

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA

**Medicamentos sujeitos a controle especial utilizados para
tratar esquizofrenia e disponibilizados pelas farmácias
municipais de Itabira-MG**

Belo Horizonte

2020

THAIS DHAIANY DA SILVA

**Medicamentos sujeitos a controle especial utilizados para
tratar esquizofrenia e disponibilizados pelas farmácias
municipais de Itabira-MG**

Trabalho de conclusão de curso a ser apresentado como requisito final para obtenção do título de Especialista em Farmacologia na Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Luciene Bruno Vieira

Belo Horizonte

2020

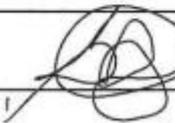
ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA N° 035 DE THAIS DHAIANY DA SILVA

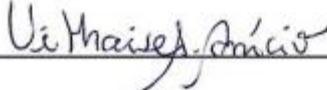
Às 09:00 horas do dia 26 do mês de agosto de 2020, na forma videoconferência, realizou-se a sessão pública para a defesa da Monografia de **Thais Dhaiany da Silva**. A presidência da sessão coube à **Drª. Luciene Bruno Vieira**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Prof. Dr. Helton José dos Reis**, Universidade Federal de Minas Gerais, **Doutoranda Vivian Thaise Silveira**, Universidade Federal de Minas Gerais, e **Profª. Drª. Luciene Bruno Vieira**, Universidade Federal de Minas Gerais, **orientadora**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Monografia de Especialização**, intitulada: "**MEDICAMENTOS SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL UTILIZADOS PARA TRATAR ESQUIZOFRENIA E DISPONIBILIZADOS PELAS FARMÁCIAS MUNICIPAIS DE ITABIRA-MG**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público, e decidiu considerar aprovada, a Monografia de Especialização. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 26 de agosto de 2020.

Assinatura dos membros da banca examinadora:







AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar força de concluir mais esta etapa.

Gratidão à orientadora Luciene Bruno Vieira, pela paciência e orientação. Aos professores por terem aceitado o convite de participar desse momento tão importante.

Sou grata a Diogo Ramalho Reis, Natália Cristina de Oliveira e Raquel Alves Guimarães por disponibilizarem o seu tempo para me ajudar e informações essenciais para o trabalho que hoje apresento. Obrigada pela paciência e conhecimento passado.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”.

(George Bernard Shaw)

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico que acomete 0,3% a 0,7% da população mundial. A doença pode comprometer habilidades intelectuais, perceptivas e sociais. Os sintomas da esquizofrenia de acordo com a DMS-5 são classificados em positivos, negativos e cognitivos. Nos sintomas positivos ocorrem à presença de delírios, alucinações, comprometimento no pensamento, desorganização de ideias e alterações no comportamento. Já nos sintomas negativos são observados isolamento social, alogia e anedonia. Os sintomas cognitivos estão relacionados à atenção e memória. A hipótese neuroquímica mais aceita para explicar a esquizofrenia é a dopaminérgica. A doença está relacionada com alterações na neurotransmissão dopaminérgica na via mesolímbica e mesocortical. O tratamento da esquizofrenia atualmente é realizado por antipsicóticos, que podem atuar em receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos. Alguns dos antipsicóticos atualmente existentes são disponibilizados gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) é possível verificar os medicamentos disponíveis nacionalmente. A Relação de Medicamentos do Município (REMUME) de Itabira-MG permite o acesso de alguns medicamentos presentes na lista da RENAME, inclusive, os antipsicóticos que tratam a esquizofrenia. Dessa forma, o presente trabalho descreve a esquizofrenia, bem como o seu diagnóstico, os sintomas, a etiologia da doença, os distúrbios neuroquímicos envolvidos e tratamento. A revisão dos antipsicóticos disponibilizados de acordo com a REMUME no município de Itabira- MG foram de escolha intencional. Esses foram comparados com outros antipsicóticos existentes a partir de um levantamento de estudos.

Palavras chaves: esquizofrenia, antipsicóticos, RENAME, REMUME.

ABSTRACT

Schizophrenia is a psychiatric disorder which affects from 0.3% to 0.7% of the world population. This disease can harm intellectual, perspective, and social abilities. The schizophrenia symptoms, according to DMS-5, are divided into positive, negative, and cognitive. The positive symptoms occur as a result the presence of delusions, hallucinations, impairment of thinking, idea disorganization, and behavior modification. Regarding the negative symptoms, one can observe social distancing, allogy, and anhedonia. Lastly, the cognitive ones are related to attention and memory issues. The most acceptable hypothesis to explain schizophrenia is the dopaminergic. This disease is associated to changes in dopaminergic neurotransmission in the mesolimbic and mesocortical pathway. The treatment for schizophrenia is currently performed trough antipsychotics that may act in dopaminergic and seretoninergic receptors. Some antipsychotics currently in market are available for free in the “Sistema Único de Saúde (SUS)” in Brazil. Regarding the Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) it is possible to verify the medicines available nationally. The Relação de Medicamentos do Município (REMUME) in Itabira - MG allows the access to some medicines presente on the RENAME list, including those antipsychotics used for the treatment for schizophrenia. In this sense, this work describes the schizophrenia as well as its diagnoses, symptoms, disease etiology, neurochemicals disturb involved, and the treatment. The antipsychotics review available according to the REMUME in the city of Itabira were from intentional choice. These were compared to other antipsychotics present in the market from a previous literature study.

