(1,8-cd)isotiazol, 2-(3-(4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil)propil)-, 1,1-dióxido ou:
(RP 62203).
(CAS RN 127625-29-0)

FM: $C_{23}H_{24}F-N_3-O_2-S$
DD: 250 a 500mg (328, 345)

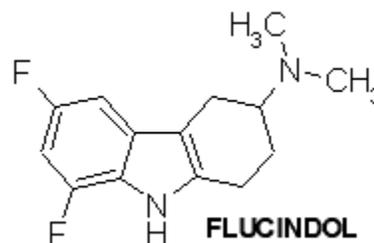
Figura no *ChemidPlus* como agente antipsicótico e antagonista dopaminérgico (58), mas fora introduzido no início dos anos 90 por investigadores do *Centro de Pesquisas de Vitry-Alfortville*, da *Rhone-Poulenc Rorer*, em *Vitry-sur-Seine*, na França como o composto nº 23 de uma série de derivados *naftosultam* (87, 212), com potentes propriedades antisserotoninérgicas $5Ht_2$, com efeitos ansiolíticos (335). No início foi desenvolvido como marcador biológico para este subtipo de receptor em estudos de neuroimagem (*PET*) com radioisótopos (23). Entretanto, mais adiante, com a constatação de potente e seletivo antagonismo dopaminérgico D_2 , característica marcante da clozapina e propriedade farmacodinâmica à qual chegou-se a atribuir efeitos terapêuticos diferenciais ao lado de bloqueio $5Ht_{2A}$, a fananserina passou a despertar grande interesse, à época, como potencial e promissor antipsicótico atípico (142). Todavia a expectativa não se concretizou, com a fananserina mostrando-se indistinguível do placebo no ensaio duplo-cego controlado por placebo envolvendo pacientes esquizofrênicos, publicado com grande repercussão por *Truffinet, Tamminga, Meltzer* e outros investigadores no *American Journal of Psychiatry* de março de 1999 (345).

Desde o final da década, não há registro de ensaios clínicos.

Não disponível comercialmente.

FLUCINDOL

(FLUCINDOLE)



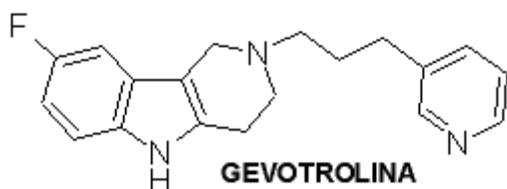
3-(Dimetilamino)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetraidrocarbazol ou:
1H-Carbazol-3-amina, 6,8-difluoro-2,3,4,9-tetraidro-N,N-dimetil- ou:
(NSC 292826) (WIN-35150) (Win 35150).
(CAS RN 40594-09-0)
FM: $C_{14}H_{16}F_2-N_2$

Tetraidrocarbazol da mesma série de compostos do oxarbazol (aproveitado como broncodilatador) e do ciclindol, como análogo difluorado deste último. Como potencial antidepressivo e antipsicótico como ele, mereceu referências na literatura até o final dos anos 80 com ensaios farmacocinéticos, inclusive em seres humanos, quando tiveram o desenvolvimento interrompido por razões não divulgadas (89, 372).

Figura no *ChemidPlus* como agente antipsicótico (58). Os direitos pertencem à *Sanofi Winthrop* norte-americana (208).

Não disponível comercialmente.

GEVOTROLINA (GEVOTROLINE)



1*H*-Pirido(4,3-*b*)indol, 8-fluoro-2,3,4,5-tetraidro-2-(3-(3-piridinil)propil)- ou:
(WY 47384) (WY-47384)
(CAS RNs 107266-06-8, base; 112243-58-0, monoclóridato)
FM: C₁₉-H₂₀-F-N₃

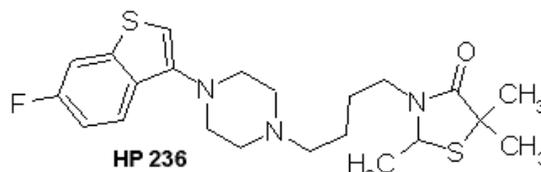
Faz parte do mesmo grupo de derivados indólicos gama-carbolínicos a que pertence a carvotrolina, desenvolvido pela *Wyeth-Ayerst* norte-americana.

A gevotrolina é apresentada como antagonista dos receptores opióides *sigma* e fraco antagonista dopaminérgico *D*₂ com pouca propensão a efeitos motores extrapiramidais e elevações dose-dependentes, apenas, da prolactina no plasma. Foi introduzida no final dos anos 80 e início dos 90, no auge das expectativas em torno do papel terapêutico destes antagonistas na *Esquizofrenia* (116, 124, 220, 321, 347).

Entretanto, como já aconteceu com outros antagonistas opióides *sigma* seletivos, seu desenvolvimento foi descontinuado, não constando ter passado das fases iniciais de ensaios clínicos na *Esquizofrenia* (208).

Não disponível comercialmente.

HP 236



3-(4-(1-(6-Fluorobenzo(*b*)tiofen-3-il)-4-piperazinil)butil)-2,5,5-trimetil-4-tiazolidinona
ou:

3-(4-(4-(6-Fluorobenzo(*b*)tien-3-il)-1-piperazinil)butil)-2,5,5-trimetil-4-tiazolidinona
ou:

4-Tiazolidinona, 3-(4-(4-(6-fluorobenzo(*b*)tien-3-il)-1-piperazinil)butil)-2,5,5-trimetil- ou:
(HP-236) (P 9236) (P-9236)
(CAS RN 131540-59-5)
FM: C₂₂-H₃₀-F-N₃-O-S₂

Trata-se do derivado n° 54 de uma série de piperazinil-butil-4-tiazolidinonas obtidas na década de 90 por investigadores do *Departamento de Pesquisas Químicas* da *Hoechst-Roussel Pharmaceuticals*, com sede em *Somerville*, Nova Jersey (147).

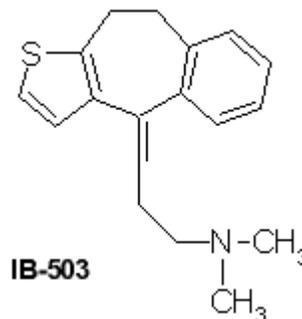
O composto n° 54 ou *HP 236* foi formalmente apresentado como um novo potencial antipsicótico atípico com utilidade na esquizofrenia, que demonstrava afinidade com receptores dopaminérgicos subtipo *D*₂ e serotoninérgicos dos subtipos *5Ht*₂ e *5Ht*_{1A}, que logo iniciaria desenvolvimento na apresentação maleato (148).

A publicação mais recente remonta ao ano de 1996 com ensaios farmacocinéticos preliminares *in vitro* e *in vivo* em roedores. Já figura no *ChemidPlus* como agente antipsicótico e antagonista serotoninérgico (58).

Não disponível comercialmente.

Em desenvolvimento.

IB-503



3-(9,10-Diidro-4H-benzo(4,5)ciclohepta(1,2-b)tien-4-ilidene)-N,N-dimetil-1-propanamina ou: 4-(3-Dimetilaminopropilideno)-9,10-diidro-4H-benzo(4,5)ciclohepta(1,2-B)tiofeno [Alemanha]

ou:

4-(3-Dimetilaminopropilideno)-9,10-diidro-4H-benzo(4,5)ciclohepta(1,2-b)tiofeno ou:

1-Propanamina, 3-(9,10-diidro-4H-benzo(4,5)ciclohepta(1,2-b)tien-4-ilideno)-N,N-dimetil- ou:

3-(9,10-Diidro-4H-benzo(4,5)ciclohepta(1,2-b)tien-4-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina ou:

4H-Benzo(4,5)ciclohepta(1,2-b)tiofeno, 9,10-diidro-4-(3-(dimetilamino)propilideno)- ou:

9, 10-diidro-N, N-dimetil-4H-benzo[4, 5]ciclohepta[1, 2- b]tiofene-^{4, r}-propilamina ou:

(IB 503) (NPL 82).

(CAS RN 14942-31-5)

FM: C₁₇-H₂₁-N-S

DD: 100 a 400mg (208).

Pode ser considerada uma benzo-heteroepina (tienobenzepina) cujo anel tricíclico central mostra parentesco estrutural com o das tienobenzodiazepinas (olanzapina, flumezapina). Entretanto, foi originalmente desenvolvida nos mesmos centros da antiga *União Soviética* que obtiveram a numerosa série de compostos dibenzotiepínicos.

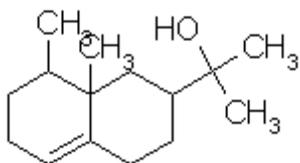
Foi introduzido como potencial antipsicótico, mas com propriedades tranqüilizantes e antidepressivas simultâneas que o situavam entre a amitriptilina e o clorprotixeno. Como este último, também forma isomeria *cis/trans*. Foi ensaiado no *Transtorno Bipolar*, especialmente na indicação *Mania Aguda* (26, 234).

O desenvolvimento foi interrompido por razões não divulgadas, mas os direitos permanecem em poder da *Novartis (Sandoz)* da República Checa (208).

Não disponível comercialmente.

JINKO-HEREMOL

(JINKOHEREMOL)



JINKOHEREMOL

1,2,3,4,6,7,8,8a-Octaidro-alfa,alfa,8,8a-tetrametilnagtaleno-2-metanol.

(CAS RN 94201-17-9)

FM: C₁₅-H₂₆-O

É está classificado no *ChemidPlus* como agente antipsicótico (58).

É uma substância natural de origem vegetal (classificado com um *alcalóide sesquiterpenóide*) que ao lado do agarospirol, da deidrocostus-lactona, da costunolida e do *alfa* e *beta*-santolol, constitui um dos seis princípios ativos da resina oleosa da *Aquilaria malaccensis Benth* (*Agarwood* ou *Jinkoh* em japonês).

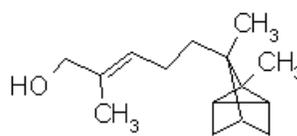
A grande árvore (18 a 50m de altura com troncos cujo diâmetro pode alcançar 2,5m) é uma planta nativa da Indonésia, Malásia, Índia, Tailândia, Vietnam, Laos e outros países asiáticos. Sua resina tornou-se muito utilizada por suas reconhecidas propriedades sedativas e antitérmicas, com emprego em rituais de cura da secular medicina oriental, mas também em cerimônias budistas, induístas e muçulmanas sob a forma de incensos, beberagens e perfumes.

Testados em laboratório, os alcalóides mostram-se capazes de inibir as estereotipias e a hipermotilidade determinadas pelos agonistas dopaminérgicos (metanfetamina, apomorfina), num padrão característico dos neurolépticos (265). Apesar do jinkoheremol figurar como potencial antipsicótico no banco de dados *ChemidPlus* e ser



Aquilaria malaccensis

mais citado na literatura, de todos eles, o *alfa*-santolol foi o que se mostrou o antagonista dopaminérgico mais potente. Estes alcalóides confirmam propriedades antidopaminérgicas e antisserotoninérgicas centrais (*D*₂ e *5Ht*₂) em



ALFA-SANTOLOL

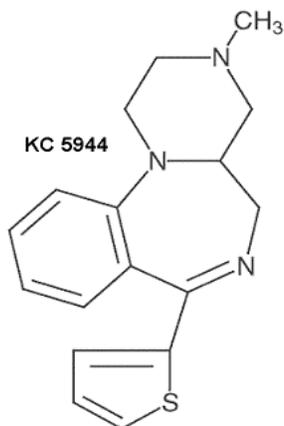
roedores, aproximando-se bastante, na intensidade, dos efeitos da clorpromazina, conforme

constatado pelos pesquisadores do *Instituto de Medicina Oriental em Hyogo*, Japão (266). O *alfa-santolol* que tem propriedades irritantes da pele, está presente também na resina oleosa do sândalo (*Santalum album*). Este alcalóide inibiu a replicação do *herpes simplex (HSV-1)* em experimentos laboratoriais, prenunciando também potencial utilidade como antiviral (19).

Desde o ano de 2000 não têm surgido novas notícias de desenvolvimento do *jinko-heremol* ou do *alfa-santolol* como antipsicóticos como foi cogitado.

Não disponível comercialmente. Disponível como produto fitoterápico (Japão e outros países asiáticos).

KC-5944



1, 2, 3, 4, 4a, 5-Hexaidro-3-metil-7(2-tienil)pirazino[1, 2-a][1, 4] benzodiazepina

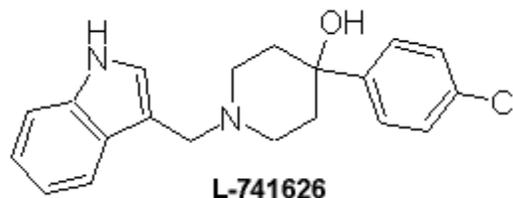
É um composto tricíclico benzodiazepínico com propriedades neurolépticas, cuja patente pertence à *Kali-Chemie* da Alemanha e que foi introduzido em meados dos anos 80 como o primeiro de uma nova classe de antipsicóticos (296). Entretanto, até hoje não houve referências na literatura médica especializada a ensaios clínicos ou laboratoriais, nem dispõe de registro no *ChemidPlus* (58).

Tem parentesco estrutural com a *clozapina* e outras dibenzodiazepinas, mas aqui um dos benzenos foi substituído por um grupo *piperazino*.

Segundo o registro do *Instituto Lundbeck*, em altas doses exerceria efeitos comportamentais anti-agressividade (208).

Não disponível comercialmente.

L-741,626



3-(4-(4-Clorofenil-4-hidroxipiperidino)metil)indol
ou:

4-(4-Clorofenil)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-4-piperidinol ou:

4-Piperidinol, 4-(4-clorofenil)-1-(1H-indol-3-ilmetil)- ou:

(L-741626) (L 741,626)

(CAS RN 81226-60-0)

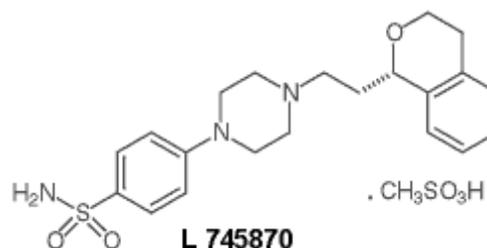
FM: C₂₀H₂₁ClN₂O

Está classificado no *ChemidPlus* como antagonista dopaminérgico (58). Foi mencionado no final dos anos 90 por pesquisadores dos laboratórios da *Merck Sharp & Dohme* como um antagonista *D₂* seletivo, ao lado de outros compostos da série sem a mesma especificidade para este subtipo de receptor dopaminérgico *D₂-like* (276).

Tem merecido citações na literatura como agente antidopaminérgico central seletivo em estudos farmacológicos e fisiológicos. Não consta ter sido cogitado ainda seu desenvolvimento como antipsicótico (46, 236, 237, 271, 315).

Não disponível comercialmente.

L-745,870



3-[[4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)metil]-1H-pirrolo[2, 3-b]piridina.

FM: C₂₁H₂₆N₃S₁O₃

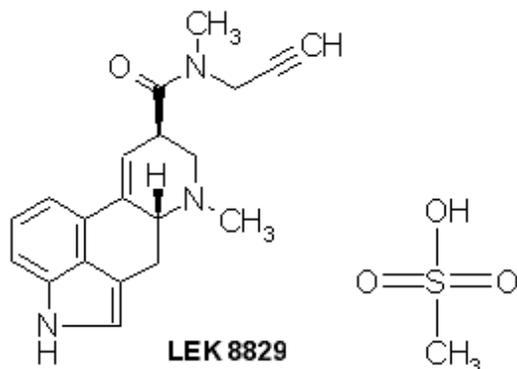
Figura como um potencial antipsicótico atípico com menor tendência a efeitos extrapiramidais (36, 276). É porém, um antagonista D_4 seletivo segundo o banco de dados do *Instituto Lundbeck* (208).

Teria iniciado ensaios clínicos no decorrer de 1996 mas desde então não surgiram publicações na literatura especializada, exceto menções a seu aproveitamento como antagonista seletivo e marcador biológico dos receptores dopaminérgicos centrais do subtipo D_4 (112, 150, 167, 183, 184, 313, 356).

Os direitos deste composto pertencem à *Merck* por cujos investigadores foi inicialmente introduzido no final da década de 90, juntamente com outros análogos da série (*L 745829*, *L 750667*), como um novo atípico com potencial utilidade na esquizofrenia, mas que também não alcançariam pleno desenvolvimento (37, 178, 272).

Não disponível comercialmente.

LEK 8829



9,10-Dideidro-*N*-metil-*N*-(2-propinil)-6-metil-8beta-aminometilergolina ou:

Ergolina-8-carboxamida, 9,10-dideidro-*N*,6-dimetil-*N*-2-propinil-, (8beta)-, monometanosulfonato ou:

(*Lek-8829*)

(*CAS RN 145204-78-0*)

FM: C₂₀-H₂₁-N₃-O₃-S

É um derivado ergolínico de uma série introduzida no início da década de 90 como potenciais antipsicóticos por investigadores do *Departamento de Farmacologia* da *LEK Pharmaceutical & Chemical*, de *Ljubljana*, Eslovênia.

Mostra alta afinidade pelos receptores D_2 , $5HT_2$ e $5HT_{1A}$, mas com menor afinidade pelos

receptores D_1 -like nos quais comportar-se, em nível estriatal, como agonista, assim antecipando potencial utilidade na *Doença de Parkinson*.

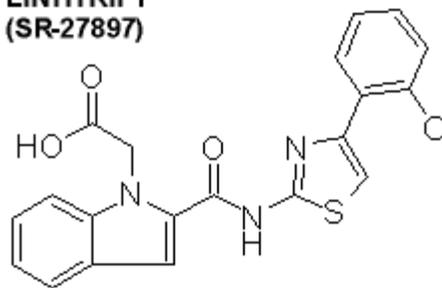
O *RMI 8829* teria apresentado um valor para a razão $D_2/5HT_{2A}$ (1.1) que o aproxima da clozapina, enquanto o *RMI 8841* (*Ergolina-8-carboxamida*, 2-bromo-9,10-dideidro-*N*,6-dimetil-*N*-2-propinil-, (8beta)-, monometanosulfonato) da mesma série teria se mostrado, neste aspecto, mais próximo dos antipsicóticos típicos, como o haloperidol. Além disso o derivado 8829 teria mostrado maior seletividade mesolímbica com menor tendência a ocasionar hipotensão e efeitos atropínicos (177, 325, 385, 386).

Não há notícias de iniciativas recentes em seu desenvolvimento.

Não disponível comercialmente.

LINTITRIPT

LINTITRIPT
(SR-27897)



Ácido acético, 1-((2-(4-(2-Clorofenil)tiazol-2-il)aminocarbonil)indolil) ou:
1H-Indol-1-ácido acético, 2-(((4-(2-clorofenil)-2-tiazolil)amino)carbonil)- ou:
(*SR 27897*) (*SR-27897B*).
(*CAS RN 136381-85-6*)
FM: C₂₀-H₁₄-Cl-N₃-O₃-S

Composto originalmente obtido por investigadores da *Departamento de Pesquisas Exploratórias da Sanofi Recherche*, de *Toulouse*, França e introduzido no início dos anos 90 (128). Estruturalmente, como se constata, é um derivado indólico.

Farmacodinamicamente trata-se de um antagonista não-peptídeo, potente e seletivo, dos receptores de *citocinina A* (CCK_A), com ações centrais e efeitos neurocomportamentais, mostrando-se capaz de modular seletivamente a atividade dos neurônios *A10* da via dopaminérgica mesolímbica (25, 277, 299). No entanto, mostrou-se capaz de acentuar as estereotípias

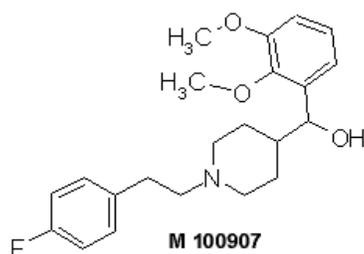
induzidas pela apomorfina e pela anfetamina nos animais de experimentação, como recentemente foi constatado pelos investigadores brasileiros Tieppo e colaboradores do *Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo* (344).

Foi sugerido como marcador biológico dos receptores acima mencionados para estudos de neuroimagem (382). Não há, porém, menções mais recentes a seu possível aproveitamento como antipsicótico.

Não disponível comercialmente.

M-100907

(Mdl 100907, Mdl 100,907)



alfa-(2,3-Dimetóxi-fenil)-1-(2-(4-fluorofeniletíl))-4-piperidino metanol ou:

4-Piperidinometanol, *alfa*-(2,3-dimetóxi-fenil)-1-(2-(4-fluorofenil)etil)-, (+)- ou:

(CAS RN 139290-65-6).

FM: C₂₂-H₂₈-F-N-O₃

DD: 20mg (339).

Foi introduzido durante os anos 90 como um potencial antipsicótico atípico por Schmidt, Sorensen e demais colaboradores do *Marion Merrel Dow Research Institute*, de Cincinnati, Ohio, embora seja um antagonista 5HT_{2A} muito seletivo. Na época ainda se tendia a atribuir grande importância ao bloqueio serotoninérgico na redução do extrapiramidalismo e efeitos neuroendócrinos vinculados ao bloqueio dopaminérgico estriatal e tubero-infundibular clássico dos neurolépticos (303, 323).

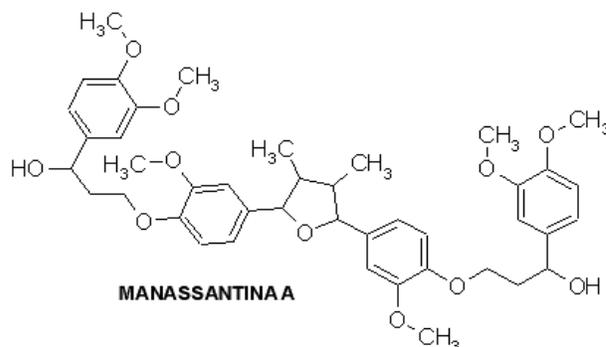
A partir de 1996 a *Hoechst Marion Roussel* resolveu iniciar seu desenvolvimento clínico como potencial antipsicótico, a despeito de seu perfil farmacodinâmico (168). Contudo, a última referência da literatura, de 2000, diz respeito a estudo de neuroimagem para avaliação das taxas de ocupação dos receptores nos pacientes esquizofrênicos, com vistas à definição

de margens de doses terapêuticas a serem adotadas em ensaios clínicos preliminares (339). Desde então, não se teve mais notícias destes ensaios.

Não disponível comercialmente.

MANASSANTINA A

(MANASSANTIN A, MNS)



Benzenometanol, alfa, alfa'-((tetraidro-3,4-dimetil-2,5-furandiil)bis((2-metóxi-4,1-fenileno)oxietilideno))bis(3,4-dimetóxi-

(CAS RN 88497-87-4)

FM: C₄₂-H₅₂-O₁₁

É substância de origem natural extraída da planta aquática *Saururus cernuus*, comum em áreas pantanosas como no Everglades, que segundo investigadores da *Faculdade de Farmácia da Universidade da Flórida* se comporta como um potencial neuroléptico com características de atipicidade, como já se constatou com outros alcalóides, como reserpina

ou jinko-heremol (286, 287).

É bem absorvida por via oral e não mostra efeitos anticolinérgicos ou antiadrenérgicos.

A manassantina A inibe a atividade espontânea e a hiperatividade e estereotípi-



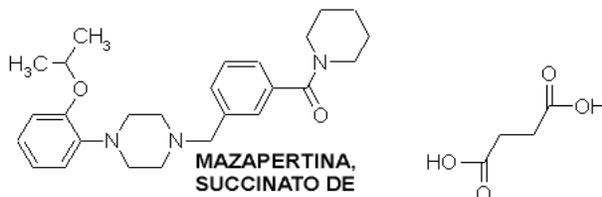
Saururus cernuus

induzidas pela administração de anfetamina à roedores, mas sem induzir catalepsia ou ptose em doses não tóxicas, equivalentes às do haloperidol, além de produzir hipotermia em forma dose-dependente (285).

Não disponível comercialmente.

MAZAPERTINA

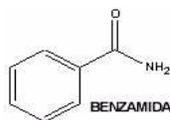
(MAZAPERTINE)



1-(alfa-(4-(o-Isopropóxi)fenil)-1-piperazinil)-m-toluil)piperidino succinato (1:1) ou:
 Ácido butanodióico, composto c/ 1-(3-((4-(2-(1-metiletóxi)fenil)-1-piperazinil)metil)benzoyl)piperidino (1:1) ou:
 Piperidina, 1-(3-((4-(2-(1-metiletóxi)fenil)-1-piperazinil)metil)benzoyl)-, butanedioato (1:1) ou:
 1-[3-[[4-[2-(1-metiletóxi)fenil]-1-piperazinil]metil]benzoyl]piperidina ou:
 (RWJ 37796).
 (CAS RN 134208-18-7, succinato)
 FM: C₂₆-H₃₅-N₃-O₂.C₄-H₆-O₄
 DD: 10 a 40mg (153)
 131).

Trata-se de um novo potencial antipsicótico obtido por investigadores do *R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute* da *Johnson & Johnson*, em *Spring House*, na *Pennsylvania*, ainda na primeira metade da década de 90 (289).

A mazapertina (composto n° 6) foi descoberta como um dos quatro compostos promissores (n°s 6, 14, 31 e 67) como potenciais antipsicóticos, de uma extensa série de derivados aril-



piperazínicos obtidos a partir de variações estruturais de benzamidas amino-etil, subgrupo das benzamidas ao qual pertencem a metoclopramida e a tiaprida (289).

A substância foi introduzida como um antagonista serotonino/dopaminérgico (*D₂/5Ht_{1A}*) com grande afinidade pelos receptores *D₂*, *D₃*, *5Ht_{1A}* e *alfa_{1A}*-adrenérgicos (42, 171, 208, 223).

Em estudo de neuroimagem com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (*SPECT*) e voluntários sadios, determinou elevação apenas transitória e moderada da prolactina, com a taxa de ocupação dos receptores estriatais situando-se em $57 \pm 5\%$ (309). Em roedores, verificou-se ser a mazapertina incapaz de determinar hipersensibilidade (“*up-regulation*”) dos receptores *D₂* no *striatum*, como se constata na administração do haloperidol (312) e outros antipsicóticos típicos.

Sua farmacocinética nos cães revelou uma excreção predominante fecal (62% vs 26.9% na urina em 7 dias) com extenso e complexo metabolismo hepático com a formação de mais 14 metabólitos respondendo por 60% ou mais das concentrações plasmáticas. Menos de 4% da dose administrada são excretados em forma não-modificada (ou menos de 21% das concentrações plasmáticas). Pelo menos 7 vias metabólicas foram identificadas para a mazapertina:

- 1) fenil-hidroxilação;
- 2) piperidil-oxidação;
- 3) O-desalquilação;
- 4) N-desfenilação;
- 5) N-desbenzilação oxidativa;
- 6) despiperidilação e
- 7) conjugação.

Os principais metabólitos foram:

- 1) 4-OH-piperidil-;
- 2) OH-fenil-OH-piperidil;
- 3) carbóxi-benzoyl-piperidino- e
- 4) despiperidil-mazapertina;

formados respectivamente pelas vias metabólicas 1, 2, 5 e 6 (377).

Mas o fator mais limitante ao pleno aproveitamento como antipsicótico remete à sua potência de bloqueio *alfa₁*-adrenérgico, propriedade que, como se sabe, é frequentemente responsabilizada por hipotensão ortostática, síncope ou sedação, particularmente nas fases iniciais e/ou nos indivíduos propensos como hipotensos constitucionais, idosos e os virgens de tratamento com antipsicóticos.

Entretanto, tais temores não foram inteiramente confirmados. Em estudo Fase II, duplo-cego, controlado, conduzido por investigadores da empresa de pesquisas farmacêuticas *Clin-Pharma Research AG*, com sede em *Birsfelden* na Suíça, 13 voluntários sadios do sexo masculino foram alocados em um de 3 grupos, durante 7 dias de tratamento com mazapertina:

- 1° doses crescentes de 5 a 50mg;
- 2° doses crescentes de 10 a 30mg;

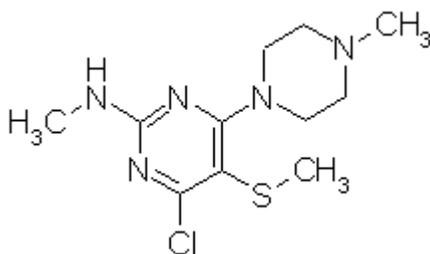
3°) doses fixas de 40mg ou placebo. Foram avaliados efeitos extrapiramidais e rendimento cognitivo além da pressão arterial, frequência e hemodinâmicas cardíacas, além de parâmetros laboratoriais. Foi constatada boa tolerabilidade cardiovascular e hemodinâmica com rápido desenvolvimento de tolerância aos efeitos alfadrenérgicos. Não se constatou evidências de deterioração no rendimento neurocognitivo, a elevação da prolactina no plasma foi pequena e a meia-vida de eliminação situou-se entre 5 a 10h. Leves efeitos motores extrapiramidais (estatisticamente não significativos) foram observados somente nas faixas superiores de dose. Os autores concluem pela segurança do produto, mas sugerem esquema posológico gradual ao iniciar o tratamento (171).

Não há notícias de seu licenciamento ou início de comercialização e o interesse no seu desenvolvimento parece ter-se arrefecido no final dos anos 90, com a chegada de novos atípicos de segunda geração com melhor tolerabilidade. Há notícias do possível aproveitamento de um análogo arilpiperidínico da mirtazapina, o composto *RWJ-46344* pela *Johnson & Johnson*, mas ainda sem maiores detalhes técnicos (375, 376).

Não disponível comercialmente. Em desenvolvimento.

MENZILAMINA

(MEZILAMINE)



4-Cloro-2-metilamino-5-metiltio-6-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina ou:

4-Cloro-N-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-5-(metiltio)-2-pirimidinamina ou:

2-Piridinamina, 4-cloro-N-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-5-(metiltio)- ou:

4-Cloro-2-(metilamino)-6-(4-metil-1-piperazinil)-5-(metiltio)pirimidina ou:

Pirimidina, 4-cloro-2-(metilamino)-5-(metiltio)-6-(4-metil-1-piperazinil)- ou:

FM: $C_{11}H_{18}ClN_5S$
(CAS RN 50335-55-2, base; 74039-21-7, cloridrato)

Está classificado no banco de dados *ChemidPlus* como agente antidopaminérgico, antipsicótico e antiemético (58).

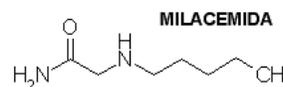
Foi introduzido já no final da década de 70 como um novo antipsicótico com baixo perfil de efeitos extrapiramidais (349) e com propriedades agonistas *alfa*-adrenérgicas adicionais (187).

Embora em menor intensidade que o haloperidol, comprovou-se a provocação de discinesias em primatas, aliás, como vários outros agentes “anti-discinéticos” (253).

Não disponível comercialmente.

MILACEMIDA

(MILACEMID, MILACEMIDE)



2-(Pentilamino)Acetamida ou:

2-N-pentilaminoacetamida ou:

Acetamida, 2-(pentilamino)- ou:

(CP 1552 S).

(CAS RN 76990-56-2)

FM: $C_7H_{16}N_2O$

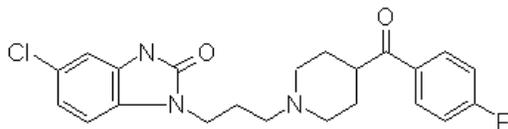
É uma amina secundária que, atravessando com facilidade a barreira hematoencefálica, é rapidamente transformada em glicinamida e glicina no cérebro por ação da *MAO B* (160). É considerado, portanto, um precursor da glicina (“*glycine pro-drug*”). A glicina, um aminoácido não-essencial, potencializa os receptores glutamatérgicos do subtipo *NMDA*. A fenciclidina (*PCP*), por exemplo, é um alucinógeno que atua como antagonista nestes receptores.

A milacemida já foi ensaiada na *Esquizofrenia*, mas apenas de modo aberto e visando a sintomatologia negativa e neurocognitiva dos pacientes crônicos (135, 292, 293, 305). Está relacionada no banco de dados *ChemidPlus* (58) apenas como um agente anticonvulsivante e inibidor da *MAO B* (161).

Não disponível comercialmente.

MILEMPERONA

(MILENPERON, MILENPERONE)



MILEMPERONA

5-Cloro-1-(3-(4-(*p*-fluorobenzoil)piperidino)propil)-2-benzimidazolinona ou:

2*H*-Benzimidazol-2-ona, 5-cloro-1-(3-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)propil)-1,3-diidro-ou:

(R 34009) (R 34,009) (R 34.009)

(CAS RN 59831-64-0)

FM: C₂₂-H₂₃-Cl-F-N₃-O₂

DD: 10 a 20mg (como coadjuvante) (82); 5 a 30mg (como coadjuvante) (208).

Estruturalmente pode ser classificada entre as 2-benzimidazolinonas, um grupo químico que também poderia abarcar o bemperidol, droperidol, pimozida, oxiperomida (R 4714), halopemida (R 34301), neflumozida e axamozida, entre outras substâncias, e particularmente próxima da última (v. no início deste capítulo).

Como alguns deles, não possui o radical *p*-fluorbutirofenona, mas faz parte da série B de compostos de Janssen e equipe, obtidos em continuação às butirofenonas e às difenilbutilpiperidinas, nas décadas de 70 e 80.

Figura como um potente antagonista dopaminérgico D₂, mas fraco antagonista nos receptores *alfa*₁-adrenérgicos e H₁ histaminérgicos, sem atividade *beta*-adrenolítica ou anti-colinérgica (208).