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, RENAME, REMUME.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Etapas da neurotransmissão dopaminérgica.....	24
FIGURA 2 - Vias dopaminérgicas	25
FIGURA 3 - Fluxograma do trabalho na revisão e atualização da RENAME	32
FIGURA 4 - Estrutura química da clorpromazina	37
FIGURA 5 - Estrutura química do haloperidol	38
FIGURA 6 - Biotransformação da levomepromazina	40
FIGURA 7 – Estrutura química da periciazina.....	42

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Medicamentos antipsicóticos e alguns de seus efeitos adversos.....	27
QUADRO 2 - Medicamentos antipsicóticos pertencentes à Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Itabira-MG	34

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AADC	Descarboxilase de ácidos aromáticos
AC	Adenilato ciclase
AMPc	3´5´-adenosina-monofosfato-cíclico
BPRS	Escala Breve de Classificação Psiquiátrica
Cbaf	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
Ceaf	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a saúde
CGI	Impressão clínica global
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
D	Receptores de dopamina
DAT	Transportador de Dopamina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOPAC	Ácido 3,4-di-hidroxifenilacético
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
FTN	Formulário Terapêutico Nacional
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HVA	Ácido homovanílico
MAO	Monoamina oxidase
NMDAR	N-metil- D-aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PANSS	Escala de Síndrome Positiva e Negativa
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
REMUME	Relação de Medicamentos do Município
RNA	Ácido ribonucleico
SUS	Sistema Único de Saúde
TH	Tirosina hidroxilase
VMAT	Transportador Vesicular de Monoaminas
5-HT	Receptores serotoninérgicos

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	12
2- OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivo Específico	14
3- METODOLOGIA	15
4- REVISÃO DA LITERATURA	15
4.1 Histórico da Esquizofrenia	15
4.2 Sintomas, classificação e diagnóstico da Esquizofrenia.	18
4.3 Etiologia da Esquizofrenia.....	20
4.3.1 Influencia de fatores genéticos e ambientais:	20
4.4 Distúrbios neuroquímicos envolvidos na Esquizofrenia	21
4.4.1 Sistema de neurotransmissão associados ao desenvolvimento da esquizofrenia, não relacionados à via dopaminérgica.....	21
4.4.2 Síntese, Captação, Liberação da Dopamina.....	22
4.4.3 Vias Dopaminérgicas Centrais.....	24
4.4.4 A Atividade dopaminérgica na esquizofrenia	25
4.5 Tratamento da Esquizofrenia: Medicamentos Antipsicóticos	26
4.6 Resposta terapêutica aos Antipsicóticos.....	28
4.7 Adesão ao Tratamento na Esquizofrenia	29
5- RENAME	30
6- REMUME	33
7- Antipsicóticos disponibilizados nas Farmácias Municipais de Itabira	35
7.1 Cloridato de Clorpromazina.....	35
7.2 Haloperidol	37
7.3 Maleato de Levomepromazina.	38
7.4 Tioridazina.....	40
7.5 Periciazina.....	41
7.6 Trifluoperazina	42
8- CONCLUSÕES	44
REFERÊNCIAS	46
ANEXOS	
Anexo A - Comissão de Farmácia e Terapêutica.....	62
Anexo B - Formulário de solicitação da alteração da REMUME	63
Anexo C - Documento de solicitação da alteração da REMUME.....	64
Anexo D - Aprovação da atualização da REMUME	67
Anexo E – Medicamentos pertencentes a REMUME de Itabira	68

1. Introdução

A esquizofrenia é definida na literatura por perturbações mentais que incluem um espectro de sintomas desde: perturbações de atenção, desvios afetivos, aspectos comportamentais característicos derivados das variações de compreensão dos pensamentos (AVRAMOPOULOS *et al.*, 2015).

A doença em maioria se manifesta ao final da adolescência ou durante o início da fase adulta. Em homens, a manifestação inicial da doença apresenta uma prevalência maior entre a faixa etária de 15 aos 25 anos. Já em mulheres, a manifestação da doença apresenta-se maior na faixa etária dos 25 aos 30 anos, e após 40 anos. Ao se tratar da incidência por gênero, a doença acomete mais homens do que mulheres, apresentando uma diferença em torno de 1,4% (SAMPAIO *et al.*, 2014).

A etiologia da esquizofrenia é ainda complexa e desafiadora. Assim, pesquisadores têm buscado alterações genéticas no genoma humano que possam estar associados à esquizofrenia. A história da doença mostra que o desenvolvimento desta em familiares de pessoas com esquizofrenia é maior em relação aos demais (POLDERMAN *et al.*, 2015). Todavia, não se podem considerar somente as questões genéticas em seu desenvolvimento, mas também, os fatores ambientais devem ser levados em consideração (ZHUO *et al.*, 2019).

Os sintomas da esquizofrenia podem estar atualmente descritos como: positivos, negativos e cognitivos. Os sintomas positivos se caracterizam como “perda de conexão com a realidade”, levando a uma fala desorganizada, delírios e alucinações. Os sintomas negativos estão relacionados com questões motivacionais, incluindo a perda da sensação de prazer, embotamento afetivo, alogia e redução de energia. Os sintomas cognitivos estão relacionados com várias disfunções cognitivas que comprometem a atenção e memória (KAHN *et al.*, 2015).

Existem importantes agentes farmacológicos utilizados para tratar a esquizofrenia, conhecidos como fármacos antipsicóticos. Classificados como antipsicóticos de primeira, segunda e terceira geração. Todos os medicamentos disponibilizados para tratar a esquizofrenia tem como alvo o receptor D2 dopaminérgico. Os antipsicóticos atuam como antagonista pouco ou muito seletivo ou como agonista parcial (LUEDTKE *et al.*, 2015).

Os medicamentos antipsicóticos são disponibilizados gratuitamente, a partir da Política Nacional de Medicamentos (PNM), que tem como uma de suas diretrizes prioritárias a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Com a RENAME é possível verificar os medicamentos que estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. A Organização Mundial da Saúde (OMS) escolhe os medicamentos essenciais a constituir a RENAME para atender as necessidades primordiais da população quanto à saúde (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

O trabalho buscou identificar os medicamentos atualmente disponíveis no tratamento da esquizofrenia e que são disponibilizados pelo o SUS no município de Itabira-MG, incluídos na Relação de Medicamentos do Município (REMUME). O intuito foi comparar a efetividade desses medicamentos antipsicóticos atualmente disponíveis com outros antipsicóticos presentes no mercado. O município de Itabira apresenta farmácias municipais que realizam a dispensação desses antipsicóticos com frequência e por isso é importante realizar uma pesquisa desses medicamentos, já que há existência de uma demanda.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho teve como objetivo descrever a esquizofrenia. Abordando sua história, etiologia, diagnóstico, distúrbios neuroquímicos, sintomas e tratamento. Além disso, descrever os medicamentos antipsicóticos atualmente disponibilizados de acordo com a REMUME no município de Itabira- MG.

2.2 Objetivo Específico

- Abordagem da história, diagnóstico, sintomas e etiologia da esquizofrenia.
- Realizar uma revisão da literatura sobre os distúrbios neuroquímicos da esquizofrenia, abordando as vias acometidas pela doença.
- Abordar o tratamento para esquizofrenia.
- Detalhar a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e Relação de Medicamentos do Município (REMUME).
- Descrever sobre os medicamentos antipsicóticos oferecidos gratuitamente pelo município de Itabira-MG, e realizar uma comparação com outros antipsicóticos existentes.

3. Metodologia

A revisão da literatura foi baseada através da busca em bases de dados, como: MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Science, Chchrane Library e Google Acadêmico. Foram revisados artigos originais e completos em inglês e português, com diferentes delineamentos: artigos de pesquisa, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e artigos de revisão. Além disso, foram utilizados livros embasados no assunto para descrições de conceitos.

As palavras chaves utilizadas em português foram: esquizofrenia, história da esquizofrenia, disfunção cognitiva, distúrbios neuroquímicos, vias dopaminérgicas, antipsicóticos, antipsicóticos por nome, classificação esquizofrenia, diagnóstico esquizofrenia, sintomas da esquizofrenia, RENAME e REMUME. E as respectivas traduções em inglês foram utilizadas.

Foi realizado uma seleção dos trabalhos mais relevantes dos últimos seis anos alinhado com o tema dessa revisão, ou seja, estudos clínicos em humanos. Também foi realizada uma pesquisa de artigos originais, o que explica a amplitude das datas de publicação dos artigos de referência.

4. Revisão da Literatura

4.1 Histórico da Esquizofrenia

No período da Grécia antiga, a loucura era às vezes vista como algo benéfico, de consideração privilegiada, e não como uma doença. Filósofos importantes da época, como Sócrates e Platão, consideravam a loucura como uma essência divina. A expressão “*manike*” utilizada por eles era empregada tanto para o “divinatório” quanto para “delirante”. De acordo com as suas teorias, o delírio poderia levar a verdades divinas, e para isso ocorrer, acreditavam haver uma dualidade do indivíduo, uma mística e outra realística, para os mesmos, as verdades divinas manifestavam-se da separação dessas esferas e prevalência da mística (SILVEIRA, 2005).

Durante muito tempo a loucura e a razão caminharam juntas, somente na idade clássica, século XVII, Michael Foucault descreve a loucura e posteriormente a fragmentação da loucura como mensageira da verdade (ZACARIAS, 2015).

Ao final da idade média, a loucura teve relação com magias e feitiços, de acordo com a Igreja. Quando por algum motivo, eram violados os preceitos de Deus, acreditava-se que o espírito poderia entrar em algum objeto ou a perda da alma

levaria a loucura através da materialização. Neste período, a igreja judaico-cristã alegava que a desobediência perante Deus estava interligada às enfermidades, como pestes e endemias. Além disso, pregava-se que o arrependimento pelos pecados cometidos poderia curar a insanidade do indivíduo (BALTAZAR, 1997).

Com a queda do poder da Igreja, o conhecimento de novas culturas e o surgimento de novas teorias biológicas, químicas e físicas, a loucura dos preceitos religiosos foi substituída por uma nova visão (STERIAN, 2001). De acordo com Silveira (2005), a loucura passou a ser considerado como uma doença mental, a partir do século XVIII. Nesse período tornou-se parte de estudos médicos e aumentou-se a perspectiva de propensão à cura. Houve também o aparecimento de hospitais designados, bem como espaços terapêuticos, e o conhecimento científico passou a ser mais valorizado no século da luz, século XVIII. Época esta, considerada como o início da manifestação do movimento Iluminista principalmente no continente europeu: Inglaterra, Holanda e França.

Ao final do século XIX, o conceito de esquizofrenia começou a ser melhor definido a partir de algumas observações e estudos elaborados por um psiquiatra alemão: Emil Kraepelin (SADOCK & SADOCK, 2008). Os estudos de Kaepelin, descreviam de forma diagnóstica três subtipos de manifestação hoje relacionadas ao termo que ficou conhecido como esquizofrenia: catatonia, hebefrenia e paranoide. Essas nomeclaturas eram tratadas como doenças distintas, e só através de Kraepelin vieram a ser integralizadas no conceito de demência precoce (SILVA, 2006). A partir da descrição de tais manifestações fragmentadas, situou-se os primeiros fundamentos do conceito esquizofrenia, enfatizando a psicose maníaca depressiva e a demência precoce, através de três aspectos que considerou como principais: etiologia, sintomatologia e evolução (RAZZOUK & SHIRAKAWA, 2001). Kraepelin realizou análises em pacientes jovens após quadros repetitivos de surtos psicóticos observando que esses pacientes apesar de passar por um determinado “enfraquecimento psíquico”, não se transformavam necessariamente em dementes (ELKIS, 2000). Ainda, propôs descrição minuciosa sobre os sintomas relacionados a episódios esquizofrênicos, como: à atenção, linguagem, memória, pensamentos, afetividade e movimentação (VALENÇA & NARDI, 2015). Como conclusão para Kraepelin, acreditava-se que este enfraquecimento psíquico pertencia a outra classe patológica e não a demência precoce, dessa forma ambos os conceitos passaram a se distinguir e coexistirem.

Como consequência dessas observações preliminares de Kaepelin, e a então existência de manifestações distintas a cerca de um mesmo conceito patológico, em 1908 Eugen Bleuler, psiquiatra suíço, subdividiu o termo demência precoce preconizado por Kaepelin para: “esquizofrenia”, um subgrupo de manifestações dentro do conceito de demência precoce preconizado por Kaepelin. Diagnosticou-a clinicamente como a mais severa dos males mentais (VALENÇA & NARDI, 2015). Bleuler observou que os pacientes que haviam sido diagnosticados com a demência precoce apresentavam características comuns quanto ao comportamento. A partir disso, ampliou novas perspectivas quanto aos assuntos psicopatológicos e a classificou como: demência precoce: grupo das esquizofrenias (ELKIS, 2000; ZACARIAS, 2015;).

Bleuler determinou o grupo das manifestações esquizofrênicas a partir de seis sintomas, conhecido como 6 As, e com isso, propôs o quadro clínico. Considerou como sintomas: a falta de afeto, desorganização quanto ao pensamento, autismo, ambivalência, anedonia e ausência de impulso. Ainda considerou sinais característicos como: delírios, catatonia, alucinações, contrações musculares aumentadas, devido aos distúrbios psicomotores graves (ELKIS, 2007; ZIELASEK & GAEBEL, 2015).