Embora tendo confirmado propriedades antidopaminérgicas centrais (108, 120), com perfil de neuroléptico não-sedativo, além de figurar como antipsicótico nos registros do *ChemidPlus* (58) e do *Instituto Lundbeck* (208), a milemperona foi ensaiada e introduzida nos anos 80 apenas como um novo psicotrópico potencialmente útil como coadjuvante, em doses baixas a moderadas, para controle dos distúrbios de comportamento em epiléticos e alcóolatrás (113), pacientes psicogeríátricos (82) e nos deficientes mentais (81).

Não disponível comercialmente.

NAFADOTRIDA

(NAFADOTRIDE)



NAFADOTRIDA

N[(*n*-butil-2-pirrolidinil)metil]-1-metóxi-4-ciano naftaleno-2-carboxamida

FM: C₂₁-H₂₇-N₂-O₃

É apresentado no registro do banco de dados do Instituto *Lundbeck* como um antagonista dopaminérgico D₃ seletivo com potencial utilidade na sintomatologia negativa dos esquizofrênicos (208).

Estruturalmente poderia ser considerada uma benzamida 2-pirrolidinil caso o grupamento benzoato estivesse fundido a um segundo benzeno. Mostra de 10 a 20 vezes maior afinidade para os receptores D₃ com relação aos D₂ de acordo com *Labus* e cols. do *Depto de Farmacologia da Universidade Médica da Silésia*, em *Zabrze*, na Polônia, na apresentação feita ao evento europeu *Eleventh Days of Neuro psychopharmacology* (167), realizado em 2002, confirmando as observações iniciais da equipe de *Sokoloff* (300) e outros investigadores (15).

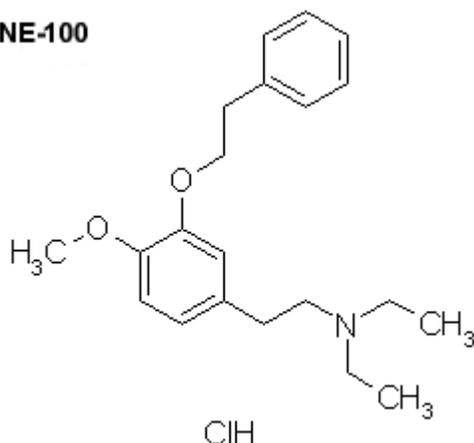
Não há, porém, notícias de seu desenvolvimento clínico como antipsicótico tanto na *Esquizofrenia* quanto em outras condições, com as referências na literatura limitando-se a seu emprego como agente antagonista D₃ seletivo em experimentos laboratoriais (76, 129) embora tenha sido levantada potencial utilidade ansiolítica e no tratamento das farmacodependências e abuso de outras substâncias (186, 290).

Não disponível comercialmente.

INSERM® (*Bioproject*)

NE-100

NE-100



4-Metóxi-3-(2-feniletóxi)-N,N-dipropilbenzenoetanamina, cloridrato ou: N,N-Dipropil-2-(4-metóxi-3-(2-feniletóxi)fenil)etilamina monoclórato ou: Benzenoetanamina, 4-metóxi-3-(2-feniletóxi)-N,N-dipropil-, cloridrato ou: (CAS RN 149409-57-4).
FM: C₂₃-H₃₃-N-O₂-Cl-H

É antagonista *sigma* (IC₅₀ = 4.16 nM) introduzido na década de 90 como potencial antipsicótico atípico por investigadores da *Taisho Pharmaceutical* de *Saitama*, Japão. A substância é o composto 10b de uma série de derivados da apomorfina com baixa afinidade (IC₅₀ > 10,000 nM) pelos receptores *D*₁, *D*₂, *5Ht*_{1A}, *5-Ht*₂ e receptores da fenciclidina ou *PCP* (do inglês “1-(1-Phenylcyclohexyl)piperidine”), sem induzir catalepsia nos animais de experimentação (250, 268).

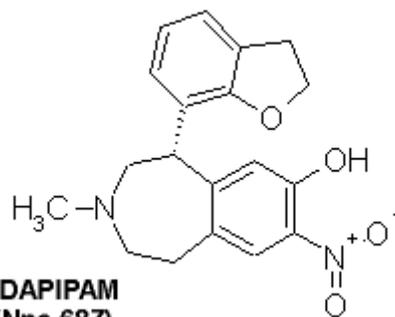
Embora muito se desconheça sobre o papel destes receptores, surgiram expectativas sobre o potencial terapêutico de potentes e seletivos antagonistas *sigma* (*NE-100*; *FH-510* e outros como *MS-355/MS-377*, *remoxiprida*, *BMY 14802*, *panamesina* ou *EMD 57445* e *SL 82.0715*) desde quando se verificara ser esta uma propriedade farmacodinâmica presente em boa parte dos antipsicóticos mais potentes (245, 267).

Entretanto, mais uma vez, tais expectativas parece não terem sido confirmadas e o composto não teria chegado a alcançar desenvolvimento clínico, rareando as referências na literatura a partir do ano 2000.

Não disponível comercialmente.

ODAPIPAM

(ODAPIPAN)

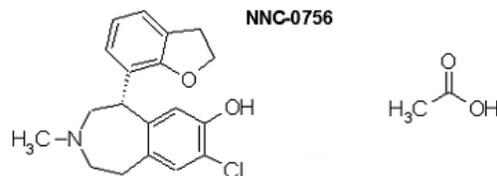


ODAPIPAM
(Nnc 687)

(+)-5-(2,3-Diidrobenzofuran-7-il)-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-ol ou: 8-Nitro-7-hidróxi-3-metil-5-(7-(2,3-diidrobenzofuranil))-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina ou: (Nnc 01-0687) (NNC-687) (No 687) (Nnc 687) (Nnc 0101-0687) (Nnc 01-0687) (CEE-03-310).
(CAS RN 128022-68-4)
FM: C₁₉ H₂₀ N₂ O₄

Figura no banco de dados do *Instituto Lundbeck* (208) como antagonista dopaminérgico, desenvolvido como potencial antipsicótico, ansiolítico e antidepressivo pela *Novo Nordisk*, de *Malov* na Dinamarca, e pela *Bristol Myers-Squibb*. Foi originalmente introduzido como um antagonista *D*₁ seletivo, do mesmo modo aliás que o *Nnc 0756* (63, 258).

Em razão da descoberta da intensa afinidade paralela da clozapina pelos receptores dopaminérgicos *D*₁, especulou-se algum tempo que seu perfil atípico revolucionário poderia estar ligado a esta qualidade farmacodinâmica, propiciando melhor modulação do bloqueio *D*₂ (298). Com isto, despertou-se, por um tempo, interesse no desenvolvimento de bloqueadores *D*₁ seletivos ou *D*₁/*D*₂ balanceados como potenciais atípicos. O odapipam e outros análogos seus como o *NNC-112* e o *NNC-0756* (ou *1H-3-Benzazepin-7-ol, 8-cloro-5-(2,3-diidro-7-*



benzofuranil)-2,3,4,5-tetraidro-3-metil-, (S)-, acetato (sal); FM: C₁₉ H₂₀ Cl N O₂ · C₂ H₄ O₂; CAS 142382-09-0) fazem parte das substâncias então desenvolvidas (10).

As expectativas, porém, nem sempre se confirmariam, freqüentemente por falta de eficácia na sintomatologia positiva ou psicótica aguda da *Esquizofrenia*. Além disso, surgiram evidências de que a clozapina age também, inversamente, como agonista em receptores D_1 corticais anteriores e que a esta qualidade da clozapina estariam ligados seus efeitos sobre a sintomatologia negativa e neurocognitiva dos esquizofrênicos crônicos (02).

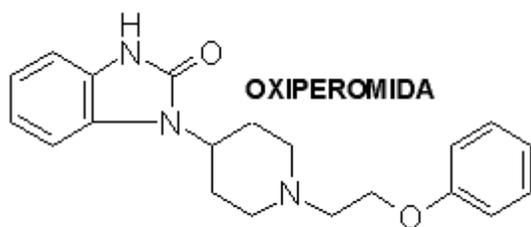
Em meados da década de 90 o odapipam foi submetido a estudos farmacocinéticos em voluntários sadios (320) assim como preliminarmente ensaiado na *Esquizofrenia* (164). Na mesma época, inauguraria utilização também como marcador biológico de receptores D_1 para estudos de neuroimagem com radioisótopos (134, 165).

Mais tarde, no início de 2002 foi noticiado que o composto, denominado agora de *CEE-03-310*, iniciara desenvolvimento como sedativo/hipnótico no tratamento da insônia e do alcoolismo, sob os auspícios da *CeNeS Pharmaceuticals*, que assumira boa parte da linha de derivados da *Novo Nordisk*. Na ocasião, o composto encontrava-se em *Fase II* de pesquisas clínicas, com ensaios controlados por placebo (90).

Não disponível comercialmente.

OXIPEROMIDA

(OXIPEROMIDE, OXYPEROMIDE, PEROMIDE)



2-Benzimidazolinona, 1-(1-(2-fenoxietil)-4-piperidil)- ou:
 2H-Benzimidazol-2-ona, 1,3-dihidro-1-(1-(2-fenoxietil)-4-piperidinil)- ou:
 1-(1-(2-Fenoxietil)-4-piperidil)-2-benzimidazolinona ou:
 (R-4714) (NSC-313681).
 (5322-53-2 CAS RN Number)
 FM: $C_{20}H_{23}N_3O_2$

Introduzido em meados dos anos 70 (18, 71), como um antagonista dopaminérgico com utilidade potencial como medicamento antidisicnético. Faz parte da série B de compostos sintetizados pela equipe de Janssen (Lundbeck). Não há referências na literatura a ensaios clínicos desde 1984 (70) mas continua sendo disponibilizado pela Organon como marcador biológico de receptores dopaminérgicos, colinérgicos muscarínicos, histaminérgicos H_1 e alfadrenérgicos (270).

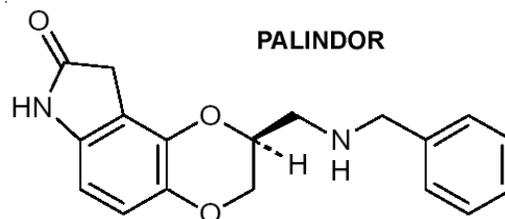
A presença do grupo 2-benzimidalinona o aproxima do bemperidol e droperidol entre as butirofenonas, assim como da pimozida entre as difenilbutilpiperidinas, além de axamozida, halopemida e milemperona (v. *neste mesmo capítulo*). Aparentado estruturalmente também da espiroatrina, um composto obtido na mesma leva de compostos e mais tarde apresentado como um antagonista serotoninérgico $5Ht_{1A}$ seletivo (71, 72, 255).

Reduz as discinesias induzidas pela levodopa sem produzir agravamento do parkinsonismo. Por esta razão foi ensaiada na *Discinesia Tardia*, em estudo duplo-cego controlado com placebo, quando confirmou sua utilidade (53). Até hoje figura ao lado da tiaprida como antagonista dopaminérgico com propriedades “anti-discinéticas”. Entretanto, como demonstraram *Neale e cols.* (253), todas as duas substâncias, quando usadas em doses um pouco maiores (1mg/k de oxiperomida e 30mg/k de tiaprida), provocam discinesias nos primatas (“squirrel monkeys”), indistinguíveis das determinadas pelo haloperidol. Resultados equivalentes aos observados por *Porsolt & Jalfre em 1981* (280) com macacos *Rhesus*, ao contrário do que se observa com clozapina e tioridazina. Também determina hiperprolactinemia.

Não há notícias de desenvolvimento clínico como antipsicótico.

Não disponível comercialmente.

PALINDOR



(2S)-2-[(benzilamino)metil]-2,3,7,9-tetraidro-8H-1,4-dioxino[2,3-e]indol-8-ona.

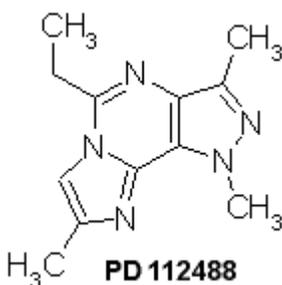
(CAS RN 189681-70-7)

FM: $C_{18}H_{18}N_2O_3$

É um derivado indólico mencionado como novo potencial antipsicótico em recente edição do boletim da *Organização Mundial da Saúde* sobre os compostos recém-introduzidos internacionalmente, *Who Drug Information*, (368), todavia não figura nos bancos de dados especializados nem encontram-se maiores referências na literatura médica.

Não disponível comercialmente.

PD-112488



5-Etil-1,3,8-trimetil-1H-imidazo(1,2-c)pirazolo(3,4-e)pirimidina ou:
1H-Imidazo(1,2-c)pirazolo(3,4-e)pirimidino, 5-
etil-1,3,8-trimetil- ou:
(PD 112488)
(CAS RN 89239-93-0)
FM: $C_{12}H_{15}N_5$

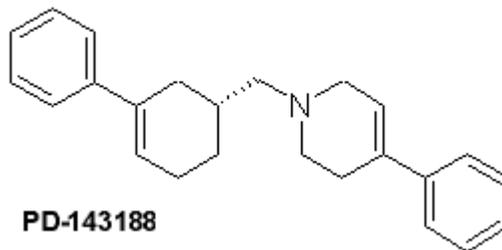
Com algum parentesco estrutural com o sertindol e as 2-imidazolidinonas ao ostentar dois grupos metil-imidazo fundidos lateralmente a um anel central metil-piperidínico.

Trata-se de uma imidazopirazolo-pirimidina obtida por pesquisadores do Instituto de Pesquisas da Parke-Davis, em Mississauga, Ontário, e introduzida no início da década de 90 como um novo potencial antipsicótico, desprovido de ações antidopaminérgicas.

Embora figure no banco de dados *ChemidPlus* (58) como antipsicótico, não constam da literatura novas referências à esta substância e muito menos menções de ensaios clínicos. Teria tido o desenvolvimento interrompido por toxicidade renal (emaciação, hematúria, incontínência urinária e hipertrofia renal), com a constatação de pielite e cistite necrotizantes em roedores durante testes pré-clínicos (210).

Não disponível comercialmente.

PD-143168



1,2,3,6-Tetraidro-4-fenil-1-((3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil)piridina ou:
(R)-1,2,3,6-Tetraidro-4-fenil-1-((3-fenil-3-ciclohexen-1-il)metil)piridina ou:
(CI-1007) (TPPCMP)
(CAS RN 150013-70-0)
FM: $C_{24}H_{27}N$
DD: 5 a 40mg (327).

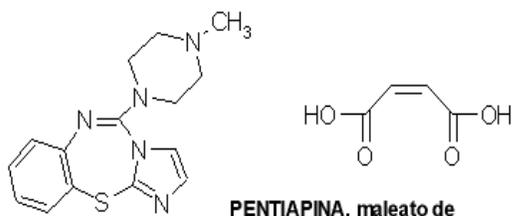
É um agonista parcial dos auto-receptores dopaminérgicos, descoberto nos anos 90 por investigadores do Departamento de Química da Parke-Davis Pharmaceutical Research, divisão da Warner-Lambert Co., em Ann Arbor, Michigan, como o (+)-isômero do composto n° 14, o derivado com maior atividade dopaminérgica entre os componentes de uma nova série de aril-ciclohexenil-alkilpiridinas. A substância dá lugar à isomeria, com seu isômero (+)- mostrando mais atividade intrínseca do que o enantiômero (-)-. O novo composto (R)-(+)-14, codificado como CI-1007 (ou PD-143168), comprovou atividade em testes animais, sendo eficaz por via oral no teste de fuga condicionada em primatas ($ED_{50} = 0.6mg/kg$), revelando-se potencial agente antipsicótico (373, 374).

Desde então passou a sofrer sistemática investigação farmacocinética e farmacodinâmica com vistas à experimentação clínica (95, 96, 97, 98, 229, 294). Entretanto, desde uma última referência na literatura, em artigo de outubro de 1998 (159), não houve notícias de seu desenvolvimento através de novos ensaios clínicos. Em 1998 iniciara os primeiros ensaios clínicos Fase II em pacientes esquizofrênicos, sob a condução dos especialistas da empresa especializada California Clinical Trials, de Beverly Hills. Nestes ensaios, que teriam adotado diferentes faixas de dose (entre 5 a 40mg), os efeitos adversos mais freqüentemente relatados foram hipotensão ortostática e náuseas e/ou vômitos, mas em intensidade leve a moderada e com rápido desenvolvimento de tolerância (327).

Não disponível comercialmente.

PENTIAPINA

(PENTHIAPINE, PENTIAPINE)



Imidazo(2,1-b)(1,3,5)benzotiadiazepina, 5-(4-metil-1-piperazinil)-, (Z)-2-butenodioato(1:1) ou: 5-(4-Metil-1-piperazinil)imidazo(2,1-b)(1,3,5)benzotiadiazepino maleato (1:1) ou: (CGS-10746B) (Cgs 10746B). (CAS RN 81382-52-7) FM: C₁₅-H₁₇-N₅-S.C₄-H₄-O₄

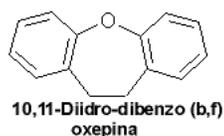
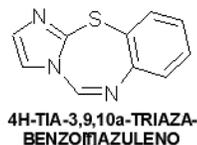
Do mesmo modo que a traboxopina ou EGYT-2509, é um composto benzo-heteroepínico remanescente (benzotiadiazepínico), aqui com um grupo central 4*H*-tia-3,9,10*a*-triazabenzofazuleno. Figura no banco de dados ChemidPlus como agente antipsicótico (58).

Foi introduzido na década de 80 por investigadores do Departamento de Pesquisas da Ciba-Geigy norte-americana como um potencial atípico com efeito inibidor da liberação de dopamina, embora sem bloqueio *D*₂ nem efeitos sobre o metabolismo do neurotransmissor (06, 173, 301, 371).

Não há notícias, porém, de experimentação ou desenvolvimento clínico, desde então. A maior parte dos artigos na literatura relata experimentos laboratoriais de neurofisiologia com animais com o composto sendo utilizado como um inibidor da liberação de dopamina (27, 43, 44, 215).

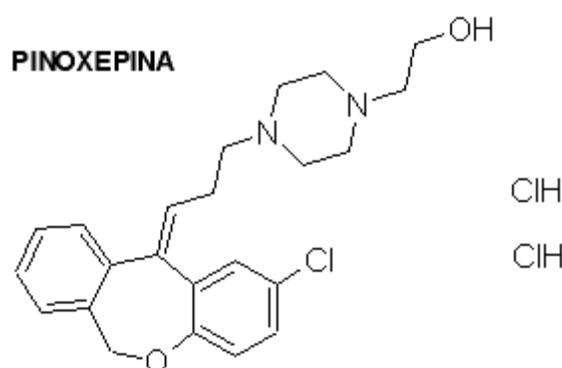
Guarda parentesco estrutural com outros potenciais antipsicóticos derivados benzodiazepínicos sem afinidades com os receptores do mesmo nome e com padrão de efeitos neurolépticos, como o *KC-5944* e o timolotem (*KC-7507*).

Não disponível comercialmente.



PINOXEPINA

(PINOXEPIN, PINOXEPINE)



(Z)-4-(3-(2-Clorodibenz(b,e)oxepin-11-(6H)-ilideno)propil)-1-piperazinoetanol, dicloridrato ou: 1-Piperazinotanol, 4-(3-(2-clorodibenz(b,e)oxepin-11(6H)-ilideno)propil)-, dicloridrato, (Z)- ou: (P 5227) (CAS RN 14008-46-9) FM: C₂₃-H₂₇-Cl-N₂-O₂.2Cl-H DD: 50 a 400mg (máx 900mg) (208)

Trata-se de uma das primeiras benzo-heteroepinas desenvolvidas a partir de derivados iminodibenzílicos, dos quais também seria extraído o grupo dos antidepressivos tricíclicos (dibenzepina, imipramina, amitriptilina, desipramina, clomipramina). Não mostra, porém, o mesmo grupo que caracteriza as dibenzoxepinas (asenapina, cipazoxapina, maroxepina,

metoxepina, etc) pela mudança de posição do oxigênio no cicloheptano central constituindo um grupo 6,11-diidro-dibenzo(b,e)oxepina ao invés do 10,11-diidro-dibenzo(b,f)oxepina que as caracteriza.

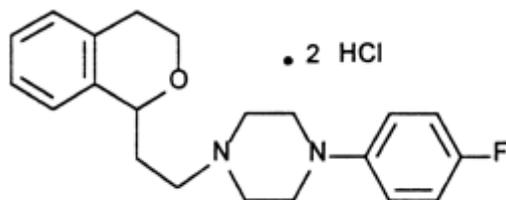
As primeiras benzo-heteroepinas, aqui incluindo a clozapina, foram introduzidas ainda nos anos 60. Dentro do grande grupo, a pinoxepina guarda parentesco estrutural mais estreito com as dibenzoxazepinas (loxapina, amoxapina) e com as dibenzoxepinas (asenapina, cipazoxapina, maroxepina) (126). Apenas o isômero *Z* é farmacologicamente ativo. Hoje, a pinoxepina tem interesse histórico e teórico apenas, mas já chegou a alcançar experimentação clínica como antipsicótico. Mereceu ensaios duplo-cegos, comparativos com a clorpromazina (64) e com a perfenazina em esquizofrênicos

crônicos (143), mas a partir dos anos 70 desaparecem as referências na literatura, tendo sido descontinuado por razões não formalmente esclarecidas.

Os direitos pertencem à Pfizer.

Não disponível comercialmente.

PNU-96415E



PNU-96415E - dicloridrato de,
(±)-1-(4-Fluorofenil)-4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazina dicloridrato ou:
(PNU 96415E)
FM: C₂₁-H₂₅-N₂-F-O.2HCl

Introduzido em 1997 por Tang e colaboradores, investigadores do departamento de Pesquisas do Sistema Nervoso Central da Pharmacia & Upjohn, Inc., em Kalamazoo, no Michigan (desde 2000 incorporada pela Pfizer) como um novo atípico com propriedades semelhantes à clozapina (alta afinidade por D₄ e 5HT_{2A}), embora com menor afinidade pelos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂, e alfa₁-adrenérgicos e com afinidade desprezível por receptores muscarínicos, na comparação com ela (121, 342).

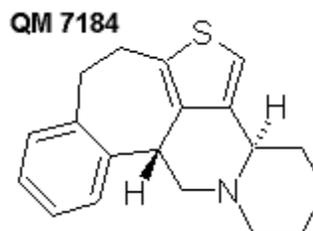
O interesse por seu desenvolvimento sofreu um forte abalo com a demonstração da ineficácia dos antagonistas D₄ seletivos (v. fananserina, neste capítulo).

Desde sua introdução não surgiram notícias de ensaios clínicos ou pré-clínicos empreendidos pela Pfizer.

Ainda não dispõe de registro nos bancos de dados mais conhecidos como o do ChemidPlus, o CNS Forum do Instituto Lundbeck ou o ChemFinder. O Medline (227) registra apenas as duas referências, já citadas.

Não disponível comercialmente.

QM 7184



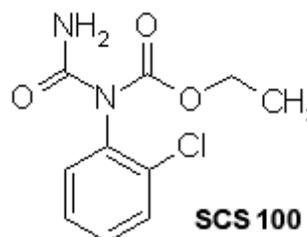
trans-(+)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-Octaidro-1H-6-tia-13a-azabenzof(naft(1,2,3-cd)azuleno ou:
1H-6-Tia-13a-azabenzof(naft(1,2,3-cd)azuleno,
2,3,4,4a,7,8,12b,13-octaidro-, trans-(+)- ou:
(QM-7184)
(CAS RN 76865-42-4)
FM: C₁₉-H₂₁-N-S

Derivado pentacíclico naftazuleno que figura como composto antipsicótico no banco de dados ChemidPlus (58). É estruturalmente o análogo tiofênico da taclamina (AY-22214) um psicotrópico dibenzocicloheptaisoquinolínico obtido na década anterior por investigadores da Ayerst norte-americana (282).

Foi introduzido no início da década de 80 por investigadores espanhóis do Instituto de Química Médica, mantido pelo Conselho Superior de Investigações Científicas (CSIC) de Madrid, como um novo neuroléptico com potência inferior à do haloperidol e butaclamol nos ensaios preliminares com animais, mas com grande afinidade pelos receptores alfa-noradrenérgicos centrais tanto ao nível do striatum quanto do córtex cerebral (13).

Não disponível comercialmente.

SCS 100



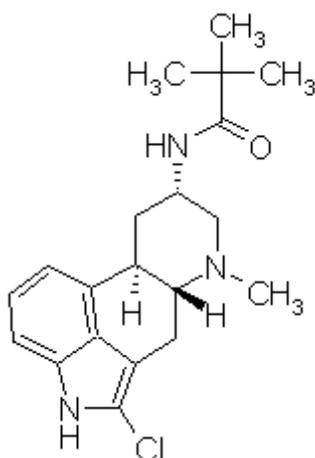
Ester etílico do ácido 2-(2-Clorofenil)alofânico
ou:
Etil 2-(o-clorofenil)alofanato ou:
Ácido alofânico, 2-(o-clorofenil)-, etil éster ou:

Ácido carbâmico, (aminocarbonil)(2-clorofenil)-, etil éster (9CI) ou:
(S.C.S. 100)
(CAS RN 56979-88-5)
FM: C₁₀-H₁₁-Cl-N₂-O₃

Está classificado no *ChemidPlus* como antipsicótico (58), mas não consta do banco de dados do *Instituto Lundbeck* e a única referência do *Medline* é relativa a um ensaio farmacodinâmico conduzido por *Foussard-Blanpin* e cols, farmacologistas franceses, e publicado no ano de 1988 (102).

Não disponível comercialmente.

SDZ HDC-912



N-(2-Cloro-6-metilergolina-8-il)-2,2-dimetilpropanamida ou:
(Sdz 208-912)
(CAS RN 120478-65-1)
FM: C₂₀ H₂₆ Cl N₃ O

Mais de uma década antes do aripiprazol, no ano de 1989, foi introduzido por investigadores do *Instituto de Pesquisas da Sandoz*, em *Berna*, na Suíça como o primeiro potencial antipsicótico que agia como um agonista parcial D₂ (65, 74, 75). Com seu análogo, o composto *SDZ HDC-911* (*N*-[(8, a)-2, 6-dimethylergolin-8-yl]-2, 2-dimetilpropanamide), ambos amino-ergolinas, foram apresentadas como novos potenciais atípicos com marcada afinidade pelos receptores centrais D₂, alfa₂-adrenérgicos e serotoninérgicos 5Ht_{1A} (208).

O desenvolvimento clínico destes compostos foi, no entanto, mais tarde

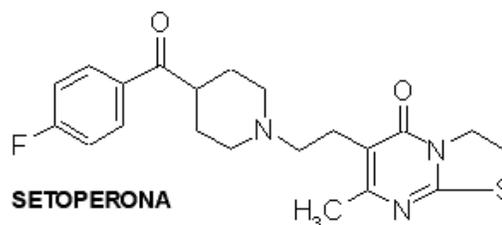
interrompido sem a divulgação das razões técnicas ou comerciais por parte da *Novartis*.

Segundo *Otto Benkert* e cols, este composto, como já ocorreu com vários outros agonistas dopaminérgicos, não confirmou nos ensaios preliminares todas as expectativas, não logrando demonstrar eficácia nos sintomas positivos da *Esquizofrenia* (20).

Não disponível comercialmente.

SETOPERONA

(SETOPERONE)



6-(2-(4-(*p*-Fluorobenzoil)piperidino)etil)-2,3-diidro-7-metil-5H-tiazolo(3,2-a)pirimidin-5-ona ou:

5H-Tiazolo(3,2-a)pirimidin-5-ona, 6-(2-(4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil)etil)-2,3-diidro-7-metil- ou:

(R 52245) (R 52,245).

(CAS RN 86487-64-1)

FM: C₂₁-H₂₄-F-N₃-O₂-S

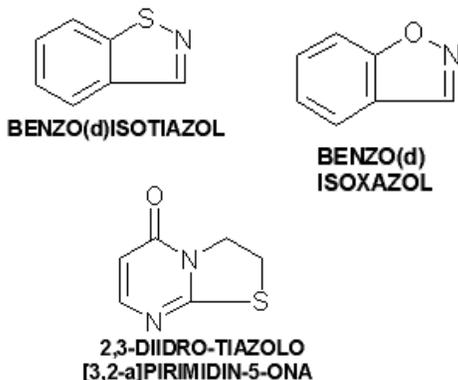
DD: 15 a 120mg (208).

Está classificado no *ChemidPlus* como um antipsicótico, agente antisserotoninérgico e meio de contraste (29, 30, 58, 209, 357).

Forte bloqueador 5Ht₂ e fraco bloqueador D₂, é um dos últimos compostos da série original de *Janssen*. Foi introduzida nos anos 80, como composto *R 52245*, pouco tempo antes, portanto, da risperidona (*R 64766*) e da ocaperidona (*R 79598*). Apesar de não ter alcançado desenvolvimento como antipsicótico, desempenha importante papel como elemento de ligação entre os antipsicóticos típicos butirofenônicos e os atípicos deles desenvolvidos (nos grupos benzisoxazólico e benzisotiazólico), como bloqueadores mistos 5Ht_{2A}/D₂.

Trata-se contudo de uma butirofenona com subestrutura *tiazolopirimidinona*, aparentada aos benzisoxazóis e aos benzisotiazóis. Diferentemente, porém, da iloperidona, ocaperidona, risperidona, perospirona, tiospirona

e ziprasidona, no caso da setoperona o grupo benzisoxazolil/benzisotiazolil dá lugar a um *diidro-tiazolo-pirimidinona*, na extremidade oposta da molécula à que contém o radical *p-fluorbutirofenona*.



Por mostrar-se predominantemente antisserotonérgica, com fracas propriedades antidopaminérgicas, deixamos de incluí-la no capítulo das butirofenonas.

Todavia, a setoperona chegou a mostrar utilidade nos sintomas negativos e afetivos (autismo, disforia), com redução de 50% dos escores da *BPRS* e melhora do extrapiramidalismo no primeiro ensaio aberto que recrutou 40 esquizofrênicos crônicos estabilizados durante 4 semanas com uma de “*wash-out*”, contabilizando 6 abandonos, apenas (55).

Embora seja incluída entre os antipsicóticos atípicos por alguns autores (123, 125), a despeito de seu perfil farmacodinâmico, pode determinar elevações significativas da prolactina plasmática (226). Também foi incluída por *Altar* e colaboradores entre os antipsicóticos (haloperidol, perlapina, clorpromazina, metoclopramida, setoperona) capazes de ocasionar efeitos motores extrapiramidais, e aumentar a liberação e o metabolismo da dopamina no *striatum* em qualquer faixa de dose empregada, ao contrário do que se observa com os atípicos clozapina, flumezapina, fluperlapina e outros (05).

Contudo, do mesmo modo que a ritanserina, um potente antagonista serotoninérgico $5Ht_2$ seletivo, a setoperona causa redução (“*down-regulation*”) no número destes receptores nas áreas corticais de acordo com estudos *ex vivo* (191), curiosamente um comportamento oposto ao que se observa no bloqueio prolongado ou repetido dos receptores dopaminérgicos (bloqueio = proliferação ou “*up-regulation*”) (189, 190).

Por todas estas razões teve seu desenvolvimento preterido pela risperidona, que fora obtida, em seguida, pelo mesmo grupo de pesquisadores (228).

A setoperona permanece com interesse teórico na medida em que, como um bloqueador dopamino/serotoninérgico $D_2/5Ht_{2A}$ que alcança alto valor para a *Razão de Meltzer* pelo predomínio do bloqueio $5Ht_2$, não demonstra pleno perfil atípico na clínica. O antagonismo serotoninérgico paralelo parece capaz de prevenir a catalepsia nos roedores, mas nada garante que este efeito se repete com a mesma intensidade quando se trata de primatas como já questionara com dados o perspicaz *Casey* (50, 51, 297), confirmado que foi pelas evidências reunidas por *Liebman* e colaboradores (194), assim como as constatações de *Matsubara* e colaboradores (222).

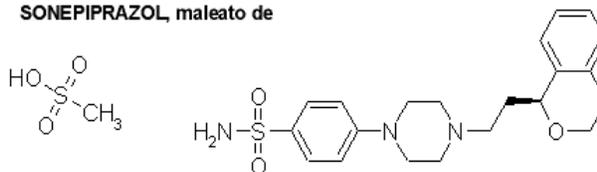
Todas estas observações reunidas têm falado a favor da concepção alternativa de *Seeman* e colaboradores (307) de que o que caracteriza farmacodinamicamente os atípicos, em última análise, seria o caráter frouxo da ligação que estabelecem com os receptores D_2 , expressa em altos valores para suas constantes de dissociação (*K_i*), e não o antagonismo serotoninérgico $5Ht_{2A}$ simultâneo como queriam *Meltzer* e colaboradores (231). Com isto lograram explicar o perfil atípico que antipsicóticos atípicos bloqueadores D_2 -like exclusivos, sem qualquer afinidade serotoninérgica, como as benzamidas amissulprida, remoxiprida e outros atípicos de diferentes grupos químicos, como a amperozida, por exemplo, podem apresentar (308).

Não disponível comercialmente.