Ainda no século XX novas colaborações para o enriquecimento do conceito da esquizofrenia, através de Karl Jaspers e Kurt Schneider, dois psiquiatras alemães. Schneider utilizou os conhecimentos de Jaspers sobre a fenomenologia presente na psicopatologia para descrever os sintomas de primeira ordem: alucinações auditivas, confusão de pensamentos, percepções delirantes, falta de afetividade. E também sintomas ao qual classificou como de segunda ordem: catatonia, euforia e depressão, imaginação delirante e empobrecimento emocional (SADOCK & SADOCK, 2016). De acordo com Schneider, o diagnóstico para a esquizofrenia só poderia ser realizado através da avaliação sintomatológica (VALENÇA & NARDI, 2015).

As considerações realizadas por Kraepelin, Bleuler e Schneider subsidiaram os fundamentos para o que atualmente conceituamos de esquizofrenia. Influenciaram diretamente no desenvolvimento dos fundamentos para a classificação dos transtornos mentais: Classificação Internacional de Transtornos Mentais (CID) e o Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM) (ZIELASEK & GAEBEL, 2015).

4.2 Sintomas, classificação e diagnóstico da Esquizofrenia

A APA (2013) caracteriza os transtornos psicóticos a partir da prevalência dos sintomas positivos associados a alucinações, delírios, discurso desorganizado, comportamento catatônico ou grosseiramente desorganizado e os sintomas negativos. Os sintomas negativos são mais difíceis de serem detectados por serem menos proeminentes, porém, dois deles aparecem com maior frequência em pessoas com transtornos psicóticos, sendo: a expressão emocional diminuída e a avolia (relacionada à falta de vontade extrema). Além desses sintomas, existem outros que caracterizam a doença como alogia, anedonia e embotamento afetivo.

Com o desenvolvimento de instrumentos de imagens cerebrais, foi possível realizar o diagnóstico da neurocognição, e assim, reconhecer os sintomas cognitivos como uma das principais causas dos transtornos mentais, com maior prevalência na esquizofrenia (MEDALIA & REVHEIM, 2002). Os sintomas cognitivos estão relacionados à atenção e memória, e as regiões responsáveis pela neurotransmissão está localizado no estriado e no tálamo (ANTICEVIC *et al.*, 2011).

Segundo a APA (2013), para realizar o diagnóstico para esquizofrenia, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu critérios padrões por meio de protocolos, conhecidos como CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde) e DSM (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais). A CID é responsável por monitorar a prevalência de doenças relacionadas à saúde pública, determinando a incidência dessas em uma determinada população. A DMS tem como função diagnosticar os transtornos mentais e seus critérios associados a partir da prática clínica, apresenta um guia flexível que auxilia os profissionais de saúde a avaliar os transtornos mentais de maneira individualizada.

O diagnóstico para esquizofrenia é feito por meio de entrevista e observação do paciente. A DSM-5 tem como critério de diagnóstico, avaliar a presença dos sintomas. O indivíduo para ser diagnosticado com esquizofrenia deve apresentar pelo menos dois dos cinco sintomas (delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento catatônico e sintomas negativos) e esses devem permanecer por no mínimo um mês, e os sinais de perturbação devem persistir por até seis meses, podendo ser residuais ou prodrômicos. Transtornos bipolares e depressivos são descartados como critério diagnóstico, além de problemas relacionados ao uso de substâncias que causam dependência e outros transtornos que não psiquiátricos. O

diagnóstico diferencial da esquizofrenia é realizado por meio de avaliações clínicas, o que pode dificultar sua identificação, pois muitas vezes há envolvimento de outras complicações ou mesmo de outras causas desconhecidas. Para auxiliar nesse diagnóstico deve-se avaliar o histórico patológico do indivíduo, e pedir a realização de exames complementares (APA, 2013).

A CID 11, versão mais atualizada, está previstas para entrar em vigor em 2022. Sua nova versão substitui os subtipos da esquizofrenia pela a classificação de sintomas, sendo assim, os pacientes serão avaliados de maneira individualizada de acordo com a presença de sintomas. Apresentará seis domínios distribuídos em sintomas positivos, negativos, cognitivos, maníacos, depressivos e psicomotores. Os sintomas serão avaliados de acordo com uma escala de gravidade de 4 pontos e outra escala de 2 pontos que avaliará a presença ou ausência de sintomas em apenas um domínio. Na escala de domínio 4, a avaliação leve estará relacionada com o funcionamento do paciente, que deverá apresentar um ou dois sintomas presentes no domínio. A avaliação moderada, o indivíduo terá que apresentar três a quatro sintomas que influencia em seu funcionamento diário. Já a avaliação grave, o indivíduo terá que apresentar muitos sintomas no domínio ou presença de sintomas severos (KEELEY & GAEBEL, 2018).

Existem escalas bem definidas que classificam a doença mental a partir da avaliação do paciente e os sintomas presentes, sendo o BPRS (Escala Breve de Classificação Psiquiátrica), PANSS (Escala de Síndrome Positiva e Negativa) e CGI (Impressão clínica global). O BPRS consta de 18 itens que avaliam o estado clínico atual do paciente, com detecção de possíveis alterações psiquiátricas. Cada item apresenta uma pontuação, quanto maior, pior é o estado clínico do paciente, além disso, existem sete níveis de classificação para doença que vai desde ausente até estado grave. A escala CGI é dividida em três partes que avaliam a gravidade da doença, melhora clínica e o índice de eficácia, a partir da pontuação é possível avaliar o estado clínico do paciente no presente. O índice de eficácia avalia o tratamento farmacológico quanto eficácia e eventos indesejáveis. A escala PANSS avalia os sintomas positivos e negativos do indivíduo por meio de uma entrevista com 30 itens, cada item tem uma pontuação de sete pontos. Nesse caso, as informações dadas pela a família são primordiais na avaliação do comportamento social. Quanto maior a pontuação pior é o estado do paciente (OVERALL & GORHAM, 1962; GUY, 1976; KAY *et al.*, 1987).