SONEPIPRAZOL

(SONEPIPRAZOLE)

SONEPIPRAZOL, maleato de



Benzenosulfonamida, 4-(4-(2-((1S)-3,4-diidro-1H-2-benzopiran-1-il)etil)-1-piperazinil)-, monometanosulfonato ou:
Benzenosulfonamida, 4-(4-(2-(3,4-diidro-1H-2-benzopiran-1-il)etil)-1-piperazinil)-, (S)-, monometanosulfonato ou:
(PNU-101387G) (PNU-101387) (U-101387)

(CAS RN 170858-34-1)

FM: C₂₁-H₂₇-N₃-O₃-S.C-H₄-O₃-S

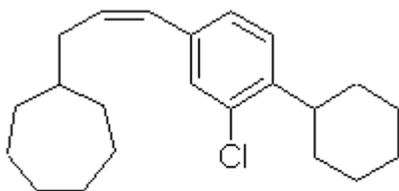
É um derivado *cromenopiridinônico* que se mostrou um potente antagonista dopaminérgico D₄.

Foi introduzido nos anos 90 como o composto U-101387 por investigadores da *Pharmacia & Upjohn*, de *Kalamazoo*, Michigan, ainda durante a onda de entusiasmo criado pela descoberta de propriedades diferenciais da clozapina em termos de bloqueio deste subtipo de receptor D₂-like, presente em quantidades anormalmente altas nos cérebros dos pacientes esquizofrênicos (233, 343). Estes achados, porém, teriam ainda uma significação controversa e a maioria dos antagonistas D₄ seletivos, como a fananserina e o L-745870, não confirmaram estas expectativas quando submetidos a ensaios clínicos controlados.

No final dos anos 90, a *Pfizer* se associaria ao desenvolvimento do composto agora denominado de PNU-101387 ou PNU-101387G (94, 213), mas desde então parece ter sido descontinuado.

Não disponível comercialmente.

SR 31742A



SR-31742A

ClH

(Z)-1-(3-(3-Cloro-4-ciclo-hexilfenil)-2-propenil)hexaidro-1H-azepina, cloridrato ou: *cis*-3-(Hexaidroazepin-1-il)-1-(3-cloro-4-ciclo-hexilfenil)-1-propeno, cloridrato ou: 1H-Azepina, 1-(3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-2-propenil)hexaidro-, cloridrato, (Z)- ou: 1-[3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-2(Z)-propenil]-hexaidroazepina, HCl ou:

(SR-31742A).

(CAS RN 139592-99-7)

FM: C₂₁-H₃₀-Cl-H.Cl-H

Figura no banco de dados *ChemidPlus* como antipsicótico (58).

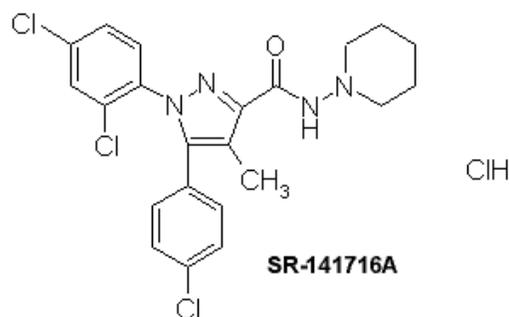
Trata-se de um potente e seletivo antagonista dos receptores opióides *sigma* obtido por investigadores da *Sanofi Recherche*, de *Toulouse*, França, e introduzido no ano de 1993 como potencial agente antipsicótico e antimaníaco (181, 346).

Segundo o banco de dados do *Instituto Lundbeck*, não foram registrados efeitos motores extrapiramidais nos experimentos com animais e teria iniciado os ensaios clínicos de Fases I e II em 1995, quando teria confirmado ação terapêutica na sintomatologia negativa esquizofrênica (208, 279).

Entretanto, seu desenvolvimento parece ter sido descontinuado, tendo sido aproveitado apenas como marcador biológico dos receptores *sigma* (192).

Não disponível comercialmente.

SR 141716A



SR-141716A

5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-1H-pirazolo-3-carboxamida, monoclóridrato ou:

N-(Piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazolo-3-carboxamida, cloridrato ou:

1H-Pirazolo-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-, monoclóridrato ou:

(SR 141716) (SR-141716A).

(CAS RN 158681-13-1)

FM: C₂₂-H₂₁-Cl₃-N₄-O.Cl-H

É um bloqueador seletivo dos receptores canabinóides CB₁ desenvolvido por investigadores da *Sanofi Recherche* em *Montpellier*, na França, no final dos anos 90 (278).

Segundo a hipótese canabinóide, alguns déficits neurocognitivos da *Esquizofrenia* poderiam ser explicados por um mal

funcionamento deste sistema endógeno de neurotransmissão. O composto teria mostrado capacidade de reduzir seletiva e indiretamente a atividade dopaminérgica D_2 em áreas mesolímbicas, num padrão farmacodinâmico próprio dos antipsicóticos atípicos (04).

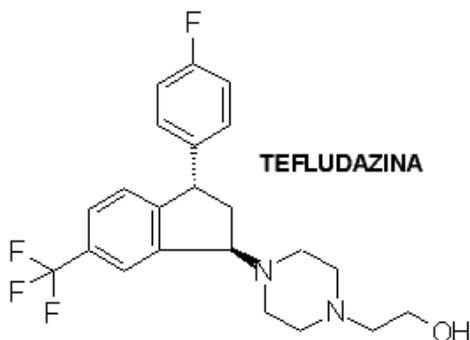
Recentes ensaios laboratoriais, conduzidos por investigadores da *Unidade de Neurobiologia da Roche Bioscience*, de Palo Alto, Califórnia, não teriam comprovado ação da substância em inibir os comportamentos animais tidos como equivalentes aos psicotomiméticos em humanos induzidos pela administração de agonistas canabinóides, gerando dúvidas acerca de sua potencial utilidade clínico-terapêutica (217).

Não há notícias, ainda, de ter iniciado experimentação clínica sistemática.

Não disponível comercialmente.

TEFLUDAZINA

(TEFLUDAZINE)



(1*R*,3*S*)-(+*e*) e (1*S*,3*R*)-(-)-4-(3-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)indan-1-il)-1-piperazinoetanol ou: *trans*-4-(3-(*p*-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-1-indanil)-1-piperazinoetanol ou:

1-Piperazinoetanol, 4-(3-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)-, *trans*-(+)- ou:

(*Lu* 18-012).

(CAS RN 80273-79-6)

FM: $C_{22}H_{24}F_4N_2O$

Figura no *ChemidPlus* como agente antipsicótico (58). Foi introduzido no início da década de 80 como um composto com potentes e duradouras propriedades neurolépticas (apenas na forma isomérica *trans* (*E*)), de uma série de derivados fenil-indanos obtida pela companhia farmacêutica dinarquesa *H. Lundbeck A/S* (33, 199, 338).

Mostra perfil semi-atípico, porém, apenas nas faixas inferiores de doses (318). Não há

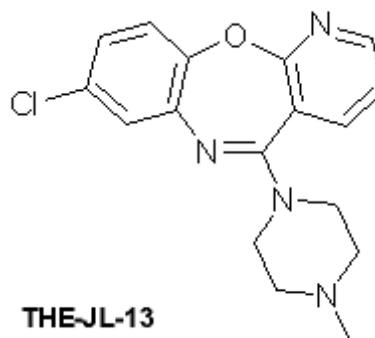
notícias de experimentação clínica como antipsicótico.

A maior parte das substância desta série de derivados não teria mostrado propriedades neurolépticas, mas intensas propriedades antissertonérgicas, tendo sido investigadas pela *Lundbeck* apenas como anti-hipertensivos (34).

Não disponível comercialmente.

THE-JL-13

(*JL* 13, *JL* -13)



THE-JL-13

8-cloro-5(4-metilpiperazin-1-il)-pirido[2, 3-*b*][1, 5]benzoxazepina ou:

5-(4-metilpiperazin-1-il)-8-cloro-pirido[2,3-*b*][1,5] benzoxazepina, fumarato ou:

8-cloro-11-(4-metil-piperazin-1-il)-5-oxa-4,10-diaza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno ou:

FM: $C_{17}H_{17}ClN_4O$ (base)

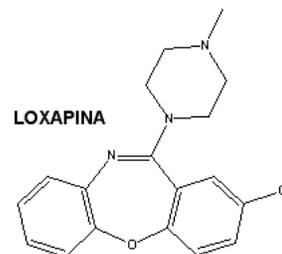
DD: 150 a 300mg (estimativa) (155).

Trata-se de uma nova pirido-benzoxazepina desenvolvida pela *Therabel Research SA*, com base em *Bruxelas*, Bélgica e introduzida, no

final da década de 90, como um potencial antipsicótico atípico com padrão muito semelhante ao da clozapina nos testes animais, mas com

razões de bloqueio $5Ht_{2A}/D_2$ e D_4/D_2 superiores a ela. Também teria mostrado potenciais propriedades ansiolíticas e antidepressivas (40, 41, 122, 155, 196, 197).

Estruturalmente, difere pouco das dibenzoxazepinas loxapina e amoxapina, particularmente da primeira, o que se dá pela presença de um átomo de nitrogênio num dos



LOXAPINA

benzenos laterais formando um grupo piridino e, no caso da amoxapina, pela presença de um grupo metila.

Apesar da semelhança farmacodinâmica com a clozapina, o *THE-JL-13*, ao contrário dela, e do mesmo modo que a zotepina, quetiapina e *PNU-96415*, mostrou pouca afinidade pelos receptores muscarínicos (121).

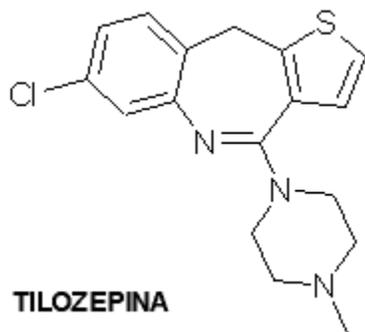
A *pirido-benzoxazepina THE-JL-13* ou simplesmente *JL-13*, do mesmo modo que os derivados *pirido-benzotiazepínicos JL-2* e *JL-3* da mesma série, também não revelariam potencial citotóxico para indução de agranulocitose, conforme os testes laboratoriais preliminares, contrariamente à clozapina e aos análogos *pirido-benzodiazepínicos JL-5, JL-8, JL-18* e *JL-25*, também potenciais atípicos (198).

Em 2001, encontrava-se em fase de experimentação animal farmacocinética (127) e farmacodinâmica (92), com vistas ao início de ensaios clínicos como novo antipsicótico atípico.

Em setembro de 2001 foi publicado um ensaio simples cego, comparativo com haloperidol, sendo as duas substâncias administradas a macacos *Cebus* por via parenteral. O *JL-13* teria confirmado em linhas gerais seu perfil atípico, com excelente tolerabilidade global, mas desde então, não foi noticiado o início de ensaios clínicos em seres humanos (52).

Não disponível comercialmente. Em desenvolvimento.

TILOZEPINA (TILOZEPINE)



TILOZEPINA

7-cloro-10-(4-metil-piperazin-1-il)-4H-3-tia-9-aza-benzo(f)azuleno.
(CAS RN 42239-60-1)
FM: $C_{17}H_{18}Cl-N_3-S$

Tem uma única menção na literatura em artigo contendo ensaio laboratorial conduzido por investigadores do *Departamento de Farmacologia Bioquímica* da empresa farmacêutica dinamarquesa *Novo Nordisk* em que aparece como um bloqueador dopaminérgico não-seletivo (D_1 e D_2 -like) ao lado de clozapina, clorpromazina, *cis-flupentixol* e butaclamol, em contraposição a benzamidas (D_2 -like seletivas) (09).

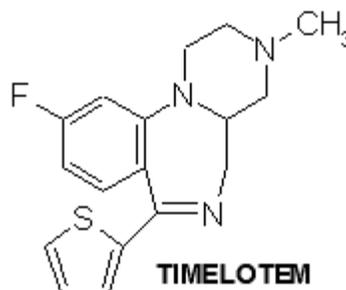
Dispõe de um registro muito incompleto no *ChemidPlus* (58) e não tem qualquer registro no banco de dados do *Instituto Lundbeck* (208).

No banco de dados do *ChemFinder* (57) estão registradas suas fórmulas molecular e estrutural, mas sem disponibilizar seu nome químico sistemático.

Estruturalmente é guarda algum parentesco com o *IB-503* e como este, com as tienobenzodiazepinas (*olanzapina*, *flumezapina*).

Não disponível comercialmente.

TIMELOTEM



TIMELOTEM

(+)-10-Fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexaidro-3-metil-7-(2-tienil)pirazino(1,2-a)(1,4)benzodiazepina ou:
Pirazino(1,2-a)(1,4)benzodiazepina, 10-fluoro-1,2,3,4,4a,5-hexaidro-3-metil-7-(2-tienil)-, (+)-

ou:

(KC-7507)

(CAS RN 96306-34-2)

$C_{17}H_{18}F-N_3-S$

É um composto obtido nos meados da década de 80 por investigadores das empresas químico-farmacêuticas européias associadas *Kali-Chemie AG/Spart Pharma*, com sede em Hannover, Alemanha, e *Solvay* (www.solvay.com) (322) que detêm os direitos sobre a substância.

Trata-se de uma benzodiazepina tricíclica, e como tal, com parentesco estrutural com a clozapina, além da batelapina e do *KC*

5944, estes últimos também estudados neste capítulo e como eles, mostra efeitos neurolépticos (208).

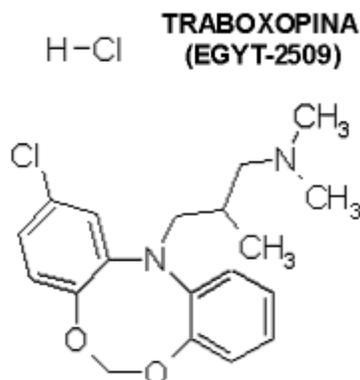
Em experimentos com animais, teria mostrado padrão farmacodinâmico mais próximo da clozapina do que do haloperidol (304).

Não há notícias, contudo, de que tenha passado por ensaios clínicos na indicação.

Não disponível comercialmente.

TRABOXOPINA

(TRABOXOPIN, TRABOXOPINE)



(*R,S*)-2-Cloro-12H-dibenzo(*d,g*)(1,3,6)dioxazocino-12-(*N,N*,beta-trimetil)propanamina HCl ou:
12H-Dibenzo(*d,g*)(1,3,6)dioxazocino-12-propanamina, 2-cloro-*N,N*,beta-trimetil-, monoclóridato ou:
(EGYT-2509)
(CAS RN 70133-85-6)
FM: C₁₉H₂₃-Cl-N₂-O₂.Cl-H

Introduzido na Polônia na década de 80 como um potencial antipsicótico sem propriedades cataleptogênicas e mínimos efeitos sobre a prolactina plasmática (88, 110). Mostrava, no entanto, uma marcada preferência pelos receptores *D*₁-like (130, 367).

Também teria demonstrado alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5HT₇.

Figura no banco de dados ChemidPlus (58) como antipsicótico e estruturalmente é uma *dibenzo-heteroepina dioxazepínica* com um anel tricíclico central 5H-10,11-dioxa-5-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno.

Outras dibenzodioxazocinas deste grupo, como os compostos EGYT-2347, EGYT-2474 e EGYT-2541, todavia, foram desenvolvidas na Hungria e outros países do antigo bloco soviético,

apenas como agonistas colinérgicos e inibidores da colinesterase (109).

Desde 1990, quando se chegou a considerar a participação de bloqueios histaminérgico e serotoninérgico paralelos para justificar as propriedades não-cataleptogênicas dos atípicos (157), a literatura não registra mais referências à substância, não havendo registro de de ensaios clínicos como antipsicótico.

Não disponível comercialmente.

TREBENZOMINA

(TREBENZOMINE)



(+,-)-*N,N*,2-Trimetil-3-cromanamina
ou:

3,4-Diidro-*N,N*,2-trimetil-2H-1-benzopiran-3-amina ou:

2H-1-Benzopiran-3-amina, 3,4-diidro-*N,N*,2-trimetil- ou:

3-Cromanamina, *N,N*,2-trimetil- (8CI) ou:
(CI 686) (CI-686)

(CAS RNs 23915-73-3, base; 23915-74-4, cloridrato)

FM: C₁₂H₁₇-N-O

DD: 75 a 150mg (208)

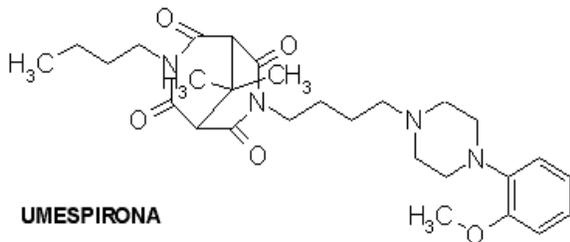
Está classificado no ChemidPlus (58) como tranqüilizante e no banco de dados do Insitituto Lundbeck (208) como um antidepressivo com propriedades psicoestimulantes e ansiolíticas com ensaios nas depressões neuróticas (93, 273). A literatura porém, também registra ensaios na esquizofrenia em comparação com tioridazina (115) tendo sido originalmente introduzido como novo potencial antipsicótico com propriedades antidopaminérgicas atípicas no último ano da década de 70 (35, 232, 332).

Tem meia-vida em torno de 6h. Os direitos de exploração comercial estão em poder do consórcio Warner-Lambert/Parke Davis, norte-americano.

Não disponível comercialmente.

UMESPIRONA

(UMESPIRONE)



UMESPIRONA

3,7-Diazabicyclo(3.3.1)nonano-2,4,6,8-tetrona, 3-butil-7-(4-(4-(2-metóxiifenil)-1-piperazinil)butil)-9,9-dimetil- ou:

N-Butil-N'-(4-(4-(o-metóxiifenil)-1-piperazinil)butil)-2,2-dimetil-1,1,3,3-propanotetracarboxílico 1,3:1,3-diimida ou:

(KC-9172) (KC 9172) (KC 7218)

(CAS RN 107736-98-1)

FM: C₂₈-H₄₀-N₄-O₅

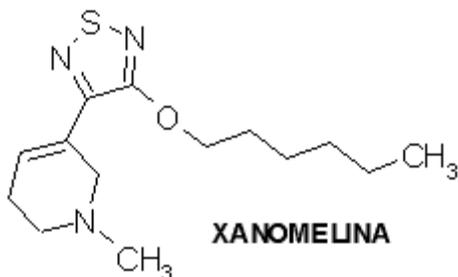
Está classificado no *ChemidPlus* como agente antipsicótico e ansiolítico (58). Como tal foi introduzido por *Ruhland* e outros pesquisadores da *Divisão Farmacêutica do Departamento de Farmacologia da Kali-Chemie AG de Hannover*, no início da década de 90 (175, 295). Perfil confirmado, a seguir, por *Barnes e cols.* da *Faculdade de Farmácia da Universidade de Bradford*, em *West Yorkshire*, no Reino Unido (17).

Não consta, porém, seu desenvolvimento clínico e a última referência na literatura especializada refere-se a um ensaio farmacocinético inicial com seres humanos no ano de 1994 (144).

Não disponível comercialmente.

XANOMELINA

(XANOMELINE)



3-(4-(Hexilóxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-1,2,5,6-tetraidro-1-metilpiridina ou:

Piridina, 3-(4-(hexilóxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-1,2,5,6-tetraidro-1-metil- ou:
(LY 246708) (FG-10232)
(CAS RN 131986-45-3)
FM: C₁₄-H₂₃-N₃-O-S
DD: 75 a 225mg.

É um agonista colinérgico seletivo *M₁* desenvolvido pela *Lilly* em associação com a *Novo Nordisk*, originalmente para o tratamento da *Doença de Alzheimer* e outras condições neurodegenerativas, mas que foi apresentado por *Shannon e cols.*, em 2000, como agente com potencial utilidade na sintomatologia cognitiva e negativa esquizofrênica. A sugestão partira de observações clínicas de efeitos terapêuticos na sintomatologia psicótica de pacientes com *Demência*, que teriam sido experimentalmente confirmadas em laboratório, por ações equivalentes reproduzidas em roedores (310, 311, 331).

Embora não haja notícias ainda de ensaios clínicos sistemáticos em pacientes psicóticos, já foi estudada na *Discinesia Tardia* (341) e vem sendo desenvolvida em forma de adesivo transcutâneo para a *Doença de Alzheimer* (88), além da apresentação oral (tartarato) em comprimidos (358).

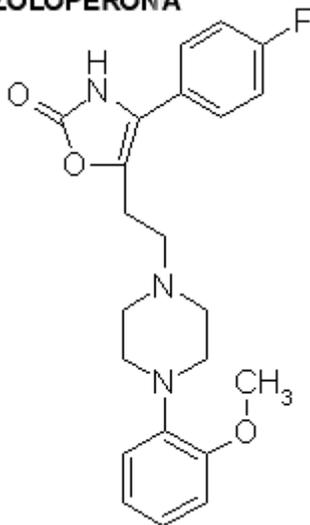
Contudo, um dos problemas ainda a ser resolvido para a plena utilização de agonistas *M₁* seletivos e potentes como a xanomelina -propriedade presente na clozapina e supostamente responsável por seus bons efeitos terapêuticos na sintomatologia neurocognitiva de esquizofrênicos- é a propensão à hipotensão ortostática, um problema especialmente delicado nos pacientes idosos (194).

Em desenvolvimento:

LUMERON[®]. MEMCOR[®]. - comp 75mg;
adesivo transdérmico ("patch").

ZOLOPERONA (ZOLOPERONE)

ZOLOPERONA



4-(4-Fluorfenil)-5-(2-(4-(2-metóxfenil)-1-piperazinil)etil)-2(3H)-oxazolona ou:
2(3H)-Oxazolona, 4-(4-fluorfenil)-5-(2-(4-(2-metóxfenil)-1-piperazinil)etil)- ou:
4-(4-Fluorfenil)-5-(2-(4-(2-metóxfenil)-1-piperazinil)etil)-2(3H)-oxazolona ou:
4-(p-Fluorfenil)-5-(2-(4-(o-metóxfenil)-1-piperazinil)etil)-4-oxazolin-2-ona ou:
(LR 511)

FM: C₂₂H₂₄F-N₃-O₃
(CAS RN 52867-74-0)

Estruturalmente guarda afinidade com as butirofenonas embora trate-se, rigorosamente de uma oxazolona. Introduzida por investigadores italianos da *Universidade de Pavia* no final da década de 70 (60, 107), parece não ter despertado interesse maior pela existência, à época, já de um bom número de medicamentos antipsicóticos. Não consta ter passado por experimentação clínica sistemática embora tenha confirmado laboratorialmente propriedades neurolépticas com branda indução de reações catalépticas (24, 105, 106), embora determinando elevações da prolactina tão intensas quanto as induzidas pelo haloperidol (59).

Não figura em alguns bancos de dados e não há informações disponíveis sobre o grupo responsável por sua síntese nem sobre a empresa detentora da patente. A última referência da literatura remonta à década de 80, referente à provocação de hipersensibilidade de contato em roedores quando, juntamente com outros

compostos fenil-oxazolônicos, mostrou-se um alérgeno potente (99) embora não se saiba se esta tenha sido a razão da interrupção de seu desenvolvimento.

Não disponível comercialmente.

OUTROS COMPOSTOS COM POTENCIAL UTILIDADE NA ESQUIZOFRENIA

318748 (Meiji Seika); 319037 (Merck KGaA); 319311 (Gliatech); 319413 (Hisamitsu); 7-Hydroxy ici 204636; A 23887; A 31472; AR-116102 & AR116081; BEFIPERIDA; BPBII; BSF 190555 (BTS 79018); CEE 03-320; CI-1030; CL 77328; Clp-FP-OB-thp (HTPT); Di-FBP-FP-thpyr; DTA 201A (LU 201640); E-5826; E-5842; E-6276; EMD 30533; F 12342 & F 12985; FAUC 179; GMC1-169; GP 45.795; INDELOXAZINA; LEK 8841; LU 35-138; LY 170542; M 3312-4; MGS 0028; MS-377/355; N-Phprop-fphetp; NEO-376 & NEO-392; NGD 94-1; NNC 22-0215; NOR-OXICLOTEPINA; NPC16377; NRA0045; NRA0161; NRA0562; NT69; ORG 10490; ORG 23366; ORG 24598; OSANETANTO (SR 142801); OXETORONA; OXICLOTEPINA; P1368; P1370; PANAMESINA (EMD 57445); PD-89211; QF 0506B; R-48455; RILAPINA; RINCAZOL, Ro 1-9564; RWJ-46344; S 16924; S 33592; SARITAZAM (EMD 128130; EMD 77697); SC-111; SCH 24518; SIB-1757; SIB-1893; SK&F 25971; SKF-83959; SLV 310; SM 13496; SR-48692; SR 142948; SU 23397; TACLAMINA; TENILAPINA; TERGURIDA; UK 177; YM 47727; ZD 3638.

Referências Bibliográficas Outros Antipsicóticos

- 01.ABOU-Gharbia M, Andree TH, Marquis KL: WY-47791: Preclinical profile of a potential antipsychotic. 18th CINP Cong. (Nice): Abst. 0-14-45, 1992.
- 02.Ahlenius S. Clozapine: dopamine D1 receptor agonism in the prefrontal cortex as the code to decipher a Rosetta stone of antipsychotic drugs. *Pharmacol Toxicol* 1999 May;84(5):193-6.
- 03.Almirall Prodesfarma licenses in the antipsychotic agent blonanserin from Daiinippon.By: Almirall Prodesfarma, S.A. 23/05/2001 (disponível em: www.almirallprodesfarma.com/almirall/cda/nav_eng/05/0500.jsp?ID=200).

04. Alonso R, Voutsinos B, Fournier M, Labie C, Steinberg R, Souilhac J, Le Fur G, Soubrie P. Blockade of cannabinoid receptors by SR141716 selectively increases Fos expression in rat mesocorticolimbic areas via reduced dopamine D2 function. *Neuroscience* 1999;91(2):607-20.
05. Altar CA, Boyar WC, Wasley A, Gerhardt SC, Liebman JM, Wood PL. Dopamine neurochemical profile of atypical antipsychotics resembles that of D-1 antagonists. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1988 Aug;338(2):162-8.
06. Altar CA, Wasley AM, Liebman J, Gerhardt S, Kim H, Welch JJ, Wood PL. CGS 10746B: an atypical antipsychotic candidate that selectively decreases dopamine release at behaviorally effective doses. *Life Sci* 1986 Aug 25;39(8):699-705.
07. Althaus JS, Decker DE, Von Voigtlander PF, Buxser SE. Effects of dopamine agonists on dopamine secretion from PC12 cells: lack of functional autoreceptor activity. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1991 May;72(2):131-42.
08. Altman S. A Double Blind, Placebo Controlled Study of DU 127090 in the Treatment of Acute Episodes of Schizophrenia (Active-Phase Symptoms), with Haloperidol as an Active Reference Compound -. Disponivel em: <http://www.bcmls.bc.ca/pdfs/RVH2000.pdf>.
09. Andersen PH. Comparison of the pharmacological characteristics of [3H]raclopride and [3H]SCH 23390 binding to dopamine receptors in vivo in mouse brain. *Eur J Pharmacol*. 1988 Jan 27;146(1):113-20.
10. Andersen PH, Gronvald FC, Hohlweg R, Hansen LB, Guddal E, Braestrup C, Nielsen EB. NNC-112, NNC-687 and NNC-756, new selective and highly potent dopamine D1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1992 Aug 14;219(1):45-52.
11. Arai AC, Xia YF, Rogers G, Lynch G, Kessler M. Benzamide-type AMPA receptor modulators form two subfamilies with distinct modes of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Dec;303(3):1075-85.
12. Argyropoulos SV, Nutt DJ. Substance P antagonists: novel agents in the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs* 2000 Aug;9(8):1871-5.
13. Arribas E, Vega S, Benito C, Fernandez-Tome MP, del Rio J. Synthesis and pharmacological study of the thiophene analogue of taclamine, QM-7184, a new neuroleptic drug with potent alpha-adrenoceptor blocking activity. *Arzneimittelforschung*. 1983;33(10):1417-21.
14. Assie MB, Cosi C, Koek W: 5-HT1A receptor agonist properties of the antipsychotic nemonapride: comparison with bromerguride and clozapine. *Eur J Pharmacol* 1997; 334/2-3: 141-147.
15. Audinot V, Gluck L, Newman-Tancredi A & al: A comparative in vitro and in vivo characterization of the novel dopamine D3 receptor antagonists, (+) S 14297, nafadotride, GR 103, 691, and U 99, 195. *Eur Neuropsychopharmacol* 6 (suppl. 4): 122-123 (abst. P. 3. 060), 1996.
16. Balaperidone - WHO Drug Information 10/4: 196, 1996.
17. Barnes NM, Costall B, Domeney AM, Gerrard PA, Kelly ME, Krahling H, Naylor RJ, Tomkins DM, Williams TJ. The effects of umespirone as a potential anxiolytic and antipsychotic agent. *Pharmacol Biochem Behav* 1991 Sep;40(1):89-96.
18. Bedard P, Parkes JD, Marsden CD. Effect of new dopamine-blocking agent (oxiperomide) on drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease and spontaneous dyskinesias. *Br Med J* 1978; 1(6118):954-6.
19. Benecia, F., and M.C. Courreges.. Antiviral activity of sandalwood oil against Herpes simplex viruses. *Phytotherapy* 1999; 6:119-23.
20. Benkert O, Muller-Siecheneder F, Wetzel H. Dopamine agonists in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995;5 Suppl:43-53.
21. Benziger DP, Balfour K, Clemans S, Edelson J. Absorption, excretion and disposition of cyclindole in laboratory animals and human volunteers. *Drug Metab Dispos* 1977 May-Jun;5(3):239-45.
22. Berupipam. WHO Drug Information vol 8(2): 89, 1994.
23. Besret L, Dauphin F, Huard C, Lasne MC, Vivet R, Mickala P, Barbelivien A, Baron JC. Specific in vivo binding in the rat brain of [18F]RP 62203: a selective 5-HT2A receptor radioligand for positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 1996 Feb;23(2):169-71.
24. Biazzi A, Fregnan GB. Behavioral, anti-dopaminergic, and prohypnotic effects of neuroleptics during and prolonged treatment. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1980;24:351-7.
25. Bignon E, Bachy A, Boige grain R, Brodin R, Cottineau M, Gully D, Herbert JM, Keane P, Labie C, Molimard JC, Olliero D, Oury-Donat F, Petereau C, Prabonnaud V, Rockstroh MP, Schaeffer P, Servant O, Thurneyssen O, Soubrie P, Pascal M, Maffrand JP, Le Fur G. SR146131: a new potent, orally active, and selective nonpeptide cholecystokinin subtype 1 receptor agonist. I. In vitro studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 May;289(2):742-51.
26. Bilikiewicz A, Zurada-Wyrwinska J. Therapeutic action of 1B-503 evaluated on the strength of the author's 4-year clinical experience. *Psychiatr Pol* 1971 Sep-Oct;5(5):577-84.
27. Bilsky EJ, Montegut MJ, Nichols ML, Reid LD. CGS 10746B, a novel dopamine release inhibitor, blocks the establishment of cocaine and MDMA conditioned place preferences. *Pharmacol Biochem Behav* 1998 Jan;59(1):215-20.
28. Blaney FE, Clark MS, Gardner DV, Hadley MS, Middleton D, White TJ. Anilides related to substituted benzamides. Potential antipsychotic activity of N-(4-amino-5-chloro-2-methoxyphenyl)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinecarboxamide. *J Med Chem*. 1983 Dec;26(12):1747-52.
29. Blin J, Pappata S, Kiyosawa M, Crouzel C, Baron JC. [18F]setoperone: a new high-affinity ligand for positron emission tomography study of the serotonin-2 receptors in baboon brain in vivo. *Eur J Pharmacol* 1988 Feb 16;147(1):73-82.
30. Blin J, Sette G, Fiorelli M, Bletry O, Elghozi JL, Crouzel C, Baron JC. A method for the in vivo investigation of the serotonergic 5-HT2 receptors in the human cerebral cortex using positron emission tomography and 18F-labeled setoperone. *J Neurochem* 1990 May;54(5):1744-54.
31. Blonanserin-WHO Drug Information 10/4: 198, 1996.
32. Blonanserin - WHO Drug Information 11/3: 162, 1997.
33. Bogeso KP. Neuroleptic activity and dopamine-uptake inhibition in 1-piperazino-3-phenylindans. *J Med Chem* 1983 Jul;26(7):935-47.
34. Bogeso KP, Arnt J, Boeck V, Christensen AV, Hyttel J, Jensen KG. Antihypertensive activity in a series of 1-piperazino-3-phenylindans with potent 5-HT2-antagonistic activity. *J Med Chem* 1988 Dec;31(12):2247-56.
35. Borgen LA. Trebenzomine: a new psychotropic agent with potential as an antipsychotic and an antidepressant [proceedings] *Psychopharmacol Bull*. 1979 Apr;15(2):92-4.
36. Bristow LJ, Collinson N, Cook GP, Curtis N, Freedman SB, Kulagowski JJ, Leeson PD, Patel S, Ragan CI, Ridgill M, Saywell KL, Tricklebank MD. L-745,870, a subtype selective dopamine D4 receptor antagonist, does not exhibit a neuroleptic-like profile in rodent behavioral tests. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 Dec;283(3):1256-63.
37. Bristow LJ, Kramer MS, Kulagowski J, Patel S, Ragan CI, Seabrook GR. Schizophrenia and L-745,870, a novel dopamine D4 receptor antagonist. *Trends Pharmacol Sci* 1997 Jun;18(6):186-8.
38. Bronaugh RL, Tabak J, Ohashi T, Goldstein M. The effect of butaclamol and of other neuroleptic agents on the apomorphine-elicited inhibition of synaptosomal tyrosine hydroxylase activity. *Psychopharmacol Commun*