4.3 Etiologia da Esquizofrenia:

4.3.1 Influência de fatores genéticos e ambientais:

A literatura descreve a esquizofrenia como uma doença multifatorial, com componentes genéticos bem estabelecidos e alguns fatores ambientais potenciais ao desenvolvimento (STILO & MURRAY, 2019). Os genes que se apresentam susceptíveis para o desenvolvimento da esquizofrenia podem ser expressos no início do neurodesenvolvimento, e podem comprometer a neurotransmissão por meio de uma desregulação ocasionada por mudanças de ordem genética e/ou ambiental (KASAP *et al.*, 2018).

Um mapeamento genético, considerado o maior estudo genômico já realizado e publicado em 2014 pelo Psychiatric Genomics Consortium, identificou 108 loci a partir do GWAS (estudo associado ao genoma completo) obtidos a partir do genoma de 49 amostras (34241 casos e 45604 controles) e três amostras com relação a dados familiares. Concluiu-se que 75% dos genes apresentaram-se relacionados à codificação de proteínas. Além disso, os loci tiveram relação com a esquizofrenia envolvendo os receptores D2 e outros múltiplos genes (GRM3, GRIN2A, SRR, GRIA1) presentes na plasticidade sináptica e na via do glutamato (RIPKE *et al.*, 2014).

A enzima COMT (catecol-O-metiltransferase) é uma das mais propensas a ter susceptibilidade de riscos genéticos que podem levar a esquizofrenia, por apresentar um polimorfismo funcional no locus que troca a valina por metionina, concluindo que baixos níveis da expressão da enzima COMT solúvel está relacionada a presença de psicose (BASSETT & CHOW, 2008). Uma pesquisa realizada a partir dessa base de locus não demonstrou nenhuma associação com esquizofrenia relacionada às questões cognitivas, porém mostrou que mulheres com esquizofrenia que apresentam metionina tem um pior desempenho cognitivo (ALFIMOVA *et al.*, 2013). Além disso, uma outra análise científica demonstrou que 94 genes, de 12 endofenótipos caracterizados com esquizofrenia, observou que havia polimorfismo da COMT, houve uma relação entre a inibição de pré-pulso sináptico, aprendizagem e falsas memórias (GREENWOOD *et al.*, 2011).

Ademais, a literatura mostra que alguns fatores ambientais podem influenciar para o desenvolvimento da esquizofrenia. Estes podem ser biológicos, psicológicos ou de diferentes naturezas que levam a um estado estressante. Sendo assim,

questões socioeconômicas, condições familiares e sociais, exposições a infecções, intoxicações, deficiências nutricionais, temperatura ambiental pode levar ao desenvolvimento da esquizofrenia (FONTANA, 2006; HALES *et al.*, 2012). Adjunto a essas etiologias previstas, alguns estudiosos apontam evidências que relacionam a gestação com a doença: complicações durante a gestação, dificuldades no momento do parto, exposições fetais, dentre outras como a temperatura podem aumentar o risco para o desenvolvimento da esquizofrenia (CANNON *et al.*, 2002).

4.4 Distúrbios neuroquímicos envolvidos na Esquizofrenia

4.4.1 Sistemas de neurotransmissão associados ao desenvolvimento da Esquizofrenia, não relacionados à via dopaminérgica

Observações obtidas a partir de pesquisas pré-clínicas e clínicas, postulam que outros neurotransmissores possam contribuir para a fisiopatologia da esquizofrenia; além da dopamina, estariam envolvidos: a serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), acetilcolina, noradrenalina e o glutamato (BLISS, 1993; LIEBERMAN *et al.*, 2008).

A disfunção no sistema glutamatergico pode estar relacionado com os sintomas presentes nos portadores da esquizofrenia (CARLSSON *et al.*, 2000; FARBER *et al.*, 2002). A diminuição da atividade no receptor N-metil- D-aspartato (NMDAR), podem causar psicoses com presença dos sintomas negativos e positivos (GOFF & COYLE, 2001; COYLE, 2006). Há também evidências de que a diminuição da atividade nos receptores NMDA pode comprometer as conexões neuronais e causar um aumento da neurotransmissão dopaminérgica sendo este aumento uma resposta secundária (VERNALEKEN *et al.*, 2013; HOWES *et al.*, 2015). Os genes DISC-1 e disbindina-1 são alguns dos genes susceptíveis a causar esquizofrenia e influenciam na funcionalidade dos receptores NMDA. Uma análise realizada a partir de imagens cerebrais de pessoas que apresentavam psicose, apresentaram a modulação comprometida nesses receptores presentes no hipocampo e estes pacientes não realizavam o uso da medicação (FANOUS *et al.*, 2005; ISHIZUKA *et al.*, 2006).

Alguns estudos realizados levantam outras hipóteses, principalmente o envolvimento das funções do GABA na fisiopatologia da esquizofrenia. Acredita-se que os efeitos relacionados com o antagonismo de NMDA influencie a liberação de

GABA, já que esses receptores estão localizados em interneurônios que inibem a liberação deste neurotransmissor. Assim, a ativação dos NMDAR aumenta a liberação de GABA que suprime a liberação de glutamato, impedindo a sua atuação na via glutamatérgica. Com o antagonismo no NMDAR em neurônios inibitórios ocorre a diminuição da liberação de GABA e um aumento da liberação de glutamato, resultando em sintomas psicóticos (HALES *et al.*, 2012).

A via serotoninérgica pode também estar vinculada a esquizofrenia. Esta via apresenta-se conectada com outros neurotransmissores que estão envolvidos com a esquizofrenia, como a dopamina e o glutamato, além disso, existe a comunicação dos sistemas na região pós-sináptica. Há hipóteses que o aumento da atividade nos receptores 5-HT possa estimular a liberação de glutamato, e por sua vez, o glutamato atua na via dopaminérgica ativando-a, novamente a via dopaminérgica é acionada em segundo plano (DE BARTOLOMEIS *et al.*, 2013; STAHL, 2018).