- 1975;1(5):501-10.
39. Bruderlein FT, Humber LG. Neuroleptic agents of the benzocycloheptapyridoisoquinoline series. 1. Syntheses and stereochemical and structural requirements for activity of butaclamol and related compounds. *J Med Chem* 1975 Feb;18(2):185-8.
40. Bruhwylter J, Liegeois JF, Bergman J, Carey G, Goudie A, Taylor A, Meltzer H, Delarge J, Geczy J. JL13, a pyridobenzoxazepine compound with potential atypical antipsychotic activity: a review of its behavioural properties. *Pharmacol Res* 1997 Oct;36(4):255-64.
41. Bruhwylter J, Liegeois JF, Chleide E, Rogister F, Damas J, Delarge J, Mercier M. Comparative study of typical neuroleptics, clozapine and newly synthesized clozapine-analogues: correlations between neurochemistry and behaviour. *Behav Pharmacol* 1992 Dec;3(6):567-579.
42. Buclin T, Stucki R, Jaquet-Müller F & al: Tolerability and psychopharmacological profile of the novel antipsychotic RWJ-37796 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55(2): 179 (abstr. PII-38).
43. Calcagnetti DJ, Schechter MD. Conditioned place aversion following the central administration of a novel dopamine release inhibitor CGS 10746B. *Pharmacol Biochem Behav* 1991 Oct;40(2):255-9.
44. Calcagnetti DJ, Schechter MD. Psychostimulant-induced activity is attenuated by two putative dopamine release inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav* 1992 Dec;43(4):1023-31.
45. Campbell W, Clark MS, Mitchell PJ, Needham PL, Semple JM. BRL 20596, a novel anilide with central dopamine antagonist activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;89(2):208-15.
46. Canales JJ, Iversen SD. Psychomotor-activating effects mediated by dopamine D(2) and D(3) receptors in the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 2000 Sep;67(1):161-8.
47. Carlsen S, Hayes M, Powell ML. Quantitative determination and pharmacokinetics of a new antipsychotic (CGS 13429A) in human plasma using capillary gas chromatography/mass spectrometry. *Pharm Biomed Anal*. 1995 Mar;13(3):313-8.
48. Carvotroline-WHO Drug Information vol 7(2): 82, 1993.
49. Casarotto, Craik DJ, Loyd EJ, & al: An NMR and theoretical study of the conformation and internal flexibility of butaclamol hydrochloride. *J Med Chem* 1991; 34: 2036-2043.
50. Casey DE. Serotonergic and dopaminergic aspects of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes in nonhuman primates. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;112(1 Suppl):S55-9.
51. Casey DE. Serotonergic aspects of acute extrapyramidal syndromes in nonhuman primates. *Psychopharmacol Bull* 1989;25(3):457-9.
52. Casey DE, Bruhwylter J, Delarge J, Geczy J, Liegeois JF. The behavioral effects of acute and chronic JL 13, a putative antipsychotic, in Cebus non-human primates. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Sep;157(3):228-35.
53. Casey DE, Gerlach J. Oxiperomide in tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43(3):264-7.
54. Casey DE, Van Vliet BJ, Feenstra R, Kruse CG, Long SK. DU 127090: A highly potent, atypical dopamine receptor ligand. Behavioral effects of DU127090 in Cebus non-human primates. *Europ Neuropsychopharm* Sept 2000; 10, Suppl 3:S333.
55. Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, Reyntjens AJ, Janssen PA. Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;85(3):329-32.
56. Chausmer AL, Smith BJ, Kelly RY, Griffiths RR. Cocaine-like subjective effects of nicotine are not blocked by the D1 selective antagonist ecopipam (SCH 39166). *Behav Pharmacol* 2003 Mar;14(2):111-20.
57. Chemfinder Database. Disponible em: <http://chemfinder.cambridgesoft.com>.
58. CHEMIDPLUS DATABASE (disponible em: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).
59. Chieli T, Cocchi D, Fregnan GB, Muller EE. Neuroleptic-induced prolactin rise: influence of pharmacological alterations of different neurotransmitter system. *Experientia*. 1980 Apr 15;36(4):463-5.
60. Chieli T, Fregnan GB. Inhibition of conditioned avoidance response by a new neuroleptic (LR 511). Interference with drugs endowed with different CNS activity. *Pharmacol Res Commun*. 1979 Jul;11(7):617-22.
61. Chipkin RE, Iorio LC, Coffin VL, McQuade RD, Berger JG, Barnett A. Pharmacological profile of SCH39166: a dopamine D1 selective benzonaphthazepine with potential antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1988 Dec;247(3):1093-102.
62. Chovan JP, Vermeulen JD. High-performance liquid chromatographic method for a clozapine analogue, CGS 13429, and its N-oxide and desmethyl metabolites. *J Chromatogr*. 1989 Sep 29;494:413-9.
63. Christensen JV. Determination of (+)-5-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol (NNC 01-0687), a novel dopamine D-1 receptor antagonist, in plasma by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1992 Jun 10;577(2):366-70.
64. Claghorn JL, Schoolar JC, Kinross-Wright J. Pinoxepin vs. chlorpromazine: a double-blind comparison. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967 Aug;9(8):434-6.
65. Clark D, Furnidge LJ, Petry N, Tong ZY, Ericsson M, Johnson D. Behavioural profile of partial D2 dopamine receptor agonists. 1. Atypical inhibition of d-amphetamine-induced locomotor hyperactivity and stereotypy. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;105(3):381-92.
66. Clark ML, Costiloe JP, Wood F, Paredes A, Fulkerson FG. Butaclamol in newly admitted chronic schizophrenic patients: a modified fixed-dose design. *Dis Nerv Syst* 1977 Nov;38(11):943-7.
67. Clark ML, Paredes A, Costiloe JP, Wood F. Evaluation of butaclamol in chronic schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol* 1977 Aug-Sep;17(8-9):529-36.
68. Coffin VL, McHuch D, Chipkin RE, Barnett A. SCH 39166, a potential antipsychotic drug, does not evoke movement disorders in cebus monkeys. *Neurochem Int* 1992 Mar;20 Suppl:141S-145S.
69. Cook L, Tam SW, Rohrbach KW. DuP 734 [(1-cyclopropylmethyl)-4-(2'(4"-fluorophenyl)-2'-oxoethyl)piperidine HBr], a potential antipsychotic agent: preclinical behavioral effects. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992 Dec;263(3):1159-66.
70. Costall B, Kelly ME, Naylor RJ. Unilateral striatal dopamine denervation: reduced motor inhibitory effects of dopamine antagonists revealed in models of asymmetric and circling behaviour. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1984; 326(1):29-35.
71. Costall B, Naylor RJ. Neuroleptic antagonism of dyskinesic phenomena. *Eur J Pharmacol* 1975; 33(2):301-12.
72. Costall B, Naylor RJ. Dopamine antagonistic effects of a series of analogues of oxiperomide and spiroxatrine measured behaviourally in the rodent. *J Pharm Pharmacol* 1978; 30(11):693-8.
73. Costall B, Naylor RJ, Nohria V. Climbing behaviour induced by apomorphine in mice: a potential model for the detection of neuroleptic activity. *Eur J Pharmacol* 1978; 50(1):39-50.
74. Coward D, Dixon K, Enz A, Shearman G, Urwyler S, White T, Karobath M. Partial brain dopamine D2 receptor agonists

- in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1989;25(3):393-7.
75. Coward DM, Dixon AK, Urwyler S, White TG, Enz A, Karobath M, Shearman G. Partial dopamine-agonistic and atypical neuroleptic properties of the amino-ergolines SDZ 208-911 and SDZ 208-912. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Jan;252(1):279-85.
76. Dall'Olio R, Gaggi R, Voltattorni M, Tanda O, Gandolfi O. Nafadotride administration increases D1 and D1/D2 dopamine receptor mediated behaviors. *Behav Pharmacol* 2002 Dec;13(8):633-8.
77. Danysz W. CX-516 Cortex pharmaceuticals *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Jul;3(7):1081-8.
78. Danysz W. Positive modulators of AMPA receptors as a potential treatment for schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Jul;3(7):1062-6.
79. Davis CM, Moskovitz B, Nguyen MA, Tran BB, Arai A, Lynch G, Granger R. A profile of the behavioral changes produced by facilitation of AMPA-type glutamate receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Sep;133(2):161-7.
80. de Beaurepaire R, Labelle A, Naber D, Jones BD, Barnes TR. An open trial of the D1 antagonist SCH 39166 in six cases of acute psychotic states. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Oct;121(3):323-7.
81. De Cuyper H, van Praag HM, Verstraeten D. The effect of milenperone on the aggressive behavior of oligophrenic patients. A double-blind placebo-controlled study. *Neuropsychobiology.* 1985;13(3):101-5.
82. De Cuyper H, van Praag HM, Verstraeten D. The effect of milenperone on the aggressive behavior of psychogeriatric patients. A double-blind placebo-controlled study. *Neuropsychobiology.* 1985;13(1-2):1-6.
83. De Vries MH, Udo de Haes J, Long SK, Grahnén A, Nyman L, Bergström M, Wall A, Langström B. DU 127090: A highly potent, atypical dopamine receptor ligand. Pilot study of dopamine D2 receptor occupancy after multiple oral administration of DU 127090 to healthy male volunteers, using 11C-raclopride by means of positron emission tomography. *Europ Neuropsychopharm* Sept 2000; 10, Suppl 3:S294.
84. DeWald HA, Beeson NW, Hershenson FM, Wise LD, Downs DA, Heffner TG, Coughenour LL, Pugsley TA. Synthesis and potential antipsychotic activity of 1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidines. *J Med Chem* 1988 Feb;31(2):454-61.
85. Dewey SL, Smith GS, Logan J, Alexoff D, Ding YS, King P, Pappas N, Brodie JD, Ashby CR Jr. Serotonergic modulation of striatal dopamine measured with positron emission tomography (PET) and in vivo microdialysis. *J Neurosci.* 1995 Jan;15(1 Pt 2):821-9.
86. Diemunsch P, Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 2000 Sep;60(3):533-46.
87. Doble A, Girdlestone D, Piot O, Allam D, Betschart J, Boireau A, Dupuy A, Gueremy C, Menager J, Zundel JL, et al. Pharmacological characterization of RP 62203, a novel 5-hydroxytryptamine 5-HT2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1992 Jan;105(1):27-36.
88. Doda M. Interactions of apomorphine and a novel neuroleptic dibenzodioxazine derivative, as evidenced by changes of somato-autonomic reflexes and spontaneous sympathetic activity in cats. *J Pharm Pharmacol* 1989 Aug;41(8):549-54.
89. Edelson J, Benziger DP: Disposition of a series of tetrahydrocarbazoles. *Drug Metab Rev* 1980; 11: 263-289.
90. Eder DN. CEE-03-310 CeNeS pharmaceuticals. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Feb;3(2):284-8.
91. Elfving B, Bjornholm B, Knudsen GM. Interference of anaesthetics with radioligand binding in neuroreceptor studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Jun;30(6):912-5. *Epub* 2003 Apr 25.
92. Ellenbroek BA, Liegeois JF, Bruhwyler J, Cools AR. Effects of JL13, a pyridobenzoxazepine with potential atypical antipsychotic activity, in animal models for schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Jul;298(1):386-91.
93. Fabre LF, McLendon DM, Borgen LA, et al: A comparison of trebenzomine with chlordiazepoxide and placebo in the treatment of anxious-depressed outpatients. *Curr Ther Res* 1979; 25: 311-319.
94. Feldpausch DL, Needham LM, Stone MP, Althaus JS, Yamamoto BK, Svensson KA, Merchant KM. The role of dopamine D4 receptor in the induction of behavioral sensitization to amphetamine and accompanying biochemical and molecular adaptations. *J Pharmacol Exp Ther* 1998 Jul;286(1):497-508.
95. Feng MR, Atherton J, Knoll S, Strenkoski CA, Wright DS. Determination of two CI-1007 sulfate metabolites in monkey plasma and urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997 May 23;693(1):159-66.
96. Feng MR, Corbin AE, Wang Y, Christoffersen CL, Wiley JN, Strenkoski CA, Tucker EV, Ninteman FW, Meltzer LT, Heffner TG, Wright DS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of an investigational antipsychotic agent, CI-1007, in rats and monkeys. *Pharm Res* 1997 Mar;14(3):329-36.
97. Feng MR, Loo J, Wright J. Disposition of the antipsychotic agent CI-1007 in rats, monkeys, dogs, and human cytochrome P450 2D6 extensive metabolizers. Species comparison and allometric scaling. *Drug Metab Dispos* 1998 Oct;26(10):982-8.
98. Feng MR, Siersma PR, Strenkoski CA, Wright DS. Sensitive high-performance liquid chromatographic method for a dopamine receptor agonist, CI-1007, and its metabolite PD 147693 in monkey plasma. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995 Mar 10;665(1):193-9.
99. Ferreira AM, Hurme M, Kaartinen M, Makela O. Fine-specificity of the immune response to oxazolone. I. Contact sensitivity and early antibodies. *J Immunol.* 1981 Dec;127(6):2366-71.
100. Fink H, Morgenstern R, Ott T. 2-Bromolisuride, an ergot derivative, with dopamine antagonistic and serotonin agonistic properties. *Pharmacol Biochem Behav* 1991 Feb;38(2):321-5.
101. Fontenla JA, Cadavid MI, Orallo F, Eirin A, Calleja JM. Synthesis and study of the possible neuroleptic activity of 3-(p-fluorobenzoyl)-tropane. *Arch Pharmacol Toxicol.* 1984 Dec;10(3):151-60.
102. Foussard-Blanpin O, Cheav SL, Robin M, Millon S. Pharmacodynamic study of ortho-chlorophenyl ethyl allophanate (SCS 100). Psychotropic properties. *Ann Pharm Fr.* 1988;46(1):59-67.
103. Frederick B, Satlin A, Wald LL, Hennen J, Bodick N, Renshaw PF. Brain proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer disease: changes after treatment with xanomeline. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002 Jan-Feb;10(1):81-8.
104. Freedman SB, Patel S, Marwood R & al: Expression and pharmacological characterization of the human D3 dopamine receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268(1): 417-426.
105. Fregnan GB, Chieli T. Classical neuroleptics and deconditioning activity after single or repeated treatment. Role of different cerebral neurotransmitters. *Arzneimittelforschung.* 1980;30(11):1865-70.
106. Fregnan GB, Porta R. A comparison between some biochemical and behavioural effects produced by neuroleptics. *Arzneimittelforschung.* 1981;31(1):70-4.
107. Fregnan GB, Vidali M. Pharmacological profile of a new psychotherapeutic agent: 4-p-fluorophenyl-5-N(N'-o-methoxyphenyl)piperazinoethyl-4-oxazolone-2-one (LR 511). *Pharmacology.* 1977;15(6):485-502.
108. Froimowitz M, Cody V. The incorporation of butyrophenones and related compounds into a pharmacophore

- for dopamine D2 antagonists. *Drug Des Discov*. 1997 Aug;15(2):63-81.
109. Gaal J, Batke J, Borsodi A, Rozsa L, Somogyi G. Synthesis of dibenzodioxazines and their effects on cholinesterases and muscarinic cholinergic receptors. *Acta Biochim Biophys Hung* 1989;24(1-2):129-42.
110. Gacsalyi I, Petocz L, Fekete MI, Bukkfalvi B, Gorgenyi F, Arato M. EGYT-2509 a novel neuroleptic agent without extrapyramidal and endocrine side effects. *Pol J Pharmacol Pharm* 1988 Nov-Dec;40(6):613-9.
111. Gates M, Ogdan A, Bleakman D. Pharmacological effects of AMPA receptor potentiators LY392098 and LY404187 on rat neuronal AMPA receptors in vitro. *Neuropharmacology* 2001 Jun;40(8):984-91.
112. Gazi L, Bobirnac I, Danzeisen M, Schupbach E, Bruinvels AT, Geisse S, Sommer B, Hoyer D, Tricklebank M, Schoeffter P. The agonist activities of the putative antipsychotic agents, L-745,870 and U-101958 in HEK293 cells expressing the human dopamine D4.4 receptor. *Br J Pharmacol* 1998 Jul;124(5):889-96.
113. Gelders YG, Reyntjens AJ, Aerts TJ, Milenperone. A selective drug for the control of behavioral disorders in epileptic and alcoholic patients. *Acta Psychiatr Belg*. 1984 Mar-Apr;84(2):151-9.
114. Generalov MV, Miasniankina EN, Voronkov MG, Svarinskaia RA. Morphogenetic and mutagenic action of 1-(chloromethyl)silatrane on *Drosophila melanogaster*. *Dokl Akad Nauk SSSR*. 1982;262(4):986-9.
115. Georgotas A, Gerbino L, Jordan B, et al: A double-blind comparison of trebenzomine and thioridazine in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1981; 73: 292-294.
116. Gevotroline. *WHO Drug Information* vol 3(2): 95, 1989.
117. Geyer MA, Swerdlow NR, Lehmann-Masten V, Teschendorf HJ, Traut M, Gross G. Effects of LU-111995 in three models of disrupted prepulse inhibition in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Aug;290(2):716-24.
118. Gnegy ME, Lau YS. Calmodulin release from striatal membranes after acute and chronic treatment with butaclamol. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980;24:147-51.
119. Goff DC, Leahy L, Berman I, Posever T, Herz L, Leon AC, Johnson SA, Lynch G. A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Oct;21(5):484-7.
120. Gojny M, Uvnas-Moberg K, Cekan S. Bromocriptine and apomorphine stimulation of cortisol secretion in conscious dogs; evidence for a stimulatory site located outside the blood brain barrier. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;89(1):108-12.
121. Goudie AJ, Smith JA, Taylor A, Taylor MA, Tricklebank MD. Discriminative stimulus properties of the atypical neuroleptic clozapine in rats: tests with subtype selective receptor ligands. *Behav Pharmacol* 1998 Dec;9(8):699-710.
122. Goudie A, Taylor A. Comparative characterisation of the discriminative stimulus properties of clozapine and other antipsychotics in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1998 Feb;135(4):392-400.
123. Gudelsky GA, Meltzer HY. Activation of tuberoinfundibular dopamine neurons following the acute administration of atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 1989 Mar;2(1):45-51.
124. Gudelsky GA, Nash JF. Neuroendocrinological and neurochemical effects of sigma ligands. *Neuropharmacology* 1992 Feb;31(2):157-62.
125. Gudelsky GA, Nash JF, Berry SA, Meltzer HY. Basic biology of clozapine: electrophysiological and neuroendocrinological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99 Suppl:S13-7.
126. Guerrero-Figueroa R, Gallant DM. Effects of pinoxepin and imipramine on the mesencephalic reticular formation and amygdaloid complex in the cat: neurophysiological and clinical correlations in human subjects. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967 Jul;9(7):387-403.
127. Guiso G, Caccia S. Distribution of the methylpiperazinopyridobenzoxazepine derivative JL13, a potential antipsychotic, in rat brain. *J Pharm Pharmacol* 2001 Mar;53(3):317-21.
128. Gully D, Frehel D, Marcy C, Spinazze A, Lespy L, Neliat G, Maffrand JP, Le Fur G. Peripheral biological activity of SR 27897: a new potent non-peptide antagonist of CCKA receptors. *Eur J Pharmacol* 1993 Feb 23;232(1):13-9.
129. Gyertyan I, Gal K. Dopamine D3 receptor ligands show place conditioning effect but do not influence cocaine-induced place preference. *Neuroreport* 2003 Jan 20;14(1):93-8.
130. Gyure K, Szentendrei T, Kanyicska B, Fekete MI, Ronai AZ. Dopamine receptor binding of a novel dibenzodioxazine derivative, EGYT-2509. *Pol J Pharmacol Pharm* 1985 May-Jun;37(3):253-61.
131. Hagino Y, Moroji T. Effects of systemically administered ceruletide on the in vivo release and metabolism of dopamine in the medial prefrontal cortex of awake, freely moving rats: an in vivo microdialysis study. *Brain Res*. 1994 Apr 25;644(1):40-6.
132. Hagino Y, Okuwa M, Moroji T: Effects of ceruletide and haloperidol on the hypothalamo-pituitary beta-endorphin system and brain beta-endorphin contents in the rat: with special reference to the effect of ceruletide in chronically haloperidol-treated rats. *Neuropept* 1991; 18: 1-14.
133. Halldin C, Farde L, Barnett A, Sedvall G. Synthesis of carbon-11 labelled SCH 39166, a new selective dopamine D-1 receptor ligand, and preliminary PET investigations. *Int J Rad Appl Instrum [A]* 1991;42(5):451-5.
134. Halldin C, Foged C, Farde L, Karlsson P, Hansen K, Gronvald F, Swahn CG, Hall H, Sedvall G. [11C]NNC 687 and [11C]NNC 756, dopamine D-1 receptor ligands. Preparation, autoradiography and PET investigation in monkey. *Nucl Med Biol* 1993 Nov;20(8):945-53.
135. Handelsmann GE, Nevins ME, Mueller LL, Arnolde SM, Cordi AA. Milacemide, a glycine prodrug, enhances performance of learning tasks in normal and amnesic rodents. *Pharmacol Biochem Behav* 1989 Dec;34(4):823-8.
136. Haney M, Ward AS, Foltin RW, Fischman MW. Effects of ecopipam, a selective dopamine D1 antagonist, on smoked cocaine self-administration by humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Jun;155(4):330-7.
137. Hansen KT, Stentoft K. Characterization of benzazepine UDP-glucuronosyl-transferases in laboratory animals and man. *Xenobiotica* 1995 Jun;25(6):611-22.
138. Hartmann RJ, Geller I. Effects of brofexine, a new anxiolytic, on experimentally induced conflict in rats. *Proc West Hartmann RJ, Geller I. Effects of brofexine, a new anxiolytic, on experimentally induced conflict in rats. Proc West Pharmacol Soc*. 1978;21:51-5.
139. Heffner TG, Downs DA, Meltzer LT, Wiley JN, Williams AE. CI-943, a potential antipsychotic agent. I. Preclinical behavioral effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1989 Oct;251(1):105-12.
140. Henck JW, Petrere JA, Anderson JA. Developmental neurotoxicity of CI-943: a novel antipsychotic. *Neurotoxicol Teratol* 1995 Jan-Feb;17(1):13-24.
141. Herpfer I, Lieb K. Substance p and substance p receptor antagonists in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *World J Biol Psychiatry* 2003 Apr;4(2):56-63.
142. Heuillet E, Petitiet F, Mignani S, Malleron JL, Lavayre J, Neliat G, Doble A, Blanchard JC. The naphtosultam derivative RP 62203 (fananserin) has high affinity for the dopamine D4 receptor. *Eur J Pharmacol* 1996 Oct 24;314(1-2):229-33.
143. Holden JMC, Itil TM, Keskiner A, et al: A comparison of perphenazine and P-5227 in chronic schizophrenics. *J Clin Pharmacology* 1969;9: 163-175.

144. Holland RL, Wesnes K, Dietrich B. Single dose human pharmacology of umespirone. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46(5):461-8.
145. Hollister LE, Davis KL, Berger PA. Butaclamol hydrochloride in newly admitted schizophrenics. *Psychopharmacol Commun* 1975;1(5):493-500.
146. Hou D, Schumacher D. The selection of a commercial route for the D1 antagonist Sch-39166. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001 Nov;4(6):792-9.
147. Hrib NJ, Jurcak JG, Bregna DE, Burgher KL, Hartman HB, Kafka S, Kerman LL, Kongsamut S, Roehr JE, Szewczak MR, Woods-Kettelberger AT, Corbett R. Structure-activity relationships of a series of novel (piperazinylbutyl) thiazolidinone antipsychotic agents related to 3-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]thien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-2,5,5-trimethyl-4-thiazolidinone maleate. *J Med Chem.* 1996 Sep 27;39(20):4044-57.
148. Hrib NJ, Jurcak JG, Bregna DE, Dunn RW, Geyer HM 3rd, Hartman HB, Roehr JE, Rogers KL, Rush DK, Szczepanik AM, et al. 3-[4-[1-(6-Fluorobenzo[b]thiophen-3-yl)-4-piperazinyl]butyl]-2,5,5-trimethyl-4-thiazolidinone: a new atypical antipsychotic agent for the treatment of schizophrenia. *J Med Chem.* 1992 Jul 10;35(14):2712-5.
149. Hruska RE. Possible dissociation of central dopamine receptor antagonism and cataleptic behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1985 Nov;23(5):789-95.
150. Huang Y, Kegeles LS, Bae S, Hwang D, Roth BL, Savage JE, Laruelle M. Synthesis of potent and selective dopamine D(4) antagonists as candidate radioligands. *Bioorg Med Chem Lett* 2001 Jun 4;11(11):1375-7.
151. Humber LG, Sideridis N, Asselin AA, Bruderlein FT, Voith K. Neuroleptics related to butaclamol. An investigation of the effects of chlorine substituents on the aromatic rings. *J Med Chem* 1978 Dec;21(12):1225-31.
152. Ikada M, Weber KH, Bechtel WD, et al: Relative efficacy of 1, 4-diazepines on GABA-stimulated chloride influx in rat brain vesicles. *Life Sci* 1989; 45: 349-358.
153. Imaz F, Ban TA, Lehmann HE. Proceedings: Butaclamol in the treatment of schizophrenia--a comparison of two treatment methods. *Psychopharmacol Bull* 1976 Jan;12(1):31-4.
154. Inanaga K, Inoue Y. Effect of a thyrotropin releasing hormone analog in a patient with myoclonus epilepsy. *Kurume Med J.* 1981;28(3):201-10.
155. Invernizzi R, Garavaglia C, Samanin R. JL13, a pyridobenzoxazepine compound with potential atypical antipsychotic activity, increases extracellular dopamine in the prefrontal cortex, but not in the striatum and the nucleus accumbens of rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000 Mar;361(3):298-302.
156. Itoh S, Takashima A, Igana K, Maesa Y: Memory-enhancing effect of a cerulein analogue following peripheral administration in the rat. *Drug Dev Res* 1992; 27/4: 377-387.
157. Istvan G, Gyertyan I, Gigler G, Somogyi E, Petocz L. Possible involvement of the antiserotonergic and antihistaminergic activity in the anticataleptogenic effect of EGYT-2509. *Acta Physiol Hung* 1990;75 Suppl:119-20.
158. Itil TM, Fredrickson JW, Schneider SJ, et al: Clopipazan (SKF 69. 634), a new neuroleptic essentially free of extrapyramidal liability: quantitative pharmaco-EEG and open label clinical trial. *Curr Ther Res* 1980; 27: 719-730.
159. Iyer RN, Davis MD, Juneau PL, Giordani AB. Brain extracellular levels of the putative antipsychotic CI-1007 and its effects on striatal and nucleus accumbens dopamine overflow in the awake rat. *J Pharm Pharmacol* 1998 Oct;50(10):1147-53.
160. Janssens de Varebeke P, Cavalier R, David-Remacle M, Youdim MB. Formation of the neurotransmitter glycine from the anticonvulsant milacemide is mediated by brain monoamine oxidase B. *J Neurochem* 1988 Apr;50(4):1011-6.
161. Janssens de Varebeke P, Pauwels G, Buysse C, David-Remacle M, De Mey J, Roba J, Youdim MB. The novel neuropsychotropic agent milacemide is a specific enzyme-activated inhibitor of brain monoamine oxidase B. *J Neurochem* 1989 Oct;53(4):1109-16.
162. Johnson SA, Luu NT, Herbst TA, Knapp R, Lutz D, Arai A, Rogers GA, Lynch G. Synergistic interactions between ampakines and antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Apr;289(1):392-7.
163. Johnson SA, Simmon VF. Randomized, double-blind, placebo-controlled international clinical trial of the Ampakine CX516 in elderly participants with mild cognitive impairment: a progress report. *J Mol Neurosci* 2002 Aug-Oct;19(1-2):197-200.
164. Karle J, Clemmesen L, Hansen L, Andersen M, Andersen J, Fensbo C, Sloth-Nielsen M, Skrummsager BK, Lublin H, Gerlach J. NNC 01-0687, a selective dopamine D1 receptor antagonist, in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Oct;121(3):328-9.
165. Karlsson P, Farde L, Halldin C, Swahn CG, Sedvall G, Foged C, Hansen KT, Skrummsager B. PET examination of [11C]NNC 687 and [11C]NNC 756 as new radioligands for the D1-dopamine receptor. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;113(2):149-56.
166. Karlsson P, Smith L, Farde L, Harnryd C, Sedvall G, Wiesel FA. Lack of apparent antipsychotic effect of the D1-dopamine receptor antagonist SCH39166 in acutely ill schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Oct;121(3):309-16.
167. Kawashima N, Okuyama S, Omura T, Chaki S, Tomisawa K. Effects of selective dopamine D4 receptor blockers, NRA0160 and L-745,870, on A9 and A10 dopamine neurons in rats. *Life Sci* 1999;65(24):2561-71.
168. Kehne JH, Baron BM, Carr AA, Chaney SF, Elands J, Feldman DJ, Frank RA, van Giersbergen PL, McCloskey TC, Johnson MP, McCarty DR, Poirrot M, Senyah Y, Siegel BW, Widmaier C. Preclinical characterization of the potential of the putative atypical antipsychotic MDL 100,907 as a potent 5-HT2A antagonist with a favorable CNS safety profile. *J Pharmacol Exp Ther* 1996 May;277(2):968-81.
169. Khroyan TV, Platt DM, Rowlett JK, Spealman RD. Attenuation of relapse to cocaine seeking by dopamine D(1) receptor agonists and antagonists in non-human primates. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 Feb 27; [epub ahead of print].
170. King FD, Hadley MS, McClelland CM: Substituted benzamides with conformationally restricted side chains. Indolizidine derivatives as central dopamine receptor antagonists. *J Med Chem* 31: 1708-1712, 1988.
171. Kleinbloesem CH, Jaquet-Muller F, al-Hamdan Y, Baldauf C, Gisclon L, Wesnes K, Curtin CR, Stubbs RJ, Walker SA, Brunner-Ferber F. Incremental dosage of the new antipsychotic mazapertine induces tolerance to cardiovascular and cognitive effects in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1996 Jun;59(6):675-85
172. Koenig JI, Gudelsky GA, Meltzer HY. Stimulation of corticosterone and beta-endorphin secretion in the rat by selective 5-HT receptor subtype activation. *Eur J Pharmacol.* 1987 May 7;137(1):1-8.
173. Kornhuber J, Kornhuber ME. Presynaptic dopaminergic modulation of cortical input to the striatum. *Life Sci* 1986 Aug 25;39(8):699-74.
174. Kovacic B, Stanley MR: Effect of neuroleptics and of potential new antipsychotic agents (MJ 13859-1 and MJ 13980-1) on a monkey model of tardive dyskinesia. *J Neural Transm* 1986; 65: 39-49.
175. Krahling H, Fuchs A, Ruhland M, Schon U, Mol F, Tulp M. KC 9172 (free base of KC 7218)--an antipsychotic/anxiolytic compound. II. Discrimination from