4.4.2 Síntese, captação, liberação da dopamina

A dopamina é um neurotransmissor da família das catecolaminas, sua síntese ocorre especialmente em nível neuronal e renal (DE MANZANO *et al.*, 2010). Por meio da figura 1 podemos observar os passos da neurotransmissão dopaminérgica. Primeiramente, para que ocorra a síntese de dopamina em regiões específicas do cérebro, o aminoácido tirosina e o íon sódio (Na^+) são captados pelos neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos, em seguida, a tirosina por ação da enzima tirosina hidroxilase (TH) sofre uma oxidação e é convertida em L-DOPA. A L-DOPA, por sua vez, sofre descarboxilação pela ação da enzima descarboxilase de ácidos aromáticos (AADC), sendo convertida em dopamina que, por sua vez, será armazenada em vesículas sinápticas após captação pelo transportador vesicular de monoaminas, conhecida como VMAT. As vesículas contendo dopamina migram para a zona ativa e após excitação liberam seu conteúdo para a fenda sináptica (CHRISTENSON *et al.*, 1970; STEINHARDT *et al.*, 1994; VAN DEN BRINK, 2018). A dopamina então pode se ligar a receptores dopaminérgicos: pré-sinápticos, pós-sinápticos e exercer seu papel como neurotransmissor, ou ser novamente transportada para os neurônios pré-sinápticos por meio do transportador de dopamina (DAT) (GARRIS *et al.*, 1994; HARRINGTON *et al.*, 1996). Pode ser metabolizada a partir de duas enzimas, pela monoamina oxidase (MAO) ou a catecol-O-metiltransferase (COMT). A MAO está localizada em neurônios pré-

sinápticos e pós-sinápticos, a partir da metabolização dessa enzima ocorre a formação de outro composto, o ácido 3,4-di-hidroxifenilacético (DOPAC). O DOPAC pode sofrer novamente um processo de metabolização pela COMT e formar o ácido homovanílico (HVA). A COMT também pode atuar diretamente na dopamina e formar a 3-metoxitiramina, que se converte em HVA para ser excretada (GOODMAN, GILMAN, 2012).

Todos os receptores dopaminérgicos são metabotrópicos, ou seja, receptores acoplados à proteína G. Sua ativação pela dopamina induz uma resposta mediada por segundos mensageiros que promovem sinalizações celulares por meio de vias específicas que serão ativadas ou inibidas. Existem cinco subtipos de receptores de dopamina divididos entre as famílias D1 (D1 e D5) e D2 (D2, D3, D4). Os receptores pertencentes à família D1 são capazes de catalisar o AMPc (3´5´-adenosina-monofosfato-cíclico) por ativação da enzima adenilato ciclase (AC), contudo, os membros da família D2 promovem a inibição dessa enzima (MOREIRA & GUIMARÃES, 2007; BEAULIEU *et al.*, 2015).

Alguns receptores dopaminérgicos se diferenciam quanto à localização e nível de expressão no cérebro, bem como sua afinidade pela dopamina. Os receptores D1 e D2 são mais expressos e geralmente não aparecem co-expressos em uma mesma célula (MISSALE *et al.*, 1998). Já, os receptores D1 e D5 atuam na membrana pós-sináptica, e os receptores D2 e D3 aparecem localizados tanto nas células dopaminérgicas pré-sinápticas quanto pós-sinápticas (BEAULIEU & GAINETDINOV, 2011). De acordo com estudos prévios realizados utilizando agonistas/antagonistas dopaminérgicos, bem como ensaios de afinidades, os receptores D2 apresentam maior afinidade (10 a 100 vezes maior) pela dopamina do que pelos receptores D1 (TRITSCH & SABATINI, 2012; 2013).

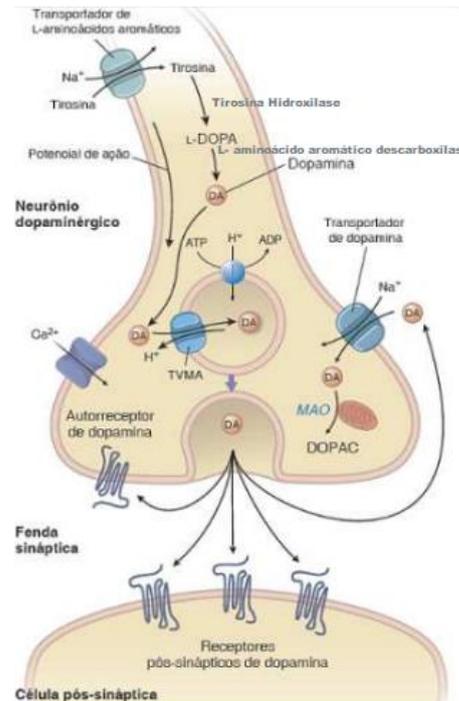


Figura 1: Etapas da neurotransmissão dopaminérgica: A síntese da dopamina ocorre a partir da tirosina nos neurônios pré-sinápticos. A tirosina sofre ação da tirosina hidroxilase (TH) e de descarboxilação para se transformar em dopamina, e que é captada pelo transportador vesicular de monoaminas (VMAT), armazenada em vesículas sinápticas e liberada na fenda sináptica por exocitose. Uma vez na fenda sináptica, a dopamina pode se ligar em receptores metabotrópicos pré, pós-sinápticos ou ser recaptada pelo transportador de dopamina (DAT). A dopamina está sujeita a processos de metabolização a partir das enzimas monoamina oxidase (MAO) e catecol-O-metiltransferase (COMT). Fonte: Editado de Golan, 2014.

4.4.3 Vias Dopaminérgicas Centrais

De acordo com Van Den Brink (2018) a dopamina é sintetizada nos neurônios dopaminérgicos localizados principalmente no cérebro, os corpos celulares dos neurônios estão presentes na substância nigra, na área tegmentar ventral e no hipotálamo. A neurotransmissão dopaminérgica envolve as vias nigroestriatal, mesocortical, mesolímbica e o tuberoinfundibular. A via nigroestriatal é composta por neurônios em que os corpos celulares encontram-se na substância nigra e os prolongamentos dos seus axônios convergem no estriado. A via mesocortical os neurônios se projetam da área tegmentar ventral ao córtex pré-frontal. A via mesolímbica os neurônios também se iniciam na área tegmentar ventral e se estendem até o núcleo de accumbens. E a via tuberoinfundibular o grupo de neurônios dopaminérgicos projetam do hipotálamo até a hipófise anterior. Na figura 2 é possível observar as principais vias dopaminérgicas centrais. As vias supracitadas estão diretamente relacionadas a efeitos no organismo humano, como

por exemplo: a via nigroestriatal está relacionada com a parte motora, a via mesocortical com o controle cognitivo, a recompensa e/ou prazer estão interligadas à via mesolímbica, e o controle de secreções hormonais, principalmente a prolactina está relacionado à via tuberoinfundilular. A dopamina ainda pode atuar em outras regiões que envolvam memória e processos emocionais.

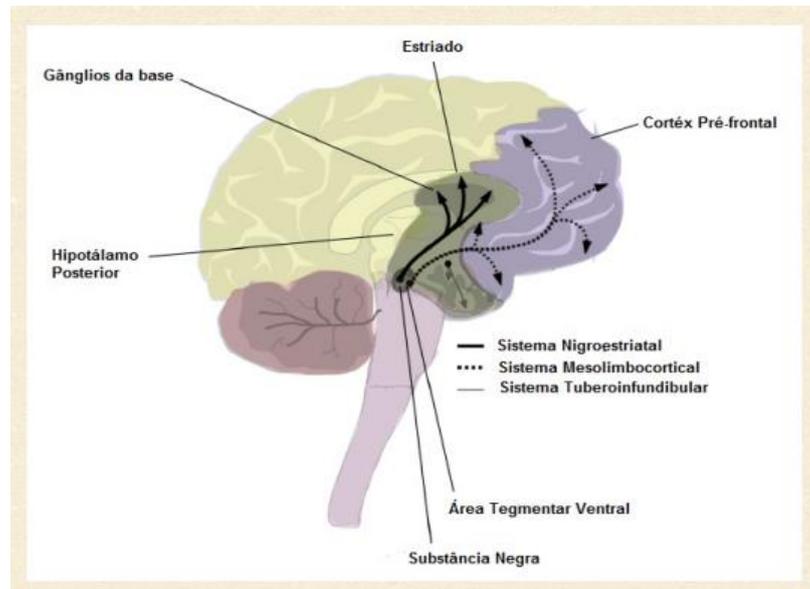


Figura 2: Vias Dopaminérgicas: São quatro principais vias dopaminérgicas presentes no sistema nervoso central. A via nigroestriatal possui neurônios que se projetam da substância nigra ao estriado. A via mesolímbica inicia-se na área tegmentar ventral do mesencéfalo até o núcleo de accumbens. A via mesocortical também se inicia na área tegmentar ventral e vai até o córtex pré-frontal. O sistema tuberoinfundilular refere-se a um grupo de neurônios dopaminérgicos no núcleo arqueado do hipotálamo que se projetam para a eminência mediana na hipófise anterior. Fonte: VAN DEN BRINK *et al.*, 2018 (Adaptada pelo autor).

4.4.4 A atividade dopaminérgica na esquizofrenia

A hipótese dopaminérgica para explicar a esquizofrenia postula que os sintomas positivos da doença são causados por um aumento da atividade dopaminérgica na via mesolímbica, e por sua vez, os sintomas negativos são causados por uma atividade dopaminérgica diminuída na via mesocortical (LEITE & VASCONCELLOS, 2003; FALKAI *et al.*, 2006).

A utilização de antipsicóticos como tratamento, ainda é desafiadora, pois estes não podem comprometer a diminuição da neurotransmissão dopaminérgica, principalmente na região mesocortical e devem atuar nos sintomas positivo da doença causados pelo o aumento da atividade dopaminérgica na via mesolímbica, (BRISCH *et al.*, 2014).

O bloqueio dos receptores pós-sinápticos D2, como mencionado anteriormente, apresenta relação com um quadro de melhora dos sintomas psicóticos e cognitivos apresentados pelo paciente, contudo, o bloqueio desses receptores na região do núcleo do estriado promove o surgimento de sintomas extrapiramidais (tipo parkinsonianos), levando ao comprometimento da adesão do paciente ao tratamento. O bloqueio dos receptores dopaminérgicos no córtex pré-frontal, pode agravar os sintomas negativos e levar a um quadro depressivo. Pessoas que apresentam esquizofrenia mostraram ter na região do córtex pré-frontal dorsolateral, uma menor liberação de dopamina em presença de anfetaminas (MIYAKE *et al.*, 2012; SLIFSTEIN *et al.*, 2015).

4.5 Tratamento da Esquizofrenia: Medicamentos Antipsicóticos

Os antipsicóticos são medicamentos atualmente utilizados em pessoas que apresentam esquizofrenia. Eles foram descobertos há aproximadamente 70 anos, e ainda são medicamentos que estão em constante estudo por apresentarem efeitos indesejáveis que comprometem a adesão do paciente ao tratamento. Dentre os medicamentos antipsicóticos, alguns apresentam efeitos insignificantes sobre os sintomas negativos da doença, principalmente nos cognitivos. (TSCHONER *et al.*, 2007; SANSEI *et al.*, 2012; DIVAC *et al.*, 2014).

Os antipsicóticos são subdivididos: em medicamentos de primeira geração, também conhecidos como típicos, antagonistas de receptores D2; os de segunda geração, conhecidos como atípicos, apresentam uma menor afinidade por receptores D2; e os de terceira geração, conhecidos por agonistas parciais. O quadro 1 constam alguns antipsicóticos e os efeitos adversos mais comuns de cada classe.

Quadro 1: Medicamentos antipsicóticos e alguns de seus efeitos adversos.

Antipsicóticos Típicos		Antipsicóticos Atípicos	
Substância	Efeitos Adversos	Substância	Efeitos Adversos
Clorpromazina	Transtornos convulsivos, cardiopatia, acatisia, discinesia, tremores, discrasias sanguíneas, sonolência, hipotensão ortostática, parkinsonismo hiperprolactinemia.	Clozapina	Hipotensão ortostática, taquicardia, cefaleia, síndrome metabólica, sonolência, sedação, xerostomia, constipação, agranulocitose.
Levomepromazina		Quetiapina	
Tioridazina		Olanzapina	
Haloperidol		Risperidona	
Pericizina		Lurasidona	
Trifluoperazina		Ziprasidona	

Os medicamentos atípicos em relação aos típicos são mais toleráveis, já que não causam efeitos indesejáveis extrapiramidais, como por exemplo, a discinesia tardia (movimentos involuntários repetitivos). Porém, os medicamentos de segunda geração apresentam custos elevados que podem afetar a sua utilização contínua por indivíduos de baixa renda. Na questão comparativa quanto à questão da afinidade nos receptores D2, os medicamentos típicos mostram ter maior afinidade por estes receptores, enquanto os medicamentos atípicos bloqueiam D2 com menor afinidade, e atuam em receptores serotoninérgicos (KANE & CORRELL, 2010; LI *et al.*, 2016; MELTZER, 2017).