- typical neuroleptics and benzodiazepine-like minor tranquilizers. *Pharmacopsychiatry* 1988 Nov;21(6):399-401.
176. Krcmarik CS, Miceli JJ, Pachla LA. High-performance liquid chromatographic assay for a novel psychotropic drug (CI-943) in cynomolgus monkey plasma. *J Chromatogr* 1989 Nov 24;496(2):493-9.
177. Krisch I, Bole-Vunduk B, Pepelnak M, Lavric B, Ocvirk A, Budihna MV, Sket D. Pharmacological studies with two new ergoline derivatives, the potential antipsychotics LEK-8829 and LEK-8841. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Oct;271(1):343-52.
178. Kulagowski JJ, Broughton HB, Curtis NR, Mawer IM, Ridgill MP, Baker R, Emms F, Freedman SB, Marwood R, Patel S, Patel S, Ragan CI, Leeson PD. 3-((4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl)-methyl)-1H-pyrrolo-2,3-b-pyridine: an antagonist with high affinity and selectivity for the human dopamine D4 receptor. *J Med Chem* 1996 May 10;39(10):1941-2.
179. Kuznetsov IG, Slutskii LI, Suslova SK, Gol'dberg OA, Voronkov MG. Effect of 1-(chloromethyl)silatrane on biochemical indices in the tissue of experimental gastric ulcer. *Biull Eksp Biol Med*. 1984 Jun;97(6):658-60.
180. Lundbeck Institute Database. CNS Forum. Disponivel em www.luinst.org.
181. Labie C, Keane PE, Soubrie P, Le Fur G. The sigma receptor ligand SR 31742A increases neurotensin in the nucleus accumbens but not in the caudate-putamen of the rat. *Eur J Pharmacol* 1993 Feb 16;231(3):465-7.
182. Labus L, Nowak P, Bortel A, Kuballa G, Brus R. Effect of Nafadotride, the New Dopamine D3 Antagonist, on Dopamine (Da) and 5-Hydroxytryptamine (5-Ht) Turnover in the Brain of Rats: Comparison with Haloperidol and Clozapine. *Polish J Pharmacology* 2002; 54:184-206.
183. Langer O, Halldin C, Chou Y, Sandell J, Swahn C, Nagren K, Perrone R, Berardi F, Leopoldo M, Farde L. Carbon-11 pb-12: an attempt to visualize the dopamine d(4) receptor in the primate brain with positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 2000 Nov;27(8):707-14.
184. Lanig H, Uiz W, Gmeiner P. Comparative molecular field analysis of dopamine D4 receptor antagonists including 3-[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-ylmethyl]pyrazolo[1,5-a]pyridine (FAUC 113), 3-[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-ylmethyl]-1H-pyrrolo-[2,3-b]pyridine (L-745,870), and clozapine. *J Med Chem* 2001 Apr 12;44(8):1151-7.
185. Larson J, Lieu T, Petchpradub V & al: Facilitation of olfactory learning by a novel modulator of AMPA receptors. *Soc Neurosci Abstr* 20 (part 2): 1512 (abst. 622. 4), 1995.
186. Le Foll B, Schwartz JC, Sokoloff P. Dopamine D3 receptor agents as potential new medications for drug addiction. *Eur Psychiatry* 2000 Mar;15(2):140-6.
187. Le Fur G, Mizoule J, Rataud J, Uzan A. Mezilamine, a new dopamine antagonist, blocks presynaptic but stimulates postsynaptic alpha-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1979 Oct 15;58(4):359-67.
188. Levant B, Bissette G, Davis MD, Heffner TG, Nemeroff CB. Effects of CI-943, a potential antipsychotic drug, and haloperidol on regional brain neurotensin concentrations. *Synapse* 1991 Nov;9(3):225-30.
189. Leysen JE, Gommeren W, Janssen PF, Van Gompel P, Janssen PA. Receptor interactions of dopamine and serotonin antagonists: binding in vitro and in vivo and receptor regulation. *Psychopharmacol Ser* 1988;5:12-26.
190. Leysen JE, Van Gompel P, de Chaffoy de Courcelles D, Niemegeers CJ. Opposite regulation of serotonin-S2 and dopamine-D2 receptors in rat brain following chronic receptor blockade. *J Recept Res* 1987;7(1-4):223-39.
191. Leysen JE, Van Gompel P, Gommeren W, Woestenborghs R, Janssen PA. Down regulation of serotonin-S2 receptor sites in rat brain by chronic treatment with the serotonin-S2 antagonists: ritanserin and setoperone. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;88(4):434-44.
192. Liang X, Wang RY. Biphasic modulatory action of the selective sigma receptor ligand SR 31742A on N-methyl-D-aspartate-induced neuronal responses in the frontal cortex. *Brain Res* 1998 Oct 5;807(1-2):208-13.
193. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P, Gallager DW. Autoradiographic comparison of D1-specific binding of [3H]SCH39166 and [3H]SCH23390 in the primate cerebral cortex. *Brain Res* 1990 Dec 24;537(1-2):349-54.
194. Liebman JM, Gerhardt SC, Gerber R. Effects of 5-HT1A agonists and 5-HT2 antagonists on haloperidol-induced dyskinesias in squirrel monkeys: no evidence for reciprocal 5-HT-dopamine interaction. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;97(4):456-61.
195. Liegeois JF, Bonaventure P, Delarge J, Damas J. Antipsychotics and neuropeptides: the atypical profile of CI-943 and its relationship to neurotensin. *Neurosci Biobehav Rev* 1995 Winter;19(4):519-31.
196. Liégeois JF, Bruhwyler J, Damas J & al: JL 13, a promising atypical antipsychotic: A review of its preclinical profile. *Biol Psychiatry* 1997; 42/1S: 44S (abst. 14-126).
197. Liégeois JF, Bruhwyler J, Goudie AJ & al: The preclinical profile of an original pyridobenzoxazepine, JL 13. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6 (suppl. 4): 112 (abst. P. 3. 031).
198. Liegeois JF, Bruhwyler J, Petit C, Damas J, Delarge J, Geczy J, Kauffmann JM, Lamy M, Meltzer H, Mouithys-Mickalad A. Oxidation sensitivity may be a useful tool for the detection of the hematotoxic potential of newly developed molecules: application to antipsychotic drugs. *Arch Biochem Biophys* 1999 Oct 1;370(1):126-37.
199. Liljefors T, Bogeso KP. Conformational analysis and structural comparisons of (1R, 3S)-(+)- and (1S, 3R)- (-)-tefludazine, (S)-(+)- and (R)-(-)-octoclotheptin, and (+)-dexclamol in relation to dopamine receptor antagonism and amine-uptake inhibition. *J Med Chemistry* 31: 306-312, 1988.
200. Lipsitz L. Xanomeline. Gerontology Division. BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER. Research Programs. General Clinical Research Center & Core Laboratory. Disponivel em (21/04/2003): <http://www.bidmc.harvard.edu/medicine/researchprograms/gcrrcrp.htm>.
201. Lisciani R, Baldini A, Silvestrini B. General pharmacological properties of dapiprazole, a potential psychotropic agent. *Arzneimittelforschung*. 1982;32(6):674-8.
202. Lishmanov YuB, Maslov LN, Naryzhnaya NV, Tam SW. Ligands for opioid and sigma-receptors improve cardiac electrical stability in rat models of post-infarction cardiosclerosis and stress. *Life Sci*. 1999;65(1):PL13-7.
203. Litwin LC, Goldstein JM, Sutton EB, et al. Effects of altanserin, a selective 5-HT2 antagonist on amphetamine-induced suppression of dopamine cell firing. *Pharmacologist* 1986; 28: 109.
204. Liu YL, Heal DJ, Stock MJ. Mechanism of the thermogenic effect of Metabolite 2 (BTS 54 505), a major pharmacologically active metabolite of the novel anti-obesity drug, sibutramine. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 Sep;26(9):1245-53.
205. Long SK, Feenstra R, Kruse CG, Van Vliet BJ. DU 127090: A highly potent, atypical dopamine receptor ligand. Partial agonist character in neurochemistry assays in vivo. *Europ Neuropsychopharm* Sept 2000; 10, Suppl 3:S295.
206. LU-111995. In:Prous Science. *Drugs News & Perspectives* 1997 May; 10(4). (disponivel em: <http://www.prous.com/index.html>).
207. Lundbeck Annual Report 2002. (disponivel em <http://reports.huginonline.com/894711/114592.pdf>).
208. 186. 184. Lundbeck Institute Database. (Disponivel em [www.luinst.org/cp/en/CNSforum/ treatment/ psychotropics/](http://www.luinst.org/cp/en/CNSforum/treatment/psychotropics/)).

209. Lynch G. *Memory and the brain: unexpected chemistries and a new pharmacology*. *Neurobiol Learn Mem* 1998 Jul-Sep;70(1-2):82-100.
210. Macallum GE, Albassam MA. Renal toxicity of a nondopaminergic antipsychotic agent, trimethyl imidazopyrazolopyrimidine, in rats. *Toxicol Pathol*. 1994 Jan-Feb;22(1):39-47.
211. Magnusson T, Carlsson A, Fisher GH, Chang D, Folkers K. Effect of synthetic substance P on monoaminergic mechanisms in brain. *J Neural Transm* 1976;38(2):89-93.
212. Malleron JL, Comte MT, Gueremy C, Peyronel JF, Truchon A, Blanchard JC, Doble A, Piot O, Zundel JL, Huon C, et al. Naphthosultam derivatives: a new class of potent and selective 5-HT₂ antagonists. *J Med Chem* 1991 Aug;34(8):2477-83.
213. Mansbach RS, Brooks EW, Sanner MA, Zorn SH. Selective dopamine D₄ receptor antagonists reverse apomorphine-induced blockade of prepulse inhibition. *Psychopharmacology (Berl)* 1998 Jan;135(2):194-200.
214. Mansurova LA, Skorniakova AB, Kazimirovskaia VB, Smoliansko LE, Trofimov VV, Voronkov MG. Experimental study of the effect of physiologically active combinations on the stimulation of reparative osteogenesis. *Dokl Akad Nauk*. 1996 Nov;351(3):416-8.
215. Manzanedo C, Serrano A, Aguilar MA, Rodriguez-Arias M, Minarro J. Effects of CGS 10746B on hyperactivity and place preference induced by morphine. *Behav Brain Res* 2001 Nov 29;126(1-2):23-32.
216. Marengo S, Egan MF, Goldberg TE, Knable MB, McClure RK, Winterer G, Weinberger DR. Preliminary experience with an amphetamine (CX516) as a single agent for the treatment of schizophrenia: a case series. *Schizophr Res* 2002 Oct 1;57(2-3):221-6.
217. Martin RS, Secchi RL, Sung E, Lemaire M, Bonhaus DW, Hedley LR, Lowe DA. Effects of cannabinoid receptor ligands on psychosis-relevant behavior models in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 Jan;165(2):128-35.
218. Martinot JL, Paillere-Martinot ML, Loc'h C, Hardy P, Poirier MF, Mazoyer B, Beauvils B, Maziere B, Allilaire JF, Syrota A. The estimated density of D₂ striatal receptors in schizophrenia. A study with positron emission tomography and 76Br-bromolisuride. *Br J Psychiatry* 1991 Mar;158:346-50.
219. Martinot JL, Paillere-Martinot ML, Loc'h C, Lecrubier Y, Dao-Castellana MH, Aubin F, Allilaire JF, Mazoyer B, Maziere B, Syrota A. Central D₂ receptors and negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994 Jan;164(1):27-34.
220. Matheson GK, Guthrie D, Bauer C, Knowles A, White G, Ruston C. Sigma receptor ligands alter concentrations of corticosterone in plasma in the rat. *Neuropharmacology* 1991 Jan;30(1):79-87.
221. Matheson GK, Knowles A, Gage D, Michel C, Guthrie D, Bauer C, Blackburne J, Weinzapfel D. Modification of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity by serotonergic agents in the rat. *Pharmacology* 1997 Aug;55(2):59-65.
222. Matsubara S, Matsubara R, Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Dopamine D₁, D₂ and serotonin₂ receptor occupation by typical and atypical antipsychotic drugs in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 May;265(2):498-508.
223. Mazapertine. *WHO Drug Information*, 8 (4): 246, 1994.
224. Maziere B, Crouzel C, Venet M, Stulzaf O, Sanz G, Ottaviani M, Sejourne C, Pascal O, Bisserbe JC. Synthesis, affinity and specificity of 18F-setoperone, a potential ligand for in-vivo imaging of cortical serotonin receptors. *Int J Rad Appl Instrum B* 1988;15(4):463-8.
225. McCance-Katz EF, Kosten TA, Kosten TR. Going from the bedside back to the bench with ecopipam: a new strategy for cocaine pharmacotherapy development. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Jun;155(4):327-9.
226. Meco G, Lestingi L, Buzzi MG, Petrini P, Pasqualoni V, Falaschi P, Marini S. Neuroendocrine effects of setoperone: a new neuroleptic drug. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986;6(6):465-8.
227. Medline (PubMed). Disponivel em: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.
228. Meert TF, de Haes P, Janssen PA. Risperidone (R 64 766), a potent and complete LSD antagonist in drug discrimination by rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;97(2):206-12.
229. Meltzer LT, Christoffersen CL, Corbin AE, Ninteman FW, Serpa KA, Wiley JN, Wise LD, Heffner TG. CI-1007, a dopamine partial agonist and potential antipsychotic agent. II. Neurophysiological and behavioral effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Aug;274(2):912-20.
230. Meltzer LT, Christoffersen CL, Heffner TG, Freeman AS, Chiodo LA. CI-943, a potential antipsychotic agent. III. Evaluation of effects on dopamine neuronal activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1989 Oct;251(1):123-30.
231. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull* 1989;25(3):390-2.
232. Menon MK, Haddox VG. Suitability of amfonelic acid-induced locomotor stimulation in mice as a model for the evaluation of classical and atypical antipsychotics. *Neuropharmacology*. 1984 May;23(5):555-61.
233. Merchant KM, Gill GS, Harris DW, Huff RM, Eaton MJ, Lookingland K, Lutzke BS, McCall RB, Piercey MF, Schreur PJ, Sethy VH, Smith MW, Svensson KA, Tang AH, Vonvoigtlander PF, Tenbrink RE. Pharmacological characterization of U-101387, a dopamine D₄ receptor selective antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1996 Dec;279(3):1392-403.
234. Messmer E: Untersuchungen mit dem neuen medium Tranquilizer 4-(3-dimethylamino-propyliden)-9, 10-dihydro-4H-benzo[4, 5] cyclohepta[1, 2-b]thiophen (IB-503) in der inneren Medizin. *Arzneim Forsch* 1969;19: 735-736.
235. Mielke DH, Gallant DM, Oelsner T, Kessler CM, Tomlinson WK, Cohen GH. Butaclamol hydrochloride (AY-23,028): an early evaluation in severely ill schizophrenics. *Dis Nerv Syst* 1975 Jan;36(1):7-8.
236. Millan MJ, Dekeyne A, Rivet JM, Dubuffet T, Lavielle G, Brocco M. S33084, a novel, potent, selective, and competitive antagonist at dopamine D(3)-receptors: II. Functional and behavioral profile compared with GR218,231 and L741,626. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Jun;293(3):1063-73.
237. Millan MJ, Gobert A, Newman-Tancredi A, Lejeune F, Cussac D, Rivet JM, Audinot V, Dubuffet T, Lavielle G. S33084, a novel, potent, selective, and competitive antagonist at dopamine D(3)-receptors: I. Receptorial, electrophysiological and neurochemical profile compared with GR218,231 and L741,626. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Jun;293(3):1048-62.
238. Miu P, Jarvie KR, Radhakrishnan V, Gates MR, Ogden A, Ornstein PL, Zarrinmayeh H, Ho K, Peters D, Grabbell J, Gupta A, Zimmerman DM, Bleakman D. Novel AMPA receptor potentiators LY392098 and LY404187: effects on recombinant human AMPA receptors in vitro. *Neuropharmacology* 2001 Jun;40(8):976-83.
239. Miyamoto M, Fukuda N, Narumi S, Nagai Y, Saji Y, Nagawa Y. Gamma-butyrolactone-gamma-carbonyl-histidyl-prolinamide citrate (DN-1417): a novel TRH analog with potent effects on the central nervous system. *Life Sci*. 1981 Feb 23;28(8):861-9.
240. Mizuki Y, Nishikori S, Kajimura N, Imaizumi J, Yamada M, Inanaga K. A treatment trial with an analog of thyrotropin-releasing hormone (DN-1417) in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1985 Sep;20(9):1030-5.

241. Mizuki Y, Takada Y, Tsujimaru H, Takii O, Nishijima H. Effect of DN-1417 (TRH analog) on schizophrenic patients. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 1983;85(11):808-12.
242. Mizuki Y, Ushijima I, Yamada M, Tanaka M, Inanaga K. A treatment trial with an analog of thyrotropin-releasing hormone (DN-1417) and des-tyrosine-gamma-endorphin in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1986 Oct;1(4):303-13.
243. Moroji T. Effects of systemically administered ceruletide on the in vivo release and metabolism of dopamine in the medial prefrontal cortex of awake, freely moving rats: an in vivo microdialysis study. *Brain Res*. 1994 Apr 25;644(1):40-6.
244. Munirathinam S, Rogers G, Bahr BA. Positive modulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-type glutamate receptors elicits neuroprotection after trimethyltin exposure in hippocampus. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002 Dec 1;185(2):111-8.
245. Muramatsu M, Okuyama S, Tanaka M. Sigma-ligands for new therapeutic drugs. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1994 Sep;104(3):189-98.
246. Musachio JL, Scheffel U, Stathis M, Ravert HT, Mathews WB, Dannals RF. (+)-[C-11]-cis-N-benzyl-normetazocine: a selective ligand for sigma receptors in vivo. *Life Sci*. 1994;55(11):PL225-32.
247. Nagai T, Noda Y, Une T, Furukawa K, Furukawa H, Kan QM, Nabeshima T. Effect of AD-5423 on animal models of schizophrenia: phencyclidine-induced behavioral changes in mice. *Neuroreport* 2003 Feb 10;14(2):269-72.
248. Nagarajan N, Quast C, Boxall AR, Shahid M, Rosenmund C. Mechanism and impact of allosteric AMPA receptor modulation by the ampakine CX546. *Neuropharmacology* 2001 Nov;41(6):650-63.
249. Nakahara T, Matsumoto T, Hirano M, Uchimura H, Yokoo H, Nakamura K, Ishibashi K, Hirano H. Effect of DN-1417, a thyrotropin releasing hormone analog, on dopaminergic neurons in rat brain. *Peptides*. 1985 Nov-Dec;6(6):1093-9.
250. Nakazato A, Ohta K, Sekiguchi Y, Okuyama S, Chaki S, Kawashima Y, Hatayama K. Design, synthesis, structure-activity relationships, and biological characterization of novel arylalkoxyphenylalkylamine sigma ligands as potential antipsychotic drugs. *J Med Chem* 1999 Mar 25;42(6):1076-87.
251. Nann-Vernotica E, Donny EC, Bigelow GE, Walsh SL. Repeated administration of the D1/5 antagonist ecopipam fails to attenuate the subjective effects of cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Jun;155(4):338-47.
252. Narumi S, Nagai Y, Saji Y, Nagawa Y. A possible mechanism of action of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and its analog DN-1417 on the release of dopamine from the nucleus accumbens and striatum in rats. *Jpn J Pharmacol*. 1985 Dec;39(4):425-35.
253. Neale R, Fallon S, Gerhardt S, Liebman JM. Acute dyskinesias in monkeys elicited by haloperidol, mezilamine and the "antidyskinetic" drugs, oxiperomide and tiapride. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;75(3):254-7.
254. Neale R, Gerhardt S, Liebman JM, et al: Effects of the novel antipsychotics, RMI 81582 and clopizapan, on predictors of extrapyramidal liability in squirrel monkeys. *Drug Develop Res* 1983;3: 171-176.
255. Nelson DL, Taylor EW. Spiroxitrine: a selective serotonin1A receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 1986 May 13;124(1-2):207-8.
256. Nestoros JN, Lehmann HE, Ban TA. Butaclamol in the treatment of schizophrenia. A standard-controlled clinical trial. *Int Pharmacopsychiatry* 1978;13(3):138-50.
257. Nicholson AN, Wright CM: Comparative studies with thieno- and benzodiazepines: spatial delayed alternation behaviour in the monkey (*Macaca mulatta*). *Neuropharmacology* 1980;19: 491-495.
258. Nielsen EB, Andersen PH. Dopamine receptor occupancy in vivo: behavioral correlates using NNC-112, NNC-687 and NNC-756, new selective dopamine D1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1992 Aug 14;219(1):35-44.
259. Noda Y, Kurumiya S, Miura Y, Oka M. Comparative study of 2-(4-ethyl-1-piperazinyl)-4-(fluorophenyl)-5,6,7,8,9, 10-hexahydrocycloocta[b]pyridine (AD-5423) and haloperidol for their pharmacological activities related to antipsychotic efficacy and/or adverse side-effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 May;265(2):745-51.
260. Nyman N, Keates EU. Effects of dapiprazole on the reversal of pharmacologically induced mydriasis. *Optom Vis Sci*. 1990 Sep;67(9):705-9.
261. Offord SJ, Wong DF, Nyberg S. The role of positron emission tomography in the drug development of M100907, a putative antipsychotic with a novel mechanism of action. *J Clin Pharmacol* 1999 Aug;Suppl:17S-24S.
262. Ogawa N, Mizuno S, Mori A, Nukina I, Ota Z, Yamamoto M. Potential anti-depressive effects of thyrotropin releasing hormone (TRH) and its analogues. *Peptides*. 1984 Jul-Aug;5(4):743-6.
263. Ohta H, Kato Y, Matsushita N, Shimatsu A, Kabayama Y, Imura H. Central inhibitory action of TRH on prolactin secretion in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1985 May;179(1):9-12.
264. Oka M, Noda Y, Ochi Y, Furukawa K, Une T, Kurumiya S, Hino K, Karasawa T. Pharmacological profile of AD-5423, a novel antipsychotic with both potent dopamine-D2 and serotonin-52 antagonist properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 Jan;264(1):158-65.
265. Okugawa H, Ueda R, Matsumoto K, Kawanishi K, Kato A. Effect of jinkoh-eremol and agarospirrol from agarwood on the central nervous system in mice. *Planta Med*. 1996 Feb;62(1):2-6.
266. Okugawa H, Ueda R, Matsumoto K, Kawanishi K, Kato K. Effects of sesquiterpenoids from "Oriental incenses" on acetic acid-induced writhing and D2 and 5-HT2A receptors in rat brain. *Phytomedicine*. 2000 Oct;7(5):417-22.
267. Okuyama S. Atypical antipsychotic profiles of sigma receptor ligands. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1999 Jul;114(1):13-23.
268. Okuyama S, Imagawa Y, Ogawa S, Araki H, Ajima A, Tanaka M, Muramatsu M, Nakazato A, Yamaguchi K, Yoshida M, et al. NE-100, a novel sigma receptor ligand: in vivo tests. *Life Sci* 1993;53(18):PL285-90.
269. Okuyama S, Imagawa Y, Sakagawa T, Nakazato A, Yamaguchi K, Katoh M, Yamada S, Araki H, Otomo S. NE-100, a novel sigma receptor ligand: effect on phencyclidine-induced behaviors in rats, dogs and monkeys. *Life Sci* 1994;55(7):PL133-8.
270. ORGANON. Oxiperomide. (Disponível em http://www.gpcr.org/7tm/ligand/Organon/Tablig/LIG_C5322532.html.)
271. Patel S, Chapman KL, Marston D, Hutson PH, Ragan CI. Pharmacological and functional characterisation of dopamine D4 receptors in the rat retina. *Neuropharmacology* 2003 Jun;44(8):1038-1046.
272. Patel S, Freedman S, Chapman KL, Emms F, Fletcher AE, Knowles M, Marwood R, Mcallister G, Myers J, Curtis N, Kulagowski JJ, Leeson PD, Ridgill M, Graham M, Matheson S, Rathbone D, Watt AP, Bristow LJ, Rupniak NM, Baskin E, Lynch JJ, Ragan CI. Biological profile of L-745,870, a selective antagonist with high affinity for the dopamine D4 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 Nov;283(2):636-47.
273. Pena-Ramos A, Muniz C, Goodman LI, Borgen LA. Controlled comparison of trebenzomine with doxepin as an antidepressant-anxiolytic. *J Clin Psychiatry*. 1979 Feb;40(2):104-6.
274. Perry KW, Nisenbaum LK, George CA, Shannon HE, Felder CC, Bymaster FP. The muscarinic agonist xanomeline

- increases monoamine release and immediate early gene expression in the rat prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2001 Apr 15;49(8):716-25.
275. Piercey MF, Broderick PA, Hoffmann WE, Vogelsang GD. U-66444B and U-68553B, potent autoreceptor agonists at dopaminergic cell bodies and terminals. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Aug;254(2):369-74.
276. Pillai G, Brown NA, McAllister G, Milligan G, Seabrook GR. Human D2 and D4 dopamine receptors couple through betagamma G-protein subunits to inwardly rectifying K⁺ channels (GIRK1) in a *Xenopus* oocyte expression system: selective antagonism by L-741,626 and L-745,870 respectively. *Neuropharmacology* 1998 Aug;37(8):983-7.
277. Poncelet M, Arnone M, Heaulme M, Gonolons N, Gueudet C, Santucci V, Thurneyssen O, Keane P, Gully D, Le Fur G, et al. Neurobehavioural effects of SR 27897, a selective cholecystokinin type A (CCK-A) receptor antagonist. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1993 Jul;348(1):102-7.
278. Poncelet M, Barnouin MC, Breliere JC, Le Fur G, Soubrie P. Blockade of cannabinoid (CB1) receptors by 141716 selectively antagonizes drug-induced reinstatement of exploratory behaviour in gerbils. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 May;144(2):144-50.
279. Poncelet M, Santucci V, Paul R & al: Neuropharmacological profile of a novel and selective ligand of the sigma site: SR 31742A. *Neuropharmacology* 1993; 32/6: 605-615.
280. Porsolt RD, Jalfre M. Neuroleptic-induced acute dyskinesias in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1981; 75(1):16-21.
281. Pugsley TA, Coughenour LL, Myers SL, Shih YH, Courtland GG, Berghoff W, Stewart SF. CI-943, a potential antipsychotic agent. II. Neurochemical effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1989 Oct;251(1):113-22.
282. Pugsley TA, Lippmann W. Effects of taclamine (AY-22,214), a new psychoactive agent, on catecholamine and serotonin metabolism. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1975 Jan;213(1):73-87.
283. Pugsley TA, Merker J, Lippman W. Effect of structural analogs of butaclamol (a new antipsychotic drug) on striatal homovanillic acid and adenylyl cyclase of olfactory tubercle in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1976 Aug;54(4):510-5.
284. Ranga K, Krishnan R. Clinical experience with substance P receptor (NK1) antagonists in depression. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 11:25-9.
285. Rao KV, Puri VN. Hypothermic response produced by manassantin A, a novel neuroleptic agent. *Life Sci.* 1988;42(26):2717-20.
286. Rao KV, Puri VN, Diwan PK, Alvarez FM. Preliminary evaluation of manassantin A, a potential neuroleptic agent from *Saururus cernuus*. *Pharmacol Res Commun.* 1987 Sep;19(9):629-38.
287. Rao KV, Puri VN, el-Sawaf HA. Further studies on the neuroleptic profile of manassantin A. *Eur J Pharmacol.* 1990 Apr 25;179(3):367-76.
288. Reitz AB, Baxter EW, Codd EE, Davis CB, Jordan AD, Maryanoff BE, Maryanoff CA, McDonnell ME, Powell ET, Renzi MJ, Schott MR, Scott MK, Shank RP, Vaught JL. Orally active benzamide antipsychotic agents with affinity for dopamine D2, serotonin 5-HT1A, and adrenergic alpha1 receptors. *J Med Chem* 1998 Jun 4;41(12):1997-2009.
289. Reitz AB, Bennett DJ, Blum PS, Codd EE, Maryanoff CA, Ortegon ME, Renzi MJ, Scott MK, Shank RP, Vaught JL. A new arylpiperazine antipsychotic with high D2/D3/5-HT1A/alpha 1A-adrenergic affinity and a low potential for extrapyramidal effects. *J Med Chem* 1994 Apr 15;37(8):1060-2.
290. Rogoz Z, Klodzinska A, Maj J. Anxiolytic-like effect of nafadotride and PNU 99194A, dopamine D3 receptor antagonists in animal models. *Pol J Pharmacol* 2000 Nov-Dec;52(6):459-62.
291. Romach MK, Glue P, Kampman K, Kaplan HL, Somer GR, Poole S, Clarke L, Coffin V, Cornish J, O'Brien CP, Sellers EM. Attenuation of the euphoric effects of cocaine by the dopamine D1/D5 antagonist ecopipam (SCH 39166). *Arch Gen Psychiatry* 1999 Dec;56(12):1101-6.
292. Rosse RB, Schwartz BL, Davis RE, Deutsch SI. An NMDA intervention strategy in schizophrenia with "low-dose" milacemide. *Clin Neuropharmacol* 1991 Jun;14(3):268-72.
293. Rosse RB, Schwartz BL, Leighton MP, Davis RE, Deutsch SI. An open-label trial of milacemide in schizophrenia: an NMDA intervention strategy. *Clin Neuropharmacol* 1990 Aug;13(4):348-54.
294. Rugsley TA, Davis MD, Akunne HC, Cooke LW, Whetzel SZ, MacKenzie RG, Shih YH, van Leeuwen DH, DeMattos SB, Georgic LM, et al. CI-1007, a dopamine partial agonist and potential antipsychotic agent. I. Neurochemical effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Aug;274(2):898-911.
295. Ruhland M, Krahling H, Fuchs A, Schon U. KC 9172 (free base of KC 7218)--an antipsychotic/anxiolytic compound. I. Antipsychotic and anxiolytic activity in comparison with chlorpromazine, clozapine, diazepam and buspirone. *Pharmacopsychiatry* 1988 Nov;21(6):396-8.
296. Ruhland M, Liepmann H, Muesch HR, et al: 1, 2 Anellated 1, 4-benzodiazepine derivatives - a new class of antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 1985; 18: 174-177.
297. Saller CF, Czupryna MJ, Salama AI. 5-HT2 receptor blockade by ICI 169,369 and other 5-HT2 antagonists modulates the effects of D-2 dopamine receptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1990 Jun;253(3):1162-70.
298. Salmi P, Ahlenius S. Further evidence for clozapine as a dopamine D1 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1996 Jun 20;307(1):27-31.
299. Santucci V, Gueudet C, Thurneyssen O, Gully D, Soubrie P, Le Fur G. The CCKA receptor antagonist SR 27897 differentially influences the activity of A9 and A10 dopaminergic neurons in the rat. *Ann N Y Acad Sci* 1994 Mar 23;713:364-7.
300. Sautel F, Griffon N, Sokoloff P & al: Nafadotride, a potent preferential dopamine D3 receptor antagonist, activates locomotion in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275/3: 1239-1246.
301. Schechter MD, Boja JW. CGS 10746B is able to attenuate the effects of amphetamine: further evidence for dopaminergic mediation. *Pharmacol Biochem Behav* 1988 Aug;30(4):1089-92.
302. Schetz JA, Kim OJ, Sibley DR. Pharmacological characterization of mammalian D1 and D2 dopamine receptors expressed in *Drosophila* Schneider-2 cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2003 Feb;23(1):99-109.
303. Schmidt CJ, Fadaye GM, Sullivan CK, Taylor VL. 5-HT2 receptors exert a state-dependent regulation of dopaminergic function: studies with MDL 100,907 and the amphetamine analogue, 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1992 Nov 13;223(1):65-74.
304. Schmidt WJ, Krahling H, Ruhland M. Antagonism of AP-5- and amphetamine-induced behaviour by timelotem as compared with clozapine and haloperidol. *Life Sci* 1987 Oct 19;41(16):1909-14.
305. Schwartz BL, Hashtroudi S, Herting RL, Handerson H, Deutsch SI. Glycine prodrug facilitates memory retrieval in humans. *Neurology* 1991 Sep;41(9):1341-3.
306. Schwende FJ, Rykert UM. Determination of alentamol hydrobromide, a novel antipsychotic agent, in human blood plasma and urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection and solid-phase extraction. *J Chromatogr.* 1991 Apr 19;565(1-2):488-96.
307. Seeman P. Atypical Antipsychotics: Mechanism of Action. *Canad J Psychiatry* feb 2002;47(1):27-38.

308. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998 Mar;3(2):123-34.
309. Seibyl JP, Zea-Ponce Y, Brenner L, Baldwin RM, Krystal JH, Offord SJ, Mochoviak S, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB. Continuous intravenous infusion of iodine-123-IBZM for SPECT determination of human brain dopamine receptor occupancy by antipsychotic agent RWJ-37796. *J Nucl Med* 1996 Jan;37(1):11-5.
310. Shannon HE, Hart JC, Bymaster FP, Calligaro DO, DeLapp NW, Mitch CH, Ward JS, Fink-Jensen A, Sauerberg P, Jeppesen L, Sheardown MJ, Swedberg MD. Muscarinic receptor agonists, like dopamine receptor antagonist antipsychotics, inhibit conditioned avoidance response in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Aug;290(2):901-7.
311. Shannon HE, Rasmussen K, Bymaster FP, Hart JC, Peters SC, Swedberg MD, Jeppesen L, Sheardown MJ, Sauerberg P, Fink-Jensen A. Xanomeline, an M(1)/M(4) preferring muscarinic cholinergic receptor agonist, produces antipsychotic-like activity in rats and mice. *Schizophr Res* 2000 May 5;42(3):249-59.
312. Shapiro LA, Offord SJ, Ordway GA. The effect of chronic treatment with a novel aryl-piperazine antipsychotic on monoamine receptors in rat brain. *Brain Res* 1995 Apr 24;677(2):250-6.
313. Sharma A, Kramer ML, Wick PF, Liu D, Chari S, Shim S, Tan W, Ouellette D, Nagata M, DuRand CJ, Kotb M, Deth RC. D4 dopamine receptor-mediated phospholipid methylation and its implications for mental illnesses such as schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999 May;4(3):235-46.
314. Shiota K, Yoshida K, Noguchi C, Nakayama R. In vitro thyrotrophin release with thyrotropin-releasing hormone and an analogue, DN-1417. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984 May;106(1):71-8.
315. Shrikhande A, Courtney C, Smith D, Melch M, McConkey M, Bergeron J, Wong SK. Fully automated radioligand binding filtration assay for membrane-bound receptors. *Biotechniques* 2002 Oct;33(4):932-7.
316. Sietnieks A. Involvement of 5-HT2 receptors in the LSD- and L-5-HTP-induced suppression of lordotic behavior in the female rat. *J Neural Transm*. 1985;61(1-2):65-80.
317. Singh K, Tripp SL, Dunton AW, Douglas FL, Rakhit A. Determination of in vivo hepatic extraction ratio from in vitro metabolism by rat hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 1991 Sep-Oct;19(5):990-6.
318. Skarsfeldt T. Differential effects after repeated treatment with haloperidol, clozapine, thioridazine and tefludazine on SNC and VTA dopamine neurones in rats. *Life Sci* 1988;42(10):1037-44.
319. Skarsfeldt T. The electrically-stimulated spinal reflex in pithed rats: a possible test model for evaluating blockade of central dopamine D1 and D2 receptors. *Pharmacol Toxicol*. 1989 Mar;64(3):298-301.
320. Skrumsager BK, Christensen JV, Snel S, Seiberling M. Tolerability, safety and pharmacokinetics of single dose and multiple dosing of the selective D1 antagonist NNC 01-0687 in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Oct;121(3):294-9.
321. Snyder SH, Largent BL. Receptor mechanisms in antipsychotic drug action: focus on sigma receptors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989 Winter;1(1):7-15.
322. Solvay Pharmaceuticals. Annual Report 2002. Disponivel em http://www.solvay-investors.com/static_files/attachments/ar2002_gb_pharmaceut icals.pdf
323. Sorensen SM, Kehne JH, Fadaye GM, Humphreys TM, Ketteler HJ, Sullivan CK, Taylor VL, Schmidt CJ. Characterization of the 5-HT2 receptor antagonist MDL 100907 as a putative atypical antipsychotic: behavioral, electrophysiological and neurochemical studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 Aug;266(2):684-91.
324. Sosunov EA, Gainullin RZ, Danilo P Jr, Anyukhovskiy EP, Kirchengast M, Rosen MR. Electrophysiological effects of LU111995 on canine hearts: in vivo and in vitro studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Jul;290(1):146-52.
325. Sprah L, Zivin M, Sket D. Ergoline derivative LEK-8829-induced turning behavior in rats with unilateral striatal ibotenic acid lesions: interaction with bromocriptine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Mar;288(3):1093-100.
326. Squires RF, Saederup E. Clozapine and several other antipsychotic/antidepressant drugs preferentially block the same 'core' fraction of GABA(A) receptors. *Neurochem Res* 1998 Oct;23(10):1283-90.
327. Sramek JJ, Eldon MA, Posvar E, Feng MR, Jhee SS, Hourani J, Sedman AJ, Cutler NR. Initial safety, tolerability pharmacodynamics, and pharmacokinetics of CI-1007 in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(1):93-9.
328. Sramek JJ, Kirkesseli S, Paccaly-Moulin A, Davidson J, Jhee SS, Hourani J, Semiond D, Cutler NR. A bridging study of fananserin in schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(4):811-8.
329. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 2001 Dec;62(12):923-4.
330. Stahl SM. Substance P and the neurokinins: novel peptide neurotransmitters in psychopharmacology. *J Clin Psychiatry* 1999 Feb; 60(2):77-8.
331. Stanhope KJ, Mirza NR, Bickerdike MJ, Bright JL, Harrington NR, Hesselink MB, Kennett GA, Lightowler S, Sheardown MJ, Syed R, Upton RL, Wadsworth G, Weiss SM, Wyatt A. The muscarinic receptor agonist xanomeline has an antipsychotic-like profile in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Nov;299(2):782-92.
332. Stanley M, Rotrosen J, Sculerati N, Gershon S, Kuhn C, Cohen BM. Atypical antidopaminergic properties of CI-686: a potential antipsychotic agent. *Psychopharmacology (Berl)*. 1979;66(1):23-7.
333. Steiner G, Bach A, Bialojan S & al: D4/5-HT2A receptor antagonists: LU-111995 and other potential new antipsychotics in development. *Drugs Fut* 1998;23/2: 191-204.
334. Stoessl AJ, Dourish CT, Iversen SD. Pharmacological characterization of the behavioural syndrome induced by the NK-3 tachykinin agonist senktide in rodents: evidence for mediation by endogenous 5-HT. *Brain Res*. 1990 May 28;517(1-2):111-6.
335. Stutzmann JM, Eon B, Darche F, Lucas M, Rataud J, Piot O, Blanchard JC, Laduron PM. Are 5-HT2 antagonists endowed with anxiolytic properties in rodents? *Neurosci Lett* 1991 Jul 8;128(1):4-8.
336. Sugerma AA: A controlled trial of a new antidepressant WIN 27147-2. *Curr Ther Res* 1978; 24: 227-231.
337. Sur RN, Shanker G, Rathore RK, Chak IM, Agarwal SK, Jain PC. Pharmacological studies on 1-(p-aminophenoxy)-3-[N1-(O-methoxyphenyl)-N4-piperazinyl] propane dihydrochloride (74-637). *Indian J Exp Biol*. 1980 Oct;18(10):1190-1.
338. Svendsen O, Arnt J, Boeck V, et al: The neuropharmacological profile of tefludazine, a potential antipsychotic drug with dopamine and serotonin antagonistic effects. *Drug Dev Res* 7: 35-47, 1986.
339. Talvik-Lofti M, Nyberg S, Nordstrom AL, Ito H, Halldin C, Brunner F, Farde L. High 5HT2A receptor occupancy in M100907-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Mar;148(4):400-3.
340. Tam SW, Steinfels GF, Gilligan PJ, Schmidt WK, Cook L. DuP 734 [1-(cyclopropylmethyl)-4-(2'(4'-fluorophenyl)-2'-oxoethyl)- piperidine HBr], a sigma and 5-hydroxytryptamine2

- receptor antagonist: receptor-binding, electrophysiological and neuropharmacological profiles. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992 Dec;263(3):1167-74.
341. Tammenmaa IA, McGrath JJ, Sailas E, Soares-Weiser K. Cholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD000207.
342. Tang AH, Franklin SR, Himes CS, Smith MW, Tenbrink RE. PNU-96415E, a potential antipsychotic agent with clozapine-like pharmacological properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Apr;281(1):440-7.
343. TenBrink RE, Bergh CL, Duncan JN, Harris DW, Huff RM, Lahti RA, Lawson CF, Lutzke BS, Martin LJ, Rees SA, Schlachter SK, Sih JC, Smith MW. (S)-(-)-4-[4-[2-(isochroman-1-yl)ethyl]-piperazin-1-yl] benzenesulfonamide, a selective dopamine D4 antagonist. *J Med Chem* 1996 Jun 21;39(13):2435-7.
344. Tieppo CA, Ferreira FS, Sassatani AS, Felicio LF, Nasello AG. Opposite modulation of apomorphine- or amphetamine-induced stereotypy by antagonists of CCK receptors. *Eur J Pharmacol* 2000 Jan 10;387(2):189-96.
345. Truffinet P, Tamminga CA, Fabre LF, Meltzer HY, Riviere ME, Papillon-Downey C. Placebo-controlled study of the D4/5-HT2A antagonist fananserin in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999 Mar;156(3):419-25.
346. Ujike H, Kuroda S, Otsuki S. Sigma Receptor antagonists block the development of sensitization to cocaine. *Eur J Pharmacol* 1996 Jan 25;296(2):123-8.
347. USAN Council. Gevotroline hydrochloride. WY-47, 384. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 110.
348. USAN Council. New Names. Dapiprazole hydrochloride. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 456.
349. Uzan A, Le Fur G, Mitrani N, Kabouche M, Donadieu AM. Effects on striatal and mesolimbic dopamine systems of a new potential antipsychotic drug -mezilamine- with weak cataleptogenic properties. *Life Sci* 1978 Jul 17;23(3):261-73.
350. Valeri P, Palmery M, Silvestrini B. Binding profile of trazodone and dapiprazole to some brain receptors. *Drugs Exp Clin Res*. 1988;14(1):53-8.
351. van Dyck CH, Tan PZ, Baldwin RM, Amici LA, Garg PK, Ng CK, Soufer R, Charney DS, Innis RB. PET quantification of 5-HT2A receptors in the human brain: a constant infusion paradigm with [¹⁸F]altanserin. *J Nucl Med*. 2000 Feb;41(2):234-41.
352. Van Vliet BJ, Mos J, Van der Heijden JAM, Feenstra R, Kruse CG, Long SK. DU 127090: A highly potent, atypical dopamine receptor ligand. A putative potent full spectrum antipsychotic with low EPS potential. *Europ Neuropsychopharm* Sept 2000; 10, Suppl 3:S293.
353. Van Vliet BJ, Ronken E, Tulp M, Feenstra R, Kruse CG, Long SK. DU 127090: A highly potent, atypical dopamine receptor ligand. High potency but low efficacy at dopamine D2 receptors in vitro. *Europ Neuropsychopharm* Sept 2000; 10, Suppl 3:S294.
354. Vandergriff J, Huff K, Bond A, Lodge D. Potentiation of responses to AMPA on central neurones by LY392098 and LY404187 in vivo. *Neuropharmacology* 2001 Jun;40(8):1003-9.
355. Vanover KE. Effects of AMPA receptor positive modulators on amphetamine- and dizocilpine-induced locomotion. *Eur J Pharmacol* 1997 Aug 6;332(2):115-9.
356. Vera PL, Nadelhaft I. Effects of the atypical neuroleptic clozapine on micturition parameters in anesthetized rats. *Neurorol Urodyn* 2001;20(5):623-39.
357. Verhoeff NP, Meyer JH, Kecojevic A, Hussey D, Lewis R, Tauscher J, Zipursky RB, Kapur S. A voxel-by-voxel analysis of [¹⁸F]setoperone PET data shows no substantial serotonin 5-HT(2A) receptor changes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000 Oct 30;99(3):123-35.
358. Veroff AE, Bodick NC, Offen WW, Sramek JJ, Cutler NR. Efficacy of xanomeline in Alzheimer disease: cognitive improvement measured using the Computerized Neuropsychological Test Battery (CNTB). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998 Dec;12(4):304-12.
359. Voith K, Bruderlein FT, Humber LG. Neuroleptics related to butaclamol. Synthesis and some psychopharmacological effects of a series of 3-aryl analogues. *J Med Chem* 1978 Jul;21(7):694-8.
360. Voith K, Cummings JR. Behavioral studies on the enantiomers of butaclamol demonstrating absolute optical specificity for neuroleptic activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1976 Aug;54(4):551-60.
361. Voith K, Herr F. The behavioral pharmacology of butaclamol hydrochloride (AY-23,028), a new potent neuroleptic drug. *Psychopharmacologia* 1975 Apr 30;42(1):11-20.
362. Wang WY, Freeman JP, Burian MA, Vonvoigtlander PF, Szmuszkovicz J. Synthesis and biological activity of 2-amino-1-oxa-2,3-dihydro-1-H-phenalene derivatives. *Drug Des Deliv*. 1990 Sep;6(3):177-82.
363. Watanabe M, Rominger D, Hurt SD, De Souza EB, Tam SW. [³H]1-(cyclopropylmethyl)-4-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl) piperidine HBr (DuP 734). A selective ligand for sigma receptors in mouse brain in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 Sep;266(3):1541-8.
364. Weber KH, Kuhn FJ, Boke-Kuhn K, Lehr E, Danneberg PB, Hommer D, Paul SM, Skolnick P. Pharmacological and neurochemical properties of 1,4-diazepines with two annelated heterocycles ('hetrazepines'). *Eur J Pharmacol*. 1985 Feb 12;109(1):19-31.
365. White FJ, Wang RY. Effects of tiaspirone (BMY-13859) and a chemical congener (BMY-13980) on A9 and A10 dopamine neurons in the rat. *Neuropharmacology* 1986 Sep;25(9):995-1001.
366. WHO Chronicle 39:3 (Suppl), 1985.
367. WHO Drug Information vol 1(3): 191, 1987.
368. WHO Drug Information, Vol. 16, No. 2, 2002.
369. Wicke K, Teschendorf HJ, Weddige FK, Freeman AS, Knoll AG and Texas Tech University. Electrophysiological Effects Of The Potential Antipsychotic Belaperidone On Dopamine Neurons. Reported at the 29th Society for Neuroscience Conference in Miami Beach, Florida, October 23-28 1999.
370. Wolf W. DU-127090 Solvay/H Lundbeck. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003 Jan;4(1):72-6.
371. Wood PL, Altar CA, Kim HS. Presynaptic inhibition of nigrostriatal dopamine release in the mouse: lack of cross tolerance between apomorphine, GBL and CGS 10746B. *Life Sci* 1988;42(16):1503-6.
372. Wood PL, McQuade PS: Ciclindole and flucindole: novel tetrahydro-carbazolamine neuroleptics. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1984; 8: 773-777.
373. Wright JL, Caprathe BW, Downing DM, Glase SA, Heffner TG, Jaen JC, Johnson SJ, Kesten SR, MacKenzie RG, Meltzer LT, et al. The discovery and structure-activity relationships of 1,2,3,6-tetrahydro-4-phenyl-1-[(arylcyclohexenyl)alkyl]pyridines. Dopamine autoreceptor agonists and potential antipsychotic agents. *J Med Chem* 1994 Oct 14;37(21):3523-33.
374. Wright JL, Downing DM, Feng MR, Hayes RN, Heffner TG, MacKenzie RG, Meltzer LT, Pugsley TA, Wise LD. Identification, characterization and pharmacological profile of three metabolites of (R)-(+)-1,2,3,6-tetrahydro-4-phenyl-1-[(3-phenylcyclohexen-1-yl)methyl]pyridine (CI-1007), a dopamine autoreceptor agonist and potential antipsychotic agent. *J Med Chem* 1995 Dec 22;38(26):5007-14.
375. Wu WN, McKown LA. Recent advances in biotransformation of CNS and cardiovascular agents. *Curr Drug Metab* 2000 Nov;1(3):255-70.
376. Wu WN, McKown LA, Moyer MD, Reitz AB. In vitro biotransformation of the new antipsychotic agent, RWJ-46344

- in rat hepatic S9 fraction: API-MS/MS/MS identification of metabolites. *J Pharm Biomed Anal* 2000 Dec 15;24(2):307-16.
377. Wu WN, McKown LA, Takacs AR, Jones WJ, Reitz AB. Iotransformation of the antipsychotic agent, mazapertine, in dog--mass spectral characterization and identification of metabolites. *Xenobiotica* 1999 May;29(5):453-66.
378. Yamada KA. Modulating excitatory synaptic neurotransmission: potential treatment for neurological disease? *Neurobiol Dis* 1998 Aug;5(2):67-80.
379. Yamada S, Kojima H, Tsutsumi T, Nakamura J, Anraku S, Nishi S, Inanaga K. A thyrotropin releasing hormone analog, DN-1417, increases endogenous dopamine release from slices of rat striatum and nucleus accumbens. *Kurume Med J*. 1983;30 Suppl:S29-35.
380. Yokoo H, Nakahara T, Matsumoto T, Inanaga K, Uchimura H. Effect of TRH analog (DN-1417) on tyrosine hydroxylase activity in mesocortical, mesolimbic and nigrostriatal dopaminergic neurons of rat brain. *Peptides*. 1987 Jan-Feb;8(1):49-53.
381. Yu RL, Aaron CS, Ulrich RG, Thilagar A, Kumaroo PV, Wang Y. Chromosomal breakage following treatment of CHO-K1 cells in vitro with U-68,553B is due to induction of undercondensation of heterochromatin. *Environ Mol Mutagen*. 1992;20(3):172-87.
382. Zajac JM, Gully D, Maffrand JP. [3H]-SR 27897B: a selective probe for autoradiographic labelling of CCK-A receptors in the brain. *J Recept Signal Transduct Res* 1996 Jan-Mar;16(1-2):93-113.
383. Zetler G. Neuroleptic-like effects of ceruletide and cholecystokinin octapeptide: interactions with apomorphine, methylphenidate and picrotoxin. *Eur J Pharmacol*. 1983 Oct 28;94(3-4):261-70.
384. Zhuk EA, Shirinskii VS. The effect of new biologically active substances on effector T-lymphocytes in vitro. *Eksp Klin Farmakol*. 1993 Mar-Apr;56(2):44-7.
385. Zivin M, Sprah L, Sket D. Antiparkinsonian potential of interaction of LEK-8829 with bromocriptine. *Eur J Pharmacol* 1998 May 22;349(2-3):151-7.
386. Zivin M, Sprah L, Sket D. The D1 receptor-mediated effects of the ergoline derivative LEK-8829 in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Br J Pharmacol* 1996 Nov;119(6):1187-96.

Índice Remissivo de Antipsicóticos

Códigos Numéricos

2-Bromolisuride – v. bromergurida.
2-Daodp – outros antipsicóticos, pg 420.
2K-95451 – v. bromergurida.
3-Fbot – outros antipsicóticos, pg 421.
3-Chlorocarpipramine – v. clocapramina.
5-OMe-BPAT – benzamidas outras, pg 239.
7-Hydroxy ici 204636 – outros compostos, pg 446.
8-Nle-Cer (4,10) – outros antipsicóticos, pg 421.
69/183 – v. centpiraquim.
1192U90 – v. BW-1192U90.
1317 An – v. perimetazina.
1522-CB – v. acepromazina.
3277 RP – v. prometazina.
3389 RP – v. prometazina.
4182 RP – v. prometazina.
4560 RP – v. clorpromazina.
6549 RP – v. alimemazina.
6909 RP – v. propericiazina.
7204 RP – v. ciamemazina.
8089 CB – v. bempéridol.
8909 RP – v. propericiazina.
7204 RP – v. ciamemazina.
10584 RP – v. metiomeprazina.
74637 – outros antipsicóticos, pg 421.
19.366 R.P. – v. pipotiazina.
19.552 R.P. – v. pipotiazina, éster palmítico.
19.551 R.P. – v. pipotiazina, éster undecilênico.
67332 MD – v. fenaperona.

A
A 124 – v. A-124.
A-124 – fenotiazina piperidínica, pg 60.
A-11025 – v. deserpidina.
A 23887 – outros compostos, pg 456.
A 31472 – outros compostos, pg 456.
A 33.547 – v. remoxiprida.
A 40.664 – v. racloprida.
A-91033 – v. prometazina.
Abaperidona – benzisoxazol, pg 352.
Abaperidone – v. abaperidona.
ABILIFY® – v. aripiprazol.
ABILIT® – v. sulpirida.
ABILITAT® – v. aripiprazol.
Acephenazine – v. acetofenazina.
Acepromazina – fenotiazina alifática, pg. 19.
Acepromazine – v. acepromazina.
Acepromizina – v. acepromazina.
Acetazina – v. acepromazina.
Acethylpromazin – v. acepromazina.

Acetilpromazina – v. acepromazina.
Acetofenazina – fenotiazina piperazínica, pg 37.
Acetoperfenazina – v. acetofenazina.
Acetophenazine – v. acetofenazina.
Acetopromazina – v. acepromazina.
Acetylpromazine – v. acepromazina.
AD-5423 – v. blonanserina.
ADELFAN-ESIDREX® – v. reserpina.
AF 2139 – v. dapiprazol.
AGRADIL® – v. veraliprida.
AGREAL® – v. veraliprida.
AHR-712 – v. butaperazina.
AHR-1900 – butirofenona, pg 158.
AHR-2277 – v. lemperona.
AHR 3070 – v. metoclopramida.
AHR-6134 – v. cloroperona.
AHR-6646 – v. duoperona.
AI3-51923 – v. tiordiazina.
AIGLONYL® – v. sulpirida.
AL-449 – butirofenona, pg 141.
AL-1021 – v. carperona.
AL-1612 – indólico, pg 184.
AL-1965 – imidazolidinona, pg 195.
ALDO® – v. haloperidol.
ALEMOXAN® – v. clozapina.
Alentamol – outros antipsicóticos, pg 422.
Alenthamol – v. alentamol.
Alimemazina – fenotiazina alifática, pg 20.
ALIMIX® – v. cisaprida.
ALIMORAL® – v. sulpirida.
ALOPERIDIN® – v. haloperidol.
ALOPERIDOL® – v. haloperidol.
ALOPERIDOLO® – v. haloperidol.
ALOPERIDON® – v. haloperidol.
Alpioprida – benzamida 2-pirrolidínica, pg 215.
Alpiopride – v. alpioprida.
Altanserín – v. altanserina.
Altanserina – outros antipsicóticos, pg 422.
Altanserine – v. altanserina.
AMINAZIN® – v. clorpromazina.
Aminazine – v. clorpromazina.
Aminopromazin – v. aminopromazina.
Aminopromazina – fenotiazina alifática, pg 21.
Aminopromazine – v. aminopromazina.
Aminosultopride – v. amissulprida.
Amisulpiride – v. amissulprida.
Amisulpride – v. amissulprida.
Amissulprida – benzamida 2-pirrolidínica, pg 215.
AMOXAN® – v. amoxepina.
Amoxapina – dibenzoxazepina, pg 246.
Amoxapine – v. amoxepina.
Amoxepine – v. amoxepina.
Ampacina Cx516 – outros antipsicóticos, pg 423.
Ampakine CX516 – v. ampacina.

AMPALEX[®] – v. ampacina.
 AMPAZINE[®] – v. promazina.
Amperozida – difenilbutilpiperazina, pg 160.
 Amperozide – v. amperozida.
 ANAPRAL[®] – v. rescinamina.
 ANAPREL[®] – v. rescinamina.
 ANATENSOL[®] – v. flufenazina.
 ANATRAN[®] – v. acepromazina.
 ANERGAN[®] – v. acepromazina.
 ANQUIL[®] – v. bemperidol.
 ANSIUM[®] – v. sulpirida.
 Anthranilamide 77 – v. BW-1192U90.
 APOPLON[®] – v. reserpina.
 Aprepipant – v. aprepipanto.
Aprepipanto – outros antipsicóticos, pg 424.
 APROBIT[®] – v. prometazina.
 APY-606 – v. espiclomazina.
AR-116102 – outros compostos, pg 456.
AR-116081 – outros compostos, pg 456.
 ARCASIN[®] – v. cisaprida.
Aripiprazol – quinolinona, pg 410.
 Aripiprazole – v. aripiprazol.
 ARMINOL[®] – v. sulpirida.
 ARTOMEY[®] – v. bromoprida.
 Asenapin – v. asenapina.
Asenapina – dibenzoxepina, pg 255.
 Asenapine – v. asenapina.
 ASENDIN[®] – v. amoxepina.
 ASENDIS[®] – v. amoxepina.
 Asta P 4241 – v. clorimpifenina.
 ATOSIL[®] – v. prometazina.
 ATRAVET[®] – v. acepromazina.
 ATSETOZIN[®] – v. acepromazina.
 AVOMINE[®] – v. prometazina.
Axamozida – outros antipsicóticos, pg 424.
 Axamozide – v. axamozida.
 AW 14"2333 – v. perlapina.
 AY 23.028 – v. butaclamol.
 AY-57062 – v. acepromazina.
 AY-62021 – v. zuclopentixol.
 Azabuperon – v. azabuperona.
Azabuperona – butirofenona, pg 135.
 Azabuperone – v. azabuperona.
Azaperona – butirofenona, pg 135.
 Azaperon – v. azaperona.
 Azaperone – v. azaperona.
 Azeperone – v. azaperona.
 AZUREN[®] – v. bromperidol.

B

Balaperidona – outros antipsicóticos, pg 425.
 Balaperidone – v. balaperidona.
 BARNETIL[®] – v. sultoprida.
 BARNETYL[®] – v. sultoprida.

Batelapin – v. batelapina.
Batelapina – outros antipsicóticos, pg 425.
 Batelapine – v. batelapina.
 Bay b 4343 – v. carpipramina.
 Bayer 1213 – v. levomepromazina.
 Bayer 1219 – v. alimemazina.
 Bayer 1362 – v. butaperazina.
 Bayer 1409 – v. propericiazina.
 Bayer A 173 – v. proclorperazina.
 BDP 12 – v. ampacina.
Befiperida – outros compostos, pg 456.
 Befiperide – v. befiperida.
 Belaperidone – v. balaperidona.
 BELIVON[®] – v. risperidona.
Bemperidol – butirofenona, pg 112.
 Benperidol – v. bemperidol.
 Benperidolo – v. bemperidol.
 Benzeridol – v. bemperidol.
 Benzoperidol – v. bemperidol.
 Benzperidol – v. bemperidol.
 BEROPHEN[®] – v. promazina.
Berupipam – outros antipsicóticos, pg 426.
 BETAMAKS[®] – v. sulpirida.
Bifeprunox – outros antipsicóticos, pg 426.
 BIOSERPINE[®] – v. reserpina.
Biriperona – butirofenona, pg 136.
 Blonanserin – v. blonanserina.
Blonanserina – outros antipsicóticos, pg 427.
 Blonanserine – v. blonanserina.
 BMS-337039-01 – v. aripiprazol.
 BMY 13.859 – v. tiospirona.
 BMY-13859 – v. tiospirona.
 BMY 13.859-1 – v. tiospirona.
 Bmy 13980 – v. BMY 13980-1.
BMY-13980-1 – outros antipsicóticos, pg 428.
 BMY 13980-1 – v. BMY-13980-1.
BPBII – outros compostos, pg 456.
 BRIDEL[®] – v. bromperidol.
BRL 20596 – outros antipsicóticos, pg 428.
 Brl-20,596 – v. BRL 20596.
BRL 34778 – benzamidas, pg 240.
 Brl-34,778 – v. BRL 34778.
 Brofossina – v. brofoxina.
Brofoxina – outros antipsicóticos, pg 429.
 Brofoxine – v. brofoxina.
Bromergurida – outros antipsicóticos, pg 429.
 Bromerguride – v. bromergurida.
 Bromolisuride – v. bromergurida.
 BROMIDOL[®] – v. bromperidol.
 BROMIDOL DÉPÔT[®] – v. bromperidol.
 Bromoperidol – v. bromperidol.
 Bromopirida – v. bromoprida.
 Bromopiride – v. bromoprida.
 BROMOPIRIN[®] – v. sulpirida.
Bromoprida – benzamida amino-etil, pg 205.
 Bromopride – v. bromoprida.

Bromospiperona – butirofenona, pg 113.
 Bromospiperone – v. bromospiperona.
 Bromospiroperidol – v. bromospiperona.
Bromperidol – butirofenona pg 142.
 BROTOPON® - v. haloperidol.
BSF 190555 – outros compostos, pg 456.
 BTS 79018 – v. BSF 190555.
 BUCCASTEM® – v. proclorperazina.
 BUKATEL® – v. proclorperazina.
 BUNIL® - v. melperona.
 BURONIL® - v. melperona.
 BURONON® - v. melperona.
Butaclamol – outros antipsicóticos, pg 430.
Butaperazina – fenotiazina piperazínica, pg 37.
 Butropipazon – v. butropipazona.
Butropipazona – butirofenona, pg 137.
 Butropipazone – v. butropipazona.
 Butyropipazone – v. butropipazona.
 BW-234U – v. rinzalol.
BW-1192U90 – benzamidas outras, pg 240.

C

CALMOFLORINE® - v. sulpirida.
 CANESCIN® - v. deserpidina.
 CANESCINE® - v. deserpidina.
 Capazine – v. proclorperazina.
 Carbadipimidine – v. carpipramina.
 Carbidin – v. carbidina.
Carbidina – indólico, pg 185.
 Carbidine – v. carbidina.
Carfenazina - fenotiazina piperazínica, pg 38.
 Carfenazine – v. carfenazina.
 Carperon – v. carperona.
Carperona – butirofenona, pg 143.
 Carperone – v. carperona.
Carpipramina – dibenzazepina, pg 260.
 Carpipramine – v. carpipramina.
Carvotrolina – outros antipsicóticos, pg 430.
 Carvotroline – v. carvotrolina.
 CASCAPRIDE® - v. bromoprida.
 CCP – v. clocapramina.
 CCRIS 4248 – v. sulpirida.
 CEE-03-310 – v. odapipam.
CEE 03-320 – outros compostos, pg 456.
 Centbutindol – v. biriperona.
 Centbutindole – v. biriperona.
Centpiraquim – butirofenona, pg 137.
 Centpyraquin – v. centpiraquim.
 CEPHALMIN® - v. tioproperazina.
 Ceruletida 8-Norleucina – v. 8-Nle-Cer(4,10).
 CG 3033 – v. supidimida.
 CGP 14.175 A – v. citatepina.
 CGP 15.564 B – v. eresepina.
 CGP 19.486 A – v. cipazoxapina.
 CGP-19736A – v. prideperona.

CGS-10746B - v. pentiapina.
 CGS-13429A – v. batelapina.
 CHAMPIONYL® - v. sulpirida.
 Chlomacran – v. clomacram.
 CHLOR-PROMANYL® – v. clorpromazina.
 CHLOR-PZ® – v. clorpromazina.
 CHLORDERAZIN® – v. clorpromazina.
 Chlorimiphene – v. clorimpifenina.
 Chlorimipiphenine – v. clorimpifenina.
 Chlorimipiphenine – v. clorimpifenina.
 Chlormepazine – v. proclorperazina.
 Chloromethylsilatrane – v. clorometilsilatrano.
 Chloroprothixene – v. clorprotixeno.
 Chlorpenthixol – v. zuclopentixol.
 Chlorperphenthixene – v. zuclopentixol.
 Chlorperazine – v. proclorperazina.
 CHLORPERAZINUM® – v. proclorperazina.
 Chlorperphenazine - v. perfenazina.
 Chlorpiprazine - v. perfenazina.
 Clorpromazine – v. clorpromazina.
 Chlorprothixen – v. clorprotixeno.
 Chlorprothixene – v. clorprotixeno.
 Chlothixen – v. clorprotixeno.
 CI-686 – v. trebenzomina.
 CI-874 – v. indeloxazina.
 CI 943 – v. CI-943.
CI-943 – outros antipsicóticos, pg 431.
 CI-1007 – v. PD-143168.
CI-1030 – outros compostos, pg 456.
Ciamemazina - fenotiazina alifática, pg 22.
 CIANATIL® - v. ciamemazina.
 CIATYL® - v. zuclopentixol.
Ciclindol – outros antipsicóticos, pg 431.
 Ciclindole – v. ciclindol.
Ciclofenazina – fenotiazina piperazínica, pg 39.
Ciclotizolam – outros antipsicóticos, pg 432.
 CINAMINE® – v. rescinamina.
 CINATABS® – v. rescinamina.
 CINETIC® - v. cisaprida.
Cinuperona – butirofenona, pg 138.
 Cinuperone – v. cinuperona.
 Cipazoxapin – v. cipazoxapina.
Cipazoxapina – dibenzoxepina, pg 256.
 Cipazoxapine – v. cipazoxapina.
 CIPRIL® - v. cisaprida.
 Cis-Thiothixene – v. tiotixeno.
 Cisapride – v. cisaprida.
Cisaprida – benzamida 4-piperidinil, pg 211.
 Cisordinol – v. zuclopentixol.
 CISORDINOL® - v. zuclopentixol.
 CISPRIDE® - v. cisaprida.
 Citalepine – v. citatepina.
 Citatepin – v. citatepina.
Citatepina – dibenzotiepina, pg 335.
 Citatepine – v. citatepina.

CLANZOFLAT[®] - v. cleboprida.
 CLANZOL[®] - v. cleboprida.
 CL-22373 - v. metopromazina.
 CL-36467 - v. levomepromazina.
 CL-39743 - v. levomepromazina.
 CL-53212 - v. levomepromazina.
 CL 67.772 - v. amoxapina.
CL 77328 - outros compostos, pg 456.
Cleboprida - v. benzamida 4-piperidinil, pg 212.
 Clebopride - v. cleboprida.
 CLEBORIL[®] - v. cleboprida.
 Clocapramin - v. clocapramina.
Clocapramina - dibenzazepina, pg 262.
 Clocapramine - v. clocapramina.
 CLOFEKTON[®] - v. clocapramina.
 Cloflumide - v. cloflumida.
Cloflumida - dibenzotiepina, pg 336.
Clofluperol - butirofenona, pg 143.
Clomacram - fenotiazina outra, pg 78.
 Clomacran - v. clomacram.
 Clomacrão - v. clomacram.
 Clopenthixol Cis-(Z)- - v. zuclopentixol.
Clopimozida - difenilbutilpiperidina, pg 161.
 Clopimozide - v. clopimozida.
Clopipazam - outros antipsicóticos, pg 432.
 Clopipazan - v. clopipazam.
 CLOPIXOL[®] - v. zuclopentixol.
Clorimpifenina - fenotiazina piperazínica, pg 39.
Clormetilsilatranó - outros antipsicóticos, pg 432.
 Clorocarpipramine - v. clocapramina.
 Clorometilsilatranó - v. clormetilsilatranó.
 Cloroperon - v. cloroperona.
Cloroperona - butirofenona, pg 144.
 Cloroperone - v. cloroperona.
Clorotepina - dibenzotiepina, pg 336.
 Clorotepine - v. clorotepina.
 Clorothepine - v. clorotepina.
 Clorperazina - v. proclorperazina.
Clorpromazina - fenotiazina alifática, pg 22.
 Clorprotisene - v. clorprotixeno.
Clorprotixeno - tioxanteno, pg 86.
 Clospipramine - v. mosapramina.
 Clospirazine - v. espiclomazina.
 Clotepin - v. clorotepina.
 CLOTEPIN[®] - v. clorotepina.
 Clothepin - v. clorotepina.
 Clothiapine - v. clotiapina.
 Clothixamide - v. clotixamida.
Clotiapina - dibenzotiazepina, pg 318.
 Clotiapine - v. clotiapina.
Clotixamida - tioxanteno, pg 88.
 Cloxazepine - v. loxapina.
 Clozapin - v. clozapina.
Clozapina - dibenzodiazepina, pg 270.
 Clozapine - v. clozapina.

CLOZARIL[®] - v. clozapina.
Clp-FP-OB-thp - outros compostos, pg 456.
 COMPAZINE[®] - v. proclorperazina.
 Compound 74637 - v. 74637.
 CONCILIUM[®] - v. bemperidol.
 CONTOMIN[®] - v. clorpromazina.
 COOLSPAN[®] - v. sulpirida.
 COORDINAX[®] - v. cisaprida.
 COTRAZINE[®] - v. proclorperazina.
 CP 1552 S - v. milacemida.
 CP-12,252-1 - v. tiotixeno.
 CP-36,584 - v. flutrolina.
 CP 88059 - v. ziprasidona.
 CP 88059-01 - v. ziprasidona.
 CP 88,059 - v. ziprasidona.
 CP 88,059-01 - v. ziprasidona.
 CP 88,059-1 - v. ziprasidona.
 Cpt - v. clorprotixeno.
 Cpx - v. clorprotixeno.
 Cpz - v. clorpromazina.
 CREMIN[®] - v. mosapramina.
 CRYSTOSERPINE[®] - v. reserpina.
 CX 516 - v. ampacina.
 Cyamamezine - v. ciamemazina.
 Cyamepromazine - v. ciamemazina.
 Cyclindole - v. ciclindol.
 Cyclophenazine - v. ciclofenazina.
 CYPERON[®] - v. penfluridol.
 CYPRID[®] - v. cisaprida.