Os medicamentos de primeira geração são eficazes em controlar sintomas positivos da doença, reduzindo-os. Porém, geram efeitos adversos (hiperprolactinemia, síndromes extrapiramidais) e podem promover exacerbação nos sintomas negativos. A clorpromazina e o haloperidol estão incluídos nessa classe de medicamentos (LI *et al.*, 2016).

Os antipsicóticos atípicos propiciam menos efeitos colaterais e não pioram os sintomas negativos da doença. Apresentam menor afinidade pelos receptores D2 e maior afinidade nos receptores serotoninérgicos (5-HT), além disso, podem atuar em outros neurotransmissores. A clozapina, olanzapina, sertindol e quetiapina são alguns dos medicamentos pertencentes a essa classe. Em relação a esses medicamentos não causarem efeitos extrapiramidais, buscou-se a explicação a partir de sua atuação nos receptores 5-HT e D2 (SEEMAN, 2004; MELTZER, 2012; DE DEURWAERDÈRE & DI GIOVANNI, 2017). Outra explicação teórica para a ausência de efeitos extrapiramidais e hiperprolactinemia pelos antipsicóticos

atípicos, está na sua dissociação rápida nos receptores D2 dopaminérgicos, permitindo que a dopamina livre possa ocupar tal receptor. Assim, esse bloqueio parcial pelos antipsicóticos atípicos evita o desenvolvimento dos efeitos adversos advindos do bloqueio de D2 em outras áreas (SEEMAN, 2004; MELTZER, 2012).

Segundo Vernaleken *et al.* (2010) e Uchida *et al.* (2011) para garantir a eficácia dos antipsicóticos, o bloqueio de receptores D2 deve ser por volta de 70% SNC. Assim, a faixa terapêutica de cada medicamento disponível para o tratamento da doença, em geral ocupa os níveis necessários para a promoção de um tratamento eficaz, com exceções da clozapina e da quetiapina que apresentam eficácia, ocupando uma menor quantidade de receptores D2.

Os agonistas parciais do receptor D2, também conhecidos como medicamentos de terceira geração, são os antipsicóticos atualmente estudados. O aripiprazol, brexpiprazol e cariprazina fazem parte desta classe de medicamentos. O aripiprazol é um “estabilizador da dopamina”, quando se tem altas concentrações de dopamina promove o antagonismo parcial e quando há baixa concentração extracelularmente se liga em receptores adicionais, ativando-os parcialmente. O aripiprazol apresenta maior afinidade pelo receptor de dopamina do que pelo serotoninérgico (MAILMAN *et al.*, 2010). A brexpiprazol apresenta uma afinidade menor pelo receptor D2 e maior afinidade pelo receptor 5-HT_{2A} ao se comparar com o aripiprazol. Já a cariprazina tem uma afinidade maior pelo receptor D3 do que pelo receptor D2 (LEUCHT *et al.*, 2013; MAEDA *et al.*, 2014). De acordo com Citrome (2015), os agonistas parciais também podem desenvolver efeitos colaterais a curto prazo como acatisia e aumento de peso e a longo prazo problemas cardiovasculares.

4.6 Resposta terapêutica aos antipsicóticos

A resposta dos pacientes psicóticos frente ao uso dos antipsicóticos é variável, aproximadamente 10 a 30% não se adequam ao tratamento e continuam apresentando os sintomas da doença. Cerca de 30% apresentarão melhora dos sintomas psicóticos, porém, poderão apresentar durante a vida, recidiva dos sintomas. Por isso, há adequação do paciente ao tratamento junto com análises individualizadas devem ser realizadas por profissionais de saúde quanto a resposta parcial ao tratamento, baixa adesão e interações medicamentosas (BUCHANAN *et al.*, 2010).

Pacientes com transtornos psicóticos resistentes a tratamentos usuais podem ser tratados com a clozapina (antipsicótico atípico), que é um medicamento escolhido há mais de 20 anos (ESSALI *et al.*, 2009). Porém, mesmo sendo um dos primeiros medicamentos de escolha para pacientes resistentes, somente um terço dos mesmos, apresenta melhora (TAYLOR, 2009).

Para indivíduos com psicose e que não conseguem aderir ao tratamento medicamentoso por administração oral, geralmente, ocorre à substituição por um fármaco injetável de ação prolongada, como o decanoato de haloperidol ou o palmitado de paliperidona. Estes medicamentos são administrados por via intramuscular entre duas a doze semanas, de acordo com a formulação ou adequação individualizada. Cada medicamento apresenta uma concentração plasmática considerada estável, desse modo, a administração do decanoato de haloperidol deve ser em torno de 50 a 200 mg por mês e do palmitato de paliperidona entra 78 a 234 mg no mês (LEUCHT *et al.*, 2011). Estudos comparativos foram realizados utilizando medicamentos antipsicóticos injetáveis de ação prolongada e aqueles administrados oralmente em pacientes no primeiro surto ou com vários episódios de psicose, os resultados para tais estudos foram variáveis, porém, apontam menor incidência na recidiva de sintomas os pacientes que utilizavam injetáveis (TIIHONEN *et al.*, 2011).

Estudos comparativos randômicos foram realizados por pesquisadores que buscaram analisar a eficácia dos medicamentos antipsicóticos nos sintomas positivos e negativos, utilizando um medicamento típico (haloperidol) e outro atípico (quetiapina). A amostragem continha 156 pessoas que receberam por 12 semanas medicamentos antipsicóticos. Algumas pacientes receberam haloperidol (5 mg/ml) e outros quetiapina (200 mg/ml). Após análises dos sintomas, os autores concluíram que a quetiapina é mais eficiente do que o haloperidol, droga amplamente utilizada