D

DAN 2163 - v. amissulprida.
Dapiprazol - outros antipsicóticos, pag. 433.
 Dapiprazole - v. dapiprazol.
 Dapirazol - v. dapiprazol.
 DAPOTUM[®] - v. flufenazina.
 DARLETON[®] - v. sulpirida.
 DARTAL[®] - v. tiopropazato.
 DARTALAN[®] - v. tiopropazato.
Dazoprida - benzamidas outras, pg 241.
 Dazopride - v. dazoprida.
 DD-3480 - v. timiperona.
 DEBIL[®] - v. levomepromazina.
 DECENTAN[®] - v. perfenazina.
 DEDORAN[®] - v. levomepromazina.
 DÉFANYL[®] - v. amoxepina.
 DEFEKTON[®] - v. carpipramina.
 Dehidrobenzperidol - v. droperidol.
 DEL 1267 - v. metoclopramida.
 DELPRAL[®] - v. tiaprida.
 DEMI-REGROTON[®] - v. reserpina.
 DENIBAN[®] - v. amissulprida.
 DEMOLOX[®] - v. amoxepina.
 DEPIXOL[®] - v. flupentixol.

DESAPRID[®] - v. cisaprida.
DESCONEX[®] - v. loxapina.
Desepidine - v. deserpidina.
Deserpidina – alcalóide da Rauwolfia, pg 179.
Deserpidine - v. deserpidina.
Desmetiloxapine - v. amoxapina.
Desmetoxyreserpine - v. deserpidina.
DH-1011- v. carbidina.
Dhbp - v. droperidol.
Di-FBP-FP-thpyr – outros compostos, pg 456.
Dibenzacepin - v. loxapina.
Dibenzoazepine - v. loxapina.
Dicarbine - v. carbidina.
DICEPLON[®] - v. espiclomazina.
DIGECAP[®] - v. bromoprida.
DIGENOL[®] - v. cisaprida.
DIGEREX[®] - v. bromoprida.
DIGESAN[®] - v. bromoprida.
DIGESTIL[®] - v. bromoprida.
DIGESTINA[®] - v. bromoprida.
DIGESTON[®] - v. bromoprida.
DIMAPP[®] - v. prometazina.
Dimethabrone - v. brofoxina.
DIPHERGAN[®] - v. prometazina.
DIPIPERAL[®] - v. pipamperona.
DIPIPERON[®] - v. pipamperona.
DIPRAZINE[®] - v. prometazina.
DIPROZIN[®] - v. prometazina.
DISCIMER[®] - v. trifluperazina.
DISEPRON[®] - v. espiclomazina.
DISPEPRID[®] - v. cisaprida.
DIUPRES[®] - v. reserpina.
DISTENSAN[®] - v. clotiapina.
DIUTENSEN-R[®] - v. reserpina.
Dixirazina – fenotiazina piperazínica, pg 39.
Dixiridazine - v. dixirazina.
Dixyrazine - v. dixirazina.
DL-308 - v. zetidolina.
DL-308-IT - v. zetidolina.
DN 1417 – outros antipsicóticos, pg 433.
DOBREN[®] - v. sulpirida.
Doclothebin - v. clorotepina.
Docloxitepina – dibenzotiepina, pg 337.
Docloxythepin - v. docloxitepina.
Docloxythepine - v. docloxitepina.
DOGMATIL[®] - v. sulpirida.
DOGMATYL[®] - v. sulpirida.
DOMINAL[®] - v. protipendil.
DOZIC[®] - v. haloperidol.
DRIDOL[®] - v. droperidol.
DROLEPTAN[®] - v. droperidol.
DROPERDAL[®] - v. droperidol.
Droperidol – butirofenona, pg 113.
DTA 201A – outros compostos, pg 456.

DU 127090 - v. bifeprunox.
Duoclothebin - v. clorotepina.
Duoperona – fenotiazina outra, pg 79.
Duoperone - v. duoperona.
Dup 734 – outros antipsicóticos, pág. 434.

E

E-525 - v. espiperona.
E-5826 – outros compostos, pg 456.
E-5842 – outros compostos, pg 456.
E-6276 – outros compostos, pg 456.
Ecopipam – outros antipsicóticos, pg 434.
EGLONIL[®] - v. sulpirida.
EGLONYL[®] - v. sulpirida.
EGYT-2509 - v. traboxopina.
EINALON S[®] - v. haloperidol.
ELANOL[®] - v. lemperona.
ELANONE[®] - v. lemperona.
ELCRIT[®] - v. clozapina.
ELINOL[®] - v. flufenazina.
ELMARIN[®] - v. clorpromazina.
ELSERPINE[®] - v. reserpina.
EM 87 - v. supidimida.
EMD 30533 – outros compostos, pg 456.
EMD 38362 - v. roxindol, cloridrato.
EMD 49,980 - v. roxindol, mesilato.
EMD 57445 - v. panamesina.
EMD 77697 - v. saritizam.
EMD 128130 - v. saritizam.
EMELENT[®] - v. proclorperazina.
EMEND[®] - v. aprepipanto.
EMEREX[®] - v. butaperazina.
EMERGIL[®] - v. flupentixol.
EMESINAL[®] - v. perfenazina.
EMETIC[®] - v. metoclopramida.
EMETIRAL[®] - v. proclorperazina.
EMILACE[®] - v. nemonaprida.
Emonapride - v. nemonaprida.
En-1733A - v. molindona.
ENTEROPRID[®] - v. cisaprida.
ENTUMIN[®] - v. clotiapina.
ENTUMINE[®] - v. clotiapina.
EQUILID[®] - v. sulpirida.
EQUILIUM[®] - v. tiaprida.
EQUIPERTINE[®] - v. oxipertina.
Eresepin - v. eresepina.
Eresepina – dibenzazepina, pg 263.
Eresepine - v. eresepina.
Erizepine - v. eresepina.
ERODIUM[®] - v. bromperidol.
ESCASPERE[®] - v. reserpina.
ESERPINE[®] - v. reserpina.
ESKASERP[®] - v. reserpina.
ESKAZINE[®] - v. trifluperazina.

ESMIND[®] - v. clorpromazina.
ESPARIN[®] - v. promazina.
Espiclomazina – fenotiazina outra, pg 80.
Espiperona – butirofenona, pg 115.
Espioperidol - v. espiperona.
ESUCOS[®] - v. dixirazina.
ETAPERAZIN[®] - v. perfenazina.
Etaperazina - v. perfenazina.
ETHAN[®] - v. piperacetazina.
Ethaperazine - v. perfenazina.
Ethylisobutrazine - v. etimemazina.
Ethylthioperazine - v. tietilperazina.
Etimemazina – fenotiazina alifática, pg 26.
ETOMINE[®] - v. clotiapina.
ETRAFON[®] - v. perfenazina.
ETUMINA[®] - v. clotiapina.
ETUMINE[®] - v. clotiapina.
Etymemazine - v. etimemazina.
EUCALMYL[®] - v. azaperona.
EUCIL[®] - v. metoclopramida.
EUKYSTOL[®] - v. haloperidol.
EUNERPAN[®] - v. melperona.
EX 11.582A - v. RMI 81582

F

F 12342 – outros compostos, pg 456.
F 12985 – outros compostos, pg 456.
FALTIVUM[®] - v. veraliprida.
Fananserín - v. fananserina.
Fananserina – outros antipsicóticos, pg 435.
Fananserine - v. fananserina.
Fanenserín - v. fananserina.
FARGAN[®] - v. prometazina.
FAUC 179 – outros compostos, pg 456.
FDA-0199 - v. zuclopentixol.
FENACTIL[®] - v. clorpromazina.
FENAKTYL[®] - v. clorpromazina.
Fenaperona – butirofenona, pg 138.
Fenaperone - v. fenaperona.
FENAZIL[®] - v. prometazina.
FENERGAN[®] - v. prometazina.
Fenetazina - v. prometazina.
FENTAZIN[®] - v. perfenazina.
FG-5111 - v. melperona.
FG-5606 - v. amperozida.
FG5803 - v. FG-5803.
FG-5803 – butirofenona, pg 139.
FG-10232 - v. xanomelina.
FI 6145 - v. propericiazina.
FI 6820 - v. brofoxina.
FI-6820 - v. brofoxina.
FI 8602 - v. abaperidona.
FISIOGASTROL[®] - v. cisaprida.
FLA 870 - v. racloprida.

FLATORIL[®] - v. cleboprida.
FLO 1347 - v. tiaprida.
Floropipamide - v. pipamperona.
Floropipeton - v. propiperona.
Floropipetone - v. propiperona.
Fluanison - v. fluanisona.
Fluanisona – butirofenona, pg 139.
Fluanisone - v. fluanisona.
FLUANXOL[®] - v. flupentixol.
Flubuperone - v. melperona.
Flucindol – outros antipsicóticos, pg 435.
Flucindole - v. flucindol.
FLUFENAN[®] - v. flufenazina.
Flufenazina – fenotiazina piperazínica, pg 40.
FLUMAZIN[®] - v. triflupromazina.
Flumezapín - v. flumezapina.
Flumezapina – tienobenzodiazepina, pg 297.
Flumezapine - v. flumezapina.
Flumoperone - v. trifluperidol.
Fluoperazine - v. trifluperazina.
Fluoperidol - v. azaperona.
FLUOPERIDOL[®] - v. azaperona.
FLUOROFEN[®] - v. triflupromazina.
Fluorospiperidol - v. fluspiperona.
Fluotrácen - v. fluotráceno.
Fluotrácene - v. fluotráceno.
Fluotráceno – fenotiazina outra, pg 80.
Flupentixol - v. flupentixol.
Flupentixol – tioxanteno, pg 88.
Fluperlapín - v. fluperlapina.
Fluperlapina – dibenzazepina, pg 263.
Fluperlapine - v. fluperlapina.
Fluphenazine - v. flufenazina.
FLUPIDOL[®] - v. penfluridol.
Fluspiperona – butirofenona, pg 116.
Fluspiperone - v. fluspiperona.
Fluspirilene - v. fluspirileno.
Fluspirileno – difenilbutilpiperidina, pg 162.
Flutrolina – indólico, pg 186.
Flutroline - v. flutrolina.
Flutrolino - v. flutrolina.
FLUXANXOL[®] - v. flupentixol.
FOILLE[®] - v. trifluperazina.
FORTUNAN[®] - v. haloperidol.
FR-1314 - v. zotepina.
FRACTION AB[®] - v. clorpromazina.
FRENACTIL[®] - v. bemperidol.
FRENACTYL[®] - v. bemperidol.
FRENOLON[®] - v. metofenazina.
FROIDIR[®] - v. clozapina.

G

Galoperidol - v. haloperidol.
GALOPERIDOL[®] - v. haloperidol.

Galvanisone – v. butropipazona.
GEMERIL[®] - v. melperona.
GEODON[®] – v. ziprasidona.
Gevotrolina – outros antipsicóticos, pg 436.
Gevotrolina – v. gevotrolina.
GLAMIDOLO[®] – v. dapiprazol.
GLANIMON[®] - v. biperidol.
Glianimone – v. biperidol.
GLANIMONMITE[®] - v. biperidol.
GMCI-169 – outros compostos, pg 456.
Go-3315-A - v. nonaperona.
GP 45.795 – outros compostos, pg 456.
GRI 16-65 – v. prossulprida.
GS 95 – v. tietilperazina.

H

HALDOL[®] - v. haloperidol.
HALKAN[®] - v. droperidol.
Haloanison – v. fluanisona.
HALOANISON[®] - v. fluanisona.
Haloanisona – v. fluanisona.
HALOJUST[®] - v. haloperidol.
HALOL[®] - v. haloperidol.
HALOPAL[®] - v. haloperidol.
Halopemid – v. halopemida.
Halopemida – benzamidas outras, pg 241.
Halopemide – v. halopemida.
Haloperidol – butirofenona, pg 116.
HALOPOIDOL[®] - v. haloperidol.
HARMONYL[®] - v. deserpídina.
HARMOSIN[®] - v. melperona.
HF-1854 – v. clozapina.
HF 2159 – v. clotiapina.
HF 2333 – v. perlapina.
HIBANIL[®] – v. clorpromazina.
HIBERNA[®] – v. prometazina.
HIBERNAL[®] – v. clorpromazina.
HIGROTON-RESERPINA[®] – v. reserpina.
HIRNAMIN[®] – v. levomepromazina.
HIRNAMINE[®] – v. levomepromazina.
HISTARGAN[®] – v. prometazina.
HL-5746 – v. clorpromazina.
HOGPAX[®] - v. amperozida.
Homofenazina – fenotiazina outra, pg 81.
Homofenazine – v. homofenazina.
Homophenazine – v. homofenazina.
HP 236 – v. HP-236.
HP-236 – outros antipsicóticos, pg 436.
HP 873 – v. iloperidona.
HR-375 – v. cinuperona.
HR-592 - v. tepirindol.
HRP-913 – v. neflumozida.
HTPT – v. Clp-FP-OB-thp.
HYDROPRES[®] – v. reserpina.

HYPNODIN[®] – v. perlapina.
HYPNORM[®] - v. fluanisona.

I

IARACTAN[®] - v. clorprotixeno.
IB 503 – v. IB-503.
IB-503 – outros antipsicóticos, pg 436.
IC-6002 – v. propericiazina.
ICI 204,636 – v. quetiapina.
ID-4708 – butirofenona, pg 144.
ID-SEDIN[®] – v. reserpina.
IERGIGAN[®] – v. prometazina.
Ilo 522 – v. iloperidona.
Iloperidona – benzisoxazol, pg 353.
Iloperidone – v. iloperidona.
IMAP[®] - v. fluspirileno.
IMAP-7[®] - v. fluspirileno.
Imiclopazine – v. clorimpifenina.
IMPROMEN[®] - v. bromperidol.
INAPPIN[®] - v. droperidol.
INAPSINE[®] - v. droperidol.
Indeloxazina – outros compostos, pg 456.
Indeloxazine – v. indeloxazina.
Indol-4(5h)-one - v. molindona.
INNOVAN[®] - v. droperidol.
INNOVAR[®] - v. droperidol.
INOPSIN[®] - v. droperidol.
INOVAL[®] - v. droperidol.
INSERM[®] - v. nafadotrida.
INTEGRIN[®] – v. oxipertina.
Iodospiperona – butirofenona, pg 123.
Iodospiperone – v. iodospiperona.
Iodospiroperidol – v. iodospiperona.
IREMO PIEROL[®] – v. trifluperazina.
Isofloxitepina – dibenzotiepin, pg 338.
Isofloxythepin – v. isofloxitepina.
ISOPHENERGAN[®] – v. prometazina.
Isopromethazine – v. prometazina.
ITALPRID[®] - v. tiaprida.

J

JATRONEURAL[®] - v. trifluperazina.
JATROSOM N[®] – v. trifluperazina.
JATROSOME[®] - v. trifluperazina.
Jinko-heremol – outros antipsicóticos, pg 437.
Jinkoheremol – v. jinko-heremol.
JL 13 – v. THE-JL-13.
JL-13 – v. THE-JL-13.

K

Karbidin – v. carbidina.
KARBIDIN[®] - v. carbidina.
KC-5944 – outros antipsicóticos, pg 438.

KC-7507 – v. *timelotem*.
KC-9172 – v. *umespirona*.
KELOSAL[®] - v. *cisaprida*.
KESELAN[®] - v. *haloperidol*.
KINET[®] - v. *cisaprida*.
KINUSSEN[®] - v. *cisaprida*.
KITINE[®] – v. *reserpina*.
KLIMANOSID[®] – v. *reserpina*.
KLOMETIL[®] – v. *proclorperazina*.
KLOZAPOL[®] – v. *clozapina*.
KRONOCIN[®] - v. *proclorperazina*.
Kyamepromazin – v. *ciamemazina*.

L

L 741,626 – v. L- 741,626
L-741,626 – outros antipsicóticos, pg 438.
L-741626 – v. L-741,626.
L-745,870 – outros antipsicóticos, pg 438.
L 745870 – v. L-745,870.
L 754030 – v. *aprepipanto*.
LACUMIN[®] - v. *mepazina*.
Laevomepromazine – v. *levomepromazina*.
LARGACTIL[®] – v. *clorpromazina*.
LARGACTYL[®] – v. *clorpromazina*.
LARGATREX[®] – v. *clorpromazina*.
LARGOPHREN[®] - v. *protipendil*.
LAS 9273 – v. *cleboprida*.
LC-44 – v. *flupentixol*.
LEALGIN COMPOSITUM[®] - v. *haloperidol*.
LEK 8829 – outros antipsicóticos, pg 439.
Lek-8829 – v. LEK 8829.
LEK 8841 – outros compostos, pg 456.
LEMISERP[®] – v. *reserpina*.
Lemperona – butirofenona, pg 144.
Lenperon – v. *lemperona*.
Lenperone – v. *lemperona*.
LEPONEX[®] – v. *clozapina*.
LEPTANAL[®] - v. *droperidol*.
LEPTOFEN[®] - v. *droperidol*.
LEPTRYL[®] - v. *perimetazina*.
LERCIGAN[®] – v. *prometazina*.
LERGIGAN[®] – v. *prometazina*.
LEVIUM[®] - v. *levomepromazina*.
LEVOMEPRMAZIN[®] – v. *levomepromazina*.
Levomepromazina – fenotiazina alifática, pg 27.
LEVOMEPRAZINE[®] – v. *levomepromazina*.
Levomethiomeprazine – v. *metiomeprazine*.
Levomethiomeprazine – v. *metiomeprazine*.
Levomethioprazin – v. *metiomeprazine*.
LEVOPROMAZIONI[®] – v. *levomepromazina*.
Levopromazina – v. *alimemazina*.
LEVOPROME[®] – v. *levomepromazina*.
LEVOPROMETAZINE[®] – v. *levomepromazina*.
LEVOTOMIN[®] – v. *levomepromazina*.

LEVOZIN[®] – v. *levomepromazina*.
LEVOZINE[®] – v. *levomepromazina*.
LG-206 – v. *protipendil*.
LIDANAR[®] - v. *mesoridazina*.
LIDANIL[®] - v. *mesoridazina*.
LIDANOR[®] - v. *mesoridazina*.
LIDONE[®] – v. *molindona*.
Lilly 1516 – v. *prometazina*.
Lilly 01516 – v. *prometazina*.
Lilly 22641 - v. *deserpidina*.
Lilly 60284 – v. *ciclofenazina*.
LIN 1418 – v. *sultoprida*.
Lintitript – outros antipsicóticos, pg 439.
LINTON[®] - v. *haloperidol*.
LIRANOL[®] - v. *promazina*.
LIREBIN[®] - v. *cisaprida*.
LISERGAN[®] – v. *acepromazina*.
LISPAMOL[®] – v. *aminopromazina*.
LODOPIN[®] – v. *zotepina*.
Lossapine – v. *loxapina*.
LOXAPAC[®] – v. *loxapina*.
Loxapin – v. *loxapina*.
Loxapina – dibenzoxazepina, pg 248.
Loxapine – v. *loxapina*.
LOXITANE[®] – v. *loxapina*.
LOWESERP[®] – v. *reserpina*.
LR 511 – v. *zoloperona*.
LU 02-754 – v. *bifeprunox*.
LU-10-022 – v. *teflutixol*.
LU-12-331 – v. *piflutixol*.
LU 18-012 – v. *tefludazina*.
LU 23-174 - v. *sertindol*.
LU 35 138 – outros compostos, pg 456.
LU 111995 BASF – v. *balaperidona*.
LU 201640 – v. *DTA 201A*.
LULLAN[®] – v. *perospirona*.
LUMERON[®] – v. *xanomelina*.
LUNAPRON[®] - v. *bromperidol*.
LUR 2366 – **benzamida 2-pirrolidínica, pg 218.**
LUR-2366 – v. *LUR 2366*.
LUVATREN[®] - v. *moperona*.
LUXOBEN[®] - v. *tiaprida*.
LX 100-129 – v. *clozapina*.
LW 2159 – v. *clotiapina*.
LY 120362 – v. *flumezapina*.
LY 170053 – v. *olanzapina*.
LY 170542 – outros compostos, pg 456.
LY 246708 – v. *xanomelina*.
LYOGEN[®] - v. *flufenazina*.

M

M 3312-4 – outros compostos, pg 456.
M-100907 – outros antipsicóticos, pg 440.
M 100907 – v. *M-100907*.

MADURASE® - v. cleboprida.
MAJEPTIL® - v. tioproperazina.
MAJEPTYL® - v. tioproperazina.
MAJORPIN® - v. zotepina.
MALLOROL® - v. tioridazina.
MALLORYL® - v. tioridazina.
Manassantin A - v. manassantina A.
Manassantina A – outros antipsicóticos, pg 440.
Maroxepin - v. maroxepina.
Maroxepina – dibenzoxepina, pg 256.
Maroxepine - v. maroxepina.
MAXOLON® - v. metoclopramida.
MAYSERPINE® - v. reserpina.
Mazapertina – outros antipsicóticos, pg 441.
Mazapertine - v. mazapertina.
MAZEPTYL® - v. tioproperazina.
MC-4703 - v. triflupromazina.
McN-JR-1625 - v. haloperidol.
McN-JR-2498 - v. trifluperidol.
McN-JR-3345 - v. pipamperona.
McN-JR-4584 - v. bempéridol.
McN-JR-4749 - v. droperidol.
McN-JR-6218 - v. fluspirileno.
McN-JR-16,341 - v. penfluridol.
MD-2028 - v. fluanisona.
Mdl 100907 - v. M-100907.
Mdl 100,907 - v. M-100907.
MECLOPIN® - v. oxipropetina.
MEGALECTIL® - v. butaperazina.
MEGAPHEN® - v. clorpromazina.
MEGEPTIL® - v. tioproperazina.
MEL-PUREN® - v. melperona.
MELDOL® - v. moperona.
MELERIL® - v. tioridazina.
MELLARIL® - v. tioridazina.
MELLERETTE® - v. tioridazina.
MELLERETTEN® - v. tioridazina.
MELLERIL® - v. tioridazina.
MELNEURIN® - v. melperona.
MELPAX® - v. melperona.
MELPEROMERCK® - v. melperona.
Melperon - v. melperona.
Melperona – butirofenona, pg 145.
Melperone - v. melperona.
MEMCOR® - v. xanomelina.
Mepazina – fenotiazina piperidínica, pg 61.
MEPRAZINE® - v. mepazina.
MEPROMAZINE® - v. levomepromazina.
MEPRONIZINE® - v. acepromazina.
Mesoridazina – fenotiazina piperidínica, pg 61.
Mesoridazine - v. mesoridazina.
METATENSIN® - v. reserpina.
METERAZIN® - v. proclorperazina.
Meterazine - v. proclorperazina.

Methiomeprazine - v. metiomeprazina.
Methiothepin - v. metitepina.
Methiothepine - v. metitepina.
Methochlopramide - v. metoclopramida.
Methoclopramide - v. metoclopramida.
Methophenazine - v. metofenazina.
Methopromazine - v. metopromazina.
Methotrimeprazine - v. levomepromazina.
Methoxypromazine - v. metopromazina.
Methylperidol - v. moperona.
Methylperon - v. melperona.
Methylperone - v. melperona.
Metiapina – dibenzotiazepina, pg 319.
Metiapine - v. metiapina.
Metiomeprazine – fenotiazina alifática, pg 28.
Metitepina – dibenzotiepina, pg 338.
Metitepine - v. metitepina.
Metilperidol - v. moperona.
Metilpromazina - v. alimemazina.
METOCLOL® - v. metoclopramida.
Metoclopramida – benzamida amino-etil, pg 206.
Metoclopramide - v. metoclopramida.
Metofenazate - v. metofenazina.
Metofenazato - v. metofenazina.
Metofenazina – fenotiazina piperazínica, pg 44.
Metopromazina – fenotiazina alifática, pg 29.
METORIN® - v. fluanisona.
Metossepina - v. metoxepina.
Metoxepin - v. metoxepina.
Metoxepina – dibenzoxepina, pg 257.
Metoxepine - v. metoxepina.
Mezilamina – outros antipsicóticos, pg 442.
Mezilamine - v. mezilamina.
MGS 0028 – outros compostos, pg 456.
MH-05101 - v. protipendil.
Milacemid - v. milacemida.
Milacemida – outros antipsicóticos, pg 442.
Milacemide - v. milacemida.
Milemperona – outros antipsicóticos, pg 443.
Milenperon - v. milemperona.
Milenperone - v. milemperona.
MILEZIN® - v. levomepromazina.
Milipertina – indólico, pg 186.
Millipertine - v. milipertina.
MINOZINAN® - v. levomepromazina.
MINSK® - v. cisaprida.
MITIL® - v. proclorperazina.
MIVAL® - v. clormetilsilatranol.
MIXIDOL® - v. haloperidol.
MJ 13.859 - v. tiospirona.
MJ 13.859-1 - v. tiospirona.
MJ 13980-1 - v. BMY 13980-1
MK-184 - v. clorprotixeno.
Mk 869 - v. aprepipanto.
MK 869 - v. aprepipanto.
MK-869 - v. aprepipanto.

MK 0869 – v. *aprepipanto*.
 MNS – v. *manassantina A*.
 MOBAN[®] - v. *molindona*.
 MODALIN[®] - v. *trifluperazina*.
 MODALINA[®] - v. *trifluperazina*.
 Modalina – v. *trifluperazina*.
 MODECATE[®] - v. *flufenazina*.
 MODERIL[®] – v. *rescinamina*.
 MODITEN[®] - v. *flufenazina*.
Molindona – indólico, pg 187.
 Molindone - v. *molindona*.
 MOMETINE[®] - v. *pipamazina*.
 MOPAZIN[®] - v. *metopromazina*.
 MOPAZINE[®] - v. *metopromazina*.
Moperona – butirofenona, pg 148.
 Moperone – v. *moperona*.
 MORIPERAN[®] - v. *metoclopramida*.
 MORNIDINE[®] - v. *pipamazina*.
 Mosapramin – v. *mosapramina*.
Mosapramina – dibenzazepina, pg 265.
 Mosapramine – v. *mosapramina*.
 MOTILEX[®] - v. *cleboprida*.
 MOTIVAL[®] - v. *flufenazina*.
 MOXADIL[®] – v. *amoxepina*.
 MP-11 – v. *perlapina*.
MS-377/355 – outros compostos, pg 446.
 MUTANXION[®] - v. *perfenazina*.
 MUTASPLINE[®] - v. *perfenazina*.

N

N-714c – v. *clorprotixeno*.
 N-746 – v. *zuclopentixol*.
 N-7009 – v. *flupentixol*.
 N-Methylsulpiride – v. *sulmeprida*.
Nafadotrida – outros antipsicóticos, pg 443.
 Nafadotride – v. *nafadotrida*.
 NAQUIVAL[®] – v. *reserpina*.
 NAUSIDOL[®] - v. *pipamazina*.
 NAVAN[®] - v. *tiotixeno*.
 NAVANE[®] - v. *tiotixeno*.
 NAVARON[®] - v. *tiotixeno*.
 NB 106-689 – v. *fluperlapina*.
 NC-123 – v. *mesoridazina*.
 NCI-C50157 – v. *reserpina*.
NE-100 – outros antipsicóticos, pg 444.
 NEDELTRAN[®] - v. *alimemazina*.
Neflumozida – benzisoxazol, pg 355.
 Neflumozide – v. *neflumozida*.
 NEMACTIL[®] - v. *propericiazina*.
Nemonaprida – benzamida 3-pirrolid., pg 236.
 Nemonapride – v. *nemonaprida*.
NEO-376 – outros compostos, pg 456.
NEO-392 – outros compostos, pg 456.
 NEO-HIBERNEX[®] - v. *promazina*.

NEOPRIN[®] – v. *triflupromazina*.
 NEOPROMA[®] - v. *metopromazina*.
 NEOZINE[®] – v. *levomepromazina*.
 NEULACTIL[®] - v. *propericiazina*.
 NEULEPTIL[®] - v. *propericiazina*.
 NEURIL[®] - v. *melperona*.
 NEUROCIL[®] – v. *levomepromazina*.
NGD 94-1 – outros compostos, pg 456.
 NILPERIDOL[®] - v. *droperidol*.
 NIPODAL[®] - v. *proclorperazina*.
 NIPOLEPT[®] – v. *zotepina*.
 NIRNAMINE[®] – v. *levomepromazina*.
 NIRVAN[®] – v. *levomepromazina*.
 NIVOMAN[®] – v. *triflupromazina*.
 NNC 01-0687 – v. *odapipam*.
NNC 22-0215 – outros compostos, pg 456.
 NNC 687 – v. *odapipam*.
 NNC-687 – v. *odapipam*.
 NNC 0101-0687 – v. *odapipam*.
 NO 687 – v. *odapipam*.
 NO-VOMIT[®] - v. *metoclopramida*.
 NOCINAN[®] – v. *levomepromazina*.
 NOCTRAN[®] – v. *acepromazina*.
 NOMETINE[®] - v. *pipamazina*.
 NOMIZAN[®] – v. *levomepromazina*.
 Nonaperon - v. *nonaperona*.
Nonaperona – butirofenona, pg 159.
 Nonaperone - v. *nonaperona*.
 NORMAGIT[®] - v. *tiaprida*.
 NORMOPRIDE[®] - v. *bromoprida*.
 NORMORESCINA[®] – v. *rescinamina*.
Nor-oxiclostepina – outros compostos, pg 456.
 Noroxiclostepina – v. *nor-oxiclostepina*.
 Noroxyclothepepin – v. *nor-oxiclostepina*.
 Noroxyclothepepine – v. *nor-oxiclostepina*.
 Northioridazine – v. *nortioridazina*.
Nortioridazina – fenotiazina piperidínica, pg 62.
 NOTENQUIL[®] – v. *acepromazina*.
 NOTENSIL[®] – v. *acepromazina*.
 NOTHIAZINE[®] - v. *mepazina*.
 NOVAMIN[®] - v. *proclorperazina*.
 NOVO-MEPRAZINE[®] – v. *levomepromazina*.
 NOVOSEX[®] – v. *reserpina*.
 NOZINAN[®] – v. *levomepromazina*.
 NOZINANE[®] – v. *levomepromazina*.
NPC16377 – outros compostos, pg 456.
 NPL 82 – v. *IB-503*.
NRA0045 – outros compostos, pg 456.
NRA0161 – outros compostos, pg 456.
NRA0562 – outros compostos, pg 456.
 NSC-14959 – v. *triflupromazina*.
 NSC-17473 – v. *triflupromazina*.
 NSC-18720 – v. *clorprotixeno*.

NSC-31447 – v. promazina.
 NSC-64087 – v. zuclopentixol.
 NSC-78203 – v. zuclopentixol.
 NSC-108165 – v. tiotixeno.
 NSC-113426 – v. clorimpifenina.
 NSC-143691 – v. biriperona.
 NSC-150866 – v. perfenazina.
 NSC-167745 – v. clorpromazina.
 NSC-169185 – v. zuclopentixol.
 NSC-169875 – v. trifluoperidol.
 NSC-170973 – v. haloperidol.
 NSC-170974 – v. moperona.
 NSC-170975 – v. butropipazona.
 NSC-170976 – v. azaperona.
 NSC-170982 – v. bempredol.
 NSC 170984 - v. pimozida.
 NSC-290956 – v. espiclomazina.
 NSC 292826 – v. flucindol.
 NSC-313681 – v. oxiperomida.
 NSC-1698740 – v. droperidol.
NT69 – outros compostos, pg 456.
 NU-PROCHLOR[®] – v. proclorperazina.
 NUITAL[®] – v. etimemazina.

O

Ocaperidona – benzisoxazol, pg 355.
 Ocaperidone – v. ocaperidona.
 Octoclothepein – v. clorotepina.
 Octoclothepeine – v. clorotepina.
Odapipam – outros antipsicóticos, pg 444.
 Odapipan – v. odapipam.
Olanzapina – tienobenzodiazepina, pg 298.
 Olanzapine – v. olanzapina.
 OLASEK[®] – v. olanzapina.
 OLDAGEN[®] – v. homofenazina.
 OMCA[®] – v. flufenazina.
 OMNIPRESS[®] – v. amoxepina.
 OPC 31 – v. aripiprazol.
 OPC 4392 – v. OPC-4392.
OPC-4392 – quinolinona, pg 416.
 OPC-14597 – v. aripiprazol.
 OPERTIL[®] – v. oxipertina.
 OPIRAN[®] – v. pimozida.
 OPRIDAN[®] – v. bromoprida.
 ORALEPTIN[®] – v. penfluridol.
 ORAP[®] – v. pimozida.
 ORBINAMON[®] – v. tiotixeno.
 ORG 5222 – v. asenapina.
ORG 10490 – outros compostos, pg 456.
ORG 23366 – outros compostos, pg 456.
ORG 24598 – outros compostos, pg 456.
 Osanetant – v. osanetanto.
Osanetanto – outros compostos, pg 456.
 Ossaflumazina – v. oxaflumazina.

Oxaflumazina – fenotiazina piperazínica, pg 45.
 Oxaflumazine – v. oxaflumazina.
Oxetorona – outros compostos, pg 446.
 Oxetorone – v. oxetorona.
Oxiclotepina – outros compostos, pg 446.
 Oxilapine – v. loxapina.
Oxipendil – fenotiazina outra, pg 81.
 Oxipendilo – v. oxipendil.
Oxiperomida – outros antipsicóticos, pg 445.
 Oxiperomide – v. oxiperomida.
Oxipertina – indólico, pg 188.
Oxiprotepina – dibenzotiepina, pg 339.
 Oxyclothepein – v. oxiclotepina.
 Oxyclothepeine – v. oxiclotepina.
 Oxypendyl – v. oxipendil.
 Oxyperomide – v. oxiperomida.
 Oxypertine – v. oxipertina.
 OXYPERTINE[®] – v. oxipertina.
 Oxyprothepein – v. oxiprotepina.
 Oxyprothepeine – v. oxiprotepina.

P

P-391 – v. mepazina.
 P-459 – v. trifluoperidol.
 P-725 – v. perazina.
P1368 – outros compostos, pg 456.
P1370 – outros compostos, pg 456.
 P 4385 – v. clotixamida.
 P 4385 A – v. clotixamida.
 P 4385 B – v. clotixamida.
 P 4657-B – v. tiotixeno.
 P-4657b – v. tiotixeno.
 P 5227 – v. pinoxepina.
 P 9236 – v. HP-236.
 P-9236 – v. HP-236.
 P 9662 – v. iloperidona.
 P 793.913 – v. neflumozida.
 PACATAL[®] – v. mepazina.
 PACINOL[®] – v. flufenazina.
 PAKATAL[®] – v. mepazina.
Palindor – outros antipsicóticos, pg 445.
 PAMERGAN[®] – v. prometazina.
Panamesina – outros compostos, pg 456.
 Panamesine – v. panamesina.
 PANGEST[®] – v. cisaprida.
 PANECTYL[®] – v. alimemazina.
 PARMODALIN[®] – v. trifluoperazina.
 PARSTELIN[®] – v. trifluoperazina.
 PASADEN[®] – v. homofenazina.
 PAXYL[®] – v. clorprotixeno.
 PAXITAL[®] – v. mepazina.
 PC-1421 – v. piperacetazina.
PD-89211 – outros compostos, pg 456.
PD-112488 – outros antipsicóticos, pg 446.
PD-143168 – outros antipsicóticos, pg 446.

PECATAL[®] - v. mepazina.
 Pecazine - v. mepazina.
 PELUCES[®] - v. haloperidol.
Penfluridol – difenilbutilpiperidina, pg 163.
 Pentiapine - v. pentiapina.
Pentiapina – outros antipsicóticos, pg 447.
 Pentiapine - v. pentiapina.
 Perathiepin - v. peratiepina.
 Perathiepine - v. peratiepina.
Peratiepina – dibenzotiepina, pg 340.
 PERATSIN[®] - v. perfenazina.
Perazina – fenotiazina piperazínica, pg 45.
 Perazine - v. perazina.
Perfenazina – fenotiazina piperazínica, pg 46.
 Periciazina - v. propericiazina.
 Pericyazine - v. propericiazina.
Perimetazina – fenotiazina piperidínica, pg 63.
 Perimetazine - v. perimetazina.
 Perimethazine - v. perimetazina.
 PERISTAL[®] - v. cisaprida.
 Perlapin - v. perlapina.
Perlapina – dibenzazepina, pg 266.
 Perlapine - v. perlapina.
 PERMITIL[®] - v. flufenazina.
 PERNAZINE[®] - v. perazina.
 PERNOX[®] - v. haloperidol.
 Peromide - v. oxipromida.
Perospirona – benzisotiazol, pg 396.
 Perospirone - v. perospirona.
 Perphenazine - v. perfenazina.
 Perthipendil - v. oxipendil.
 Pertipendil - v. oxipendil.
 PERVETRAL[®] - v. oxipendil.
 PHARGAN[®] - v. prometazina.
 PHENACTYL[®] - v. clorpromazina.
 PHENARGAN[®] - v. prometazina.
 PHENSEDYL[®] - v. prometazina.
 Phentoxate - v. acetofenazina.
 Phthorphenazine - v. flufenazina.
 Picobenzide N-Oxide - v. M 3312-4.
Piflutixol – tioxanteno, pg 92.
 PILPOPHEN[®] - v. prometazina.
Pimozida – difenilbutilpiperidina, pg 165.
 Pimozide - v. pimozida.
 Pinoxepin - v. pinoxepina.
Pinoxepina – outros antipsicóticos, pg 447.
 Pinoxepine - v. pinoxepina.
Pipamazina – fenotiazina piperidínica, pg 63.
 Pipamazine - v. pipamazina.
Pipamperona – butirofenona, pg 149.
 Pipamperone - v. pipamperona.
 Piperacetazine - v. piperacetazina.
Piperacetazina – fenotiazina piperidínica, pg 64.
 Piperocyanomazine - v. propericiazina.
 PIPERONIL[®] - v. pipamperona.

PIPERONYL[®] - v. pipamperona.
 PIPOLPHEN[®] - v. prometazina.
 PIPORTIL[®] - v. pipotiazina.
 Pipothiazine - v. pipotiazina.
Pipotiazina – fenotiazina piperidínica, pg 64.
Piquindona – indólico, pg 189.
 Piquindone - v. piquindona.
Piremperona – butirofenona, pg 150.
 Pirenperon - v. piremperona.
 Pirenperone - v. piremperona.
 PLAGEX[®] - v. metoclopramida.
 PLAMET[®] - v. bromoprida.
 PLASIL[®] - v. metoclopramida.
 PLEGECYL[®] - v. acepromazina.
 PLEGICIL[®] - v. acepromazina.
 PLEGICIN[®] - v. acepromazina.
 PLEGICYL[®] - v. acepromazina.
 PLEGOMASINE[®] - v. clorpromazina.
 PLESIUM[®] - v. bromoprida.
 PLIVAFEN[®] - v. acepromazina.
 Pmhbtz - v. SKF-83.692.
 PNU 96415E - v. PNU-96415E.
PNU-96415E – outros antipsicóticos, pg 448.
 PNU-101387- v. sonepiprazol.
 PNU-101387G - v. sonepiprazol.
 PONSITAL[®] - v. clorimpifena.
 PRAZIL[®] - v. clorpromazina.
 PRAZILPROMACTIL[®] - v. clorpromazina.
 PRAZIN[®] - v. promazina.
 PRAZINE[®] - v. promazina.
 PRAZINIL[®] - v. carpipramina.
 PREPULSID[®] - v. cisaprida.
 PRESTAL[®] - v. cisaprida.
 PRIDECIL[®] - v. bromoprida.
Prideperona – benzamida 4-piperidinil, pg 213.
 Prideperone - v. prideperona.
 PRIMERAL[®] - v. bromoprida.
 PRIMPERAN[®] - v. metoclopramida.
 PRINDIL[®] - v. bromperidol.
 PROAZAIMINE[®] - v. prometazina.
 PROCIT[®] - v. prometazina.
 Procloroperazina - v. proclorperazina.
 Proclorpemazina - v. proclorperazina.
Proclorperazina – fenotiazina piperazínica, pg 48.
 PROKETAZIN[®] - v. carfenazina.
 Proketazine - v. carfenazina.
 PROLIXIN[®] - v. flufenazina.
 PROLIXINE[®] - v. flufenazina.
 PROM[®] - v. clorpromazina.
 PROMACTIL[®] - v. clorpromazina.
 PROMANYL[®] - v. promazina.
 PROMAZIL[®] - v. clorpromazina.
Promazina – fenotiazina alifática, pg 29.

Promazine – v. promazina.
 PROMAZINAMIDE[®] – v. prometazina.
 PROMAZIONON[®] – v. promazina.
 PROMETASIN[®] – v. prometazina.
 PROMETAZIN[®] – v. prometazina.
Prometazina – fenotiazina alifática, pg 30.
 PROMETHAZIN[®] – v. prometazina.
 Promethazine – v. prometazina.
 PROMWILL[®] – v. promazina.
 PROPAPHENIN[®] – v. clorpromazina.
 PROPAZINUM[®] – v. promazina.
Propericiazina – fenotiazina piperidínica, pg 65.
 PROPERIDOL[®] – v. droperidol.
Propiperona – butirofenona, pg 151.
 PROPULSIN[®] – v. cisaprida.
 Propyperon – v. propiperona.
 Propyperone – v. propiperona.
 PROQUAMEZINE[®] – v. aminopromazina.
 Proquetazina – v. carfenazina.
 Prosulpride – v. prossulprida.
Prossulprida – benzamida 2-pirrolidínica, pg 219.
 PROTACTYL[®] – v. promazina.
 Prothipendyl – v. protipendil.
Protipendil – fenotiazina outra, pg 82.
 PROZIL[®] – v. clorpromazina.
 PROZIN[®] – v. clorpromazina.
 PROZINE[®] – v. promazina.
 PROZYL[®] – v. promazina.
 PSICOPERIDOL[®] – v. trifluperidol.
 PSYCHOBEN[®] – v. bemperidol.
 PSYCHOPERIDOL[®] – v. trifluperidol.
 PSYCHOZINE[®] – v. clorpromazina.
 PSYMOD[®] – v. piperacetazina.
 PSYQUIL[®] – v. triflupromazina.
 PSYTOMIN[®] – v. perazina.
 PULSITIL[®] – v. cisaprida.
 Pyrenepyron – v. piremperona.
 PZ-1511 – v. carpipramina.

Q

QF 0506B – outros compostos, pg 456.
QM 7184 – outros antipsicóticos, pg 448.
Quetiapina – dibenzotiazepina, pg 320.
 Quetiapine – v. quetiapina.
 QUIDE[®] – v. piperacetazina.
 QUIESCIN[®] – v. reserpina.

R

R-1625 – v. haloperidol.
 R-1658 – v. moperona.
 R-1892 – v. butropipazona.
 R-1929 – v. azaperona.
 R-2028 – v. fluanisona.

R-2167 – v. fluanisona.
 R-2498 – v. trifluperidol.
 R-3345 – v. pipamperona.
 R-4082 – v. propiperona.
 R-4584 – v. bemperidol.
 R-4714 – v. oxiperomida.
 R-4749 – v. droperidol.
 R-5147 – v. espiperona.
 R-6218 – v. fluspirileno.
 R-6238 – v. pimozida.
 R 64766 – v. risperidona.
 R-7481 – v. droperidol.
 R-9298 – v. clofluperol.
 R-11333 – v. bromperidol.
 R 16341 – v. penfluridol.
 R-28930 – v. fluspiriperona.
 R 29.676 – v. halopemida, metabólito da.
 R-29 764 – v. clopimozida.
 R 34,009 – v. milemperona.
 R 34.009 – v. milemperona.
 R-34009 – v. milemperona.
 R 34,301 – v. halopemida.
 R 38.570 – v. halopemida, metabólito da.
 R-46541 – v. bromperidol (decanoato).
 R-47.465 – v. piremperona.
R-48455 – outros compostos, pg 456.
 R-51619 – v. cisaprida.
 R 52245 – v. setoperona.
 R 52,245 – v. setoperona.
 R 79598 – v. ocaperidona.
 R-SK&F-83692 – v. SKF-83.692.
Racloprida – benzamida 2-pirrolidínica, pg 219.
 Raclopride – v. racloprida.
 RANDOLECTIL[®] – v. butaperazina.
 RAUCAP[®] – v. reserpina.
 RAULEN[®] – v. reserpina.
 RAUNERVIL[®] – v. reserpina.
 RAUNORMIN[®] – v. deserpidina.
 RAUNORMINE[®] – v. deserpidina.
 Raunormine – v. deserpidina.
 RAUPASIL[®] – v. reserpina.
 RAUPYROL[®] – v. rescinamina.
 RAURESCINE[®] – v. rescinamina.
 RAURINE[®] – v. reserpina.
 RAUSAN[®] – v. reserpina.
 RAU-SED[®] – v. reserpina.
 RAUSEDIL[®] – v. reserpina.
 RAUSEDYL[®] – v. reserpina.
 RAUSERPOL[®] – v. reserpina.
 RAUSINGLE[®] – v. reserpina.
 RD-1403 – v. sulpirida.
 RECANESCIN[®] – v. deserpidina.
 RECINNAMINE[®] – v. rescinamina.
 RECITENSINA[®] – v. rescinamina.
 REDEPTIN[®] – v. fluspirileno.

REGROTON[®] - v. reserpina.
 RELIVERAN[®] - v. metoclopramida.
 REMIDON[®] - v. remoxiprida.
Remoxiprida – benzamida 2-pirrolidínica, pg 220.
 Remoxipride - v. remoxiprida.
 RENESE R[®] - v. reserpina.
 RENTOVET[®] - v. clorprotixeno.
 REPETIN[®] - v. alimemazina.
 REPELTIN[®] - v. alimemazina.
 REPOISE[®] - v. butaperazina.
 RESCALOID[®] - v. rescinamina.
 RESCAMIN[®] - v. rescinamina.
 RESCIDAN[®] - v. rescinamina.
 RESCIN[®] - v. rescinamina.
Rescinamina – alcalóide da Rauwolfia, pg 179.
 Rescinnamine - rescinamina.
 RESCINPAL[®] - v. rescinamina.
 RESCISAN[®] - v. rescinamina.
 RESCITENS[®] - v. rescinamina.
 RESE-LAR[®] - v. reserpina.
 RESEDRIL[®] - v. reserpina.
 RESERCEN[®] - v. reserpina.
 RESERPAMED[®] - v. reserpina.
 RESERPEX[®] - v. reserpina.
 RESERPIDINE[®] - v. deserpidina.
Reserpina – alcalóide da Rauwolfia, pg 180.
 Reserpine - v. reserpina.
 RESERPINENE[®] - v. rescinamina.
 RESERPININ[®] - v. rescinamina.
 RESIPAL[®] - v. rescinamina.
 RESKINNAMIN[®] - v. rescinamina.
 REVERSIL[®] - v. dapiprazol.
 REVISTEL[®] - v. alpioprida.
 RIKER 59S[®] - v. butaperazina.
Rilapina – outros compostos, pg 456.
 Rimcazole - v. rincazol.
Rincazol – outros compostos, pg 456.
 RISPERDAL[®] - v. risperidona.
 RISPERIDON[®] - v. risperidona.
Risperidona – benzisoxazol, pg 356.
 Risperidone - v. risperidona.
 RISPERIN[®] - v. risperidona.
 RISPOLEPT[®] - v. risperidona.
 RISPOLIN[®] - v. risperidona.
 RIV -2093 - v. alpioprida.
 RMI-9901 - v. cloroperona.
RMI-61140 – dibenzoxepina, pg 254.
 RMI-61144 - v. metoxepina.
RMI-61280 – dibenzoxepina, pg 254.
RMI-81,582 – v. RMI 81582
RMI 81582 – dibenzazepina, pg 266.
 Ro-4-0403 - v. clorprotixeno.
 Ro 22-1319 - v. piquindona.

Ro 1-9564 – outros compostos, pg 456.
 ROMTIAZIN[®] - v. promazina.
 ROPEL[®] - v. bromperidol.
 ROXIAM[®] - v. remoxiprida.
Roxindol – indólico, pg 189.
 Roxindole - v. roxindol.
 RP-3276 - v. promazina.
 RP-3277 - v. prometazina.
 RP-3389 - v. 3389 Rp.
 RP-3389 - v. prometazina.
 RP 3828 - v. aminopromazina.
 RP-4182 - v. prometazina.
 RP-4560 - v. clorpromazina.
 RP-4632 - v. metopromazina.
 RP-6140 - v. proclorperazina.
 RP 6484 - v. etimemazina.
 RP-6549 - v. alimemazina.
 RP-6909 - v. propericiazina.
 RP-7044 - v. levomepromazina.
 RP-7204 - v. ciamemazina.
 RP-7623 - v. trifluperazina.
 RP-7843 - v. tioproperazina.
 RP-8908 - v. propericiazina.
 RP-10584 - v. metiomeprazina.
 RP 10584 - v. metiomeprazina.
 RP-19.366 - v. pipotiazina.
 RP-19.551 - v. pipotiazina, éster undecilênico.
 RP-19.552 - v. pipotiazina, éster palmítico.
 RP-21679 - v. carpipramina.
 RU-27592 - v. tepirindol.
 RP 62203 - v. fananserina.
 RP-62203 - v. fananserina.
 RUVETINE[®] - v. cisaprida.
 RWJ 37796 - v. mazapertina.
RWJ-46344 – outros compostos, pg 456.

S

S 16924 – outros compostos, pg 456.
S 33592 – outros compostos, pg 456.
 S-805C - v. clotiapina.
 S.C.S. 100 - v. SCS 100.
 SALUTENSIN[®] - v. reserpina.
 SANOPRON[®] - v. clorpromazina.
 SAPRIT[®] - v. cisaprida.
Saritozam – outros compostos, pg 456.
 Saritozan - v. saritozam.
 Savoxapine - v. cipazoxapina.
SC-111 – outros compostos, pg 456.
 SC-7105 - v. tiopropazato.
 SC-8016 - v. pipamazina.
 SC-9387 - v. pipamazina.
 SC-9794 - v. piperacetazina.
 SCH-3940 - v. perfenazina.
 SCH-6673 - v. acetofenazina.
 Sch-12679 - v. trepipam.

SCH-23.390 – v. SCH 23390.
SCH 23390 – outras benzo-heteroepinas, pg 347.
 Sch-24.518 – v. SCH 24518
SCH 24518 – outras benzo-heteroepinas, pg 348.
 Sch 39166 – v. ecopipam.
 Sch-39166 – v. ecopipam.
 SCINNAMINA® – v. rescinamina.
 SCRIPTO-METIC® – v. proclorperazina.
SCS 100 – outros antipsicóticos, pg 448.
 Sdz 208-912 – v. Sdz-208-912.
SDZ HDC-912 – outros antipsicóticos, pg 449.
 SEDALANDE® - v. fluanisona.
 SEDALIUM® - v. moperona.
 SEDAPERONE VET® - v. azaperona.
 SEDOFREN® – v. trifluperazina.
 SEMAP® - v. penfluridol.
 Seperidol – v. clofluperol.
 Seperol – v. clofluperol.
 SER-AP-ES® – v. reserpina.
 SERDOLECT® - v. sertindol.
 SERENACE® - v. haloperidol.
 SERENASE® - v. haloperidol.
 SERENELFI® - v. haloperidol.
 SERENTIL® - v. mesoridazina.
 SEREPRILE® - v. tiaprida.
 SERGETYL® – v. etimemazina.
 SERLECT® - v. sertindol.
 SERNAS® - v. haloperidol.
 SERNEL® - v. haloperidol.
 SEROQUEL® - v. quetiapina.
 SERPASIL® – v. reserpina.
 SERPASOL® – v. reserpina.
 Serpidine - v. deserpidina.
Sertindol – imidazolidinona, pg 193.
 Sertindole - v. sertindol.
Setoperona – outros antipsicóticos, pg 449.
 Setoperone- v. setoperona.
 SETOUS® – v. zotepina.
 SEVINOL® - v. flufenazina.
SIB-1757 – outros compostos, pg 456.
SIB-1893 – outros compostos, pg 456.
 SILIMIN® - v. clormetilsilatranato.
 SINOGAN® – v. levomepromazina.
 SINOPHENIN® - v. promazina.
 SINTODRIL® - v. droperidol.
 SINTOSIAN® - v. droperidol.
 SIPLARIL® - v. flupentixol.
 SIPLAROL® - v. flupentixol.
 SIQUALINE® - v. flufenazina.
 SIQUALON® - v. flufenazina.
 SIQUIL® – v. triflupromazina.

SISARID® - v. cisaprida.
 SISMOTIL® - v. cisaprida.
 Sk&F-7172-A2 – v. flufenazina.
 Sk&F-14336 – v. clomacram.
SK&F 25971 – outros compostos, pg 456.
 SK&F 38393 – v. SKF-38.393.
 SK&F-38.393 – v. SKF-38.393.
 SK&F 83566 – v. SKF-83.566.
 SK&F-83.566 – v. SKF-83.566.
 SK&F 83959 – v. SKF 83959.
 Skf-1498 – v. prometazina.
 Skf-2601-A – v. clorpromazina.
 Skf-4648 – v. triflupromazina.
 Skf-4657 – v. proclorperazina.
 Skf-5019 – v. trifluperazina.
 Skf-5883 – v. tioproperazina.
 Skf-20,716 – v. propericiazina.
SKF 38393 – outras benzo-heteroepinas, pg 348.
 SKF 6270 – v. metiomeprazina.
 SKF 69.634 – v. clopipazam.
 Skf-83509 – v. SCH 24518
 Skf-83509 – v. SCH 24518
SKF 83566 – outras benzo-heteroepinas, pg 348.
SKF 83692 – outras benzo-heteroepinas, pg 349.
SKF 83959 – outros compostos, pg 456.
SLV 310 – outros compostos, pg 456.
 SM-9018 – v. perospirona.
SM 13496 – outros compostos, pg 456.
 SOCIAM® - v. sulmeprida.
 SOCIAN® - v. amissulprida.
 Solforidazina – v. sulforidazina.
 SOLIAN® - v. amissulprida.
Solipertina – indólico, pg 190.
 Solpyertine - v. solipertina.
 Solyptertine - v. solipertina.
 SONAPAX® - v. tioridazina.
Sonepiprazol – outros antipsicóticos, pg 450.
 Sonepiprazole - v. sonepiprazol.
 SOPRINTIN® - v. acepromazina.
 SOPRONTIN® - v. acepromazina.
 SORDENAC® - v. zuclopentixol.
 SORDINOL® - v. zuclopentixol.
 SPARINE® - v. promazina.
 Spiclomazine – v. espiclomazina.
 Spiperone – v. espiperona.
 Spiroperidol – v. espiperona.
 SPIROPITAN® - v. espiperona.
 SPORALON® – v. trifluperazina.
 SQ-4918 – v. flufenazina.
 SQ-16144 – v. flufenazina.
 SR 27897 – v. lintitript.
 SR-27897B - v. lintitript.

SR 31742A – outros antipsicóticos, pg 451.
 SR-31742A – v. SR 31742A
SR-48692 – outros compostos, pg 456.
 SR 141716 – v. SR 141716A.
SR 141716A – outros antipsicóticos, pg 442.
 SR 142801 – v. osanetanto.
SR 142948 – outros compostos, pg 456.
 STELABID[®] – v. trifluperazina.
 STELAZINE[®] – v. trifluperazina.
 STELBID[®] – v. trifluperazina.
 STELIUM[®] – v. trifluperazina.
 STEMETIL[®] – v. proclorperazina.
 STILIZAN[®] – v. trifluperazina.
 STOBADIN[®] – v. carbidina.
 Stobadine – v. carbidina.
 STRESNIL[®] – v. azaperona.
SU 23397 – outros compostos, pg 456.
 SUICALM[®] – v. azaperona.
 SULAMID[®] – v. amissulprida.
 SULFENAZIN[®] – v. tioproperazina.
Sulforidazina – fenotiazina piperidínica, pg 66.
 Sulphoridazine – v. sulforidazina.
Sulmeprida – benzamida 2-pirrolidínica, pg 222.
 Sulmepride – v. sulmeprida.
 SULPAN[®] – v. sulpirida.
Sulpirida – benzamida 2-pirrolidínica, pg 223.
 Sulpiride – v. sulpirida.
 Sulpride – v. sulpirida.
Sultoprida – benzamida 2-pirrolidínica, pg 226.
 Sultopride – v. sultoprida.
 Supidimid – v. supidimida.
Supidimida – benzisotiazol, pg 397.
 Supidimide – v. supidimida.
 SUPPONIZINE[®] – v. acepromazina.
 SV-1522 – v. acepromazina.
 SYNALGOS[®] – v. prometazina.

T

T-5 – v. metofenazina.
 T 1341 – v. cisaprida.
Taclamina – outros compostos, pg 456.
 TACTARAN[®] – v. clorprotixeno.
 TALOFEN[®] – v. promazina.
 TANIDIL[®] – v. prometazina.
 TAOMEX[®] – v. nonaperona.
 TARACTAN[®] – v. clorprotixeno.
 TARASAN[®] – v. clorprotixeno.
 TAXILAN[®] – v. perazina.
Tefludazina – outros antipsicóticos, pg 452.
 Tefludazine – v. tefludazina.
Teflutixol – tioxanteno, pg 93.
 TEMARIL[®] – v. alimemazina.
 TEMENTIL[®] – v. proclorperazina.
 TENAMINE[®] – v. rescinamina.

Tenilapina – outros compostos, pg 456.
 Tenilapine – v. tenilapina.
 TENSOFIN[®] – v. flufenazina.
 TENTON[®] – v. metopromazina.
 TENTONE[®] – v. metopromazina.
Tepirindol – indólico, pg 190.
 Tepirindole – v. tepirindol.
 TER 1546 – v. sulmeprida.
 TERALEN[®] – v. alimemazina.
 TERCIAN[®] – v. ciamemazina.
 TERFLUZIN[®] – v. trifluperazina.
 TERFLUZINE[®] – v. trifluperazina.
Tergurida – outros compostos, pg 456.
 Terguride – v. tergurida.
 TESOPREL[®] – v. bromperidol.
 TH-2602 – v. ciamemazina.
 THALAMANOL[®] – v. droperidol.
 THALAMONAL[®] – v. droperidol.
THE-JL-13 – outros antipsicóticos, pg 452.
 THERALENE[®] – v. alimemazina.
 THERALENE PECTORAL[®] – v. alimemazina.
 THERAPLIX[®] – v. haloperidol.
 Thiapride – v. tiaprida.
 THIERGAN[®] – v. prometazina.
 Thiethylperazine – v. tietilperazina.
 THILATAZIN[®] – v. perfenazina.
 Thioperazine – v. tioproperazina.
 Thiophenylpyridylamine – v. protipendil.
 Thiopropazate – v. tiopropazato.
 Tioproperazine – v. tioproperazina.
 THIORIDAZIN[®] – v. tioridazina.
 Tioridazine – v. tioridazina.
 Thiothixene – v. tiotixeno.
 Thiothixine – v. tiotixeno.
 THORAZINE[®] – v. clorpromazina.
 THORAZINE-SUPPOSITORIES[®] – v. clorpromazina.
Tiaprida – benzamida amino-etil, pg 207.
 TIAPRIDAL[®] – v. tiaprida.
 Tiapride – v. tiaprida.
 TIAPRIDEX[®] – v. tiaprida.
 TIAPRIZAL[®] – v. tiaprida.
 Tiaspirone – v. tiospirona.
Tietilperazina – fenotiazina piperazínica, pg 49.
Tilozepina – outros antipsicóticos, pg 453.
 Tilozepine – v. tilozepina.
Timelotem – outros antipsicóticos, pg 453.
Timiperona – butirofenona, pg 123.
 Timiperone – v. timiperona.
 TIMOVAL[®] – v. protipendil.
 TIMOVAN[®] – v. protipendil.
 TINDAL[®] – v. acetofenazina.
 Tioproferazina – v. tioproperazina.

Tiopropazato – fenotiazina piperazínica, pg 49.
Tiopropazina – fenotiazina piperazínica, pg 50.
Tioridazina – fenotiazina piperidínica, pg 67.
Tiospirona – benzisotiazol, pg 398.
 Tiospirone – v. tiospirona.
 Tiotixene – v. tiotixeno.
Tiotixeno – tioxanteno, pg 93.
 TISERCIN[®] – v. levomepromazina.
 TISERCINETTA[®] – v. levomepromazina.
 TLP-607 – v. penfluridol.
 TOLNATE[®] – v. protipendil.
 TOLOPELON[®] – v. timiperona.
 TOMIL[®] – v. promazina.
 TONOQUIL[®] – v. tiopropazato.
 TORAZINA[®] – v. clorpromazina.
 TORECAN[®] – v. tietilperazina.
 TORESTEN[®] – v. tietilperazina.
 TP-21 – v. tioridazina.
 TPN-12 – v. sulforidazina.
 TPPCMP – v. PD-143168.
 TPS-23 – v. mesoridazina.
 Traboxopin – v. traboxopina.
Traboxopina – outros antipsicóticos, pg 454.
 Traboxopine – v. traboxopina.
 TRANCIN[®] – v. flufenazina.
 TRANQUINIL[®] – v. deserpidina.
 TRANQUISAN[®] – v. perfenazina.
 TRAQUILAN[®] – v. clorprotixeno.
 TRAUTIL[®] – v. cisaprida.
Trebenzomina – outros antipsicóticos, pg 454.
 Trebenzomine – v. trebenzomina.
Trepipam – outras benzo-heteroepinas, pg 349.
 TRICTAL[®] – v. clorprotixeno.
 TRIFARON[®] – v. perfenazina.
 Trifluopromazine – v. triflupromazina.
 Trifluoromethylperazine – v. trifluperazina.
Trifluperazina – fenotiazina piperazínica, pg 51.
Trifluperidol – butirofenona, pg 151.
Triflupromazina – fenotiazina alifática, pg 32.
 Trifluopromazine – v. triflupromazina.
 TRIFLURIN[®] – v. trifluperazina.
 TRIFTAZIN[®] – v. trifluperazina.
 Triftazina – v. trifluperazina.
 TRILAFON[®] – v. perfenazina.
 TRILIFAN[®] – v. perfenazina.
 Trimeprazina – v. alimemazina.
 Trimeprazine – v. alimemazina.
 Trimopam – v. trepipam.
 TRINIGRIN[®] – v. proclorperazina.
 Triperazine – v. trifluperazina.
 Triperidol – v. trifluperidol.
 TRIPERIDOL[®] – v. trifluperidol.
 TRIPHENOT[®] – v. perfenazina.
 Triphthazine – v. trifluperazina.

TRIPTAFEN[®] – v. perfenazina.
 TRISEDIL[®] – v. trifluperidol.
 TRISEDYL[®] – v. trifluperazina; v. trifluperidol.
 TRUXAL[®] – v. clorprotixeno.
 TRUXALETTEN[®] – v. clorprotixeno.
 TRUXIL[®] – v. clorprotixeno.
 TUAREG[®] – v. rescinamina.
 TYRYLEN[®] – v. butaperazina.

U

U-25927 – butirofenona, pg 159.
 U 66444B – v. alentamol.
 U 68552B – v. alentamol.
 U 68553B – v. alentamol.
 U-101387 – v. sonopirazol.
 UCB-3412 – v. dixirazina.
UK 177 – outros compostos, pg 456.
 ULCOLIND[®] – v. haloperidol.
 ULIOLIND[®] – v. haloperidol.
 ULTRAZAC[®] – v. proclorperazina.
 ULTRAZINOL[®] – v. proclorperazina.
Umespirona – outros antipsicóticos, pg 455.
 Umespirone – v. umespirona.
 UNIPRES[®] – v. reserpina.

V

VAL 13081 – v. bromoprida.
 VALAMINA[®] – v. flufenazina.
 VALERGINE[®] – v. prometazina.
 VALLERGAN[®] – v. alimemazina.
 VALLERGINE[®] – v. prometazina.
 VALOPRIDE[®] – v. bromoprida.
 VARIALGIL[®] – v. alimemazina.
 VERACTIL[®] – v. levomepromazina.
Veraliprida – benzamida 2-pirrolidínica, pg 227.
 Veralipride – v. veraliprida.
 VERALIPRIL[®] – v. veraliprida.
 VEROPHEN[®] – v. promazina.
 VERTIGON[®] – v. proclorperazina.
 VESADOL[®] – v. haloperidol.
 VESALIUM[®] – v. haloperidol.
 VESITAN[®] – v. tiopropazato.
 VESPAZINE[®] – v. flufenazina.
 VESPRIN[®] – v. triflupromazina.
 VETACALM[®] – v. clorprotixeno.
 VETAME[®] – v. triflupromazina.
 VETKALM[®] – v. droperidol.
 VETRANQUIL[®] – v. acepromazina.
 VIABEN[®] – v. bromoprida.
 VOMINIL[®] – v. metoclopramida.
 VONTIL[®] – v. tioproperazina.
 VUFB 9447 – v. oxiprotepina (enantato).
 VUFB-9977 – v. oxiprotepina (decanoato).

VUFB 10030 – v. clorotepina.
VUFB-10032 – v. docloxitepina.
VUFB 10662 – v. isofloxitepina.
VUFB-15496 – v. cloflumida.

X

Xanomelina – outros antipsicóticos, pg 455.
Xanomeline – v. xanomelina.

W

W-801 – v. clozapina.
W-2304 – v. zuclopentixol.
W-6123 – butirofenona, pg 152.
We 973-BS – v. ciclotizolam.
WH-7508 – v. propericiazina.
Win 27147-2 – v. ciclindol.
Win 35150 – v. flucindol.
WIN-18413-2 - v. solipertina.
WIN-18,501 - v. oxipertina.
WIN-18501-2 - v. oxipertina.
WIN-18935 - v. milipertina.
WIN-27147-2 – v. ciclindol.
WIN-35150 – v. flucindol.
WINTERMIN® – v. clorpromazina.
WY-1094 – v. promazina.
WY-1172 – v. acepromazina.
WY-2445 – v. carfenazina.
WY 47384– v. gevotrolina.
WY-47384– v. gevotrolina.
WY 47791– v. carvotrolina.
WY-47791– v. carvotrolina.

Y

Y 516 – v. mosapramina.
Y 4153 – v. clocapramina.
Y 20024 –benzamidás outras, pg 242.
Y-20024 – v. Y 20024.
YM 08054-1 – v. indeloxazina.
YM-08054-1 – v. indeloxazina.
YM 09151-2 – v. nemonaprida.
YM-09151 – v. nemonaprida.
YM 47727 – outros compostos, pg 456.

Z

ZARGUS® – v. risperidona.
ZD 3638 – outros compostos, pg 456.
ZD 5077 – v. quetiapina.
ZELDOX® – v. ziprasidona.
Zetidolina – imidazolidinona, pg 197.
Zetidoline - v. zetidolina.
ZH 204636 – v. quetiapina.
Ziprasidona – benzisotiazol, pg 399.
Ziprasidone – v. ziprasidona.
ZIPREXA® – v. olanzapina.

ZOLEPTIL® – v. zotepina.
Zoloperona – outros antipsicóticos, pg 456.
Zoloperone – v. zoloperona.
ZOMARIL® – v. iloperidona.
ZOPITE® – v. zotepina.
Zotepina – dibenzotiepina, pg 340.
Zotepine – v. zotepina.
Zuclopentixol – tioxanteno, pg 95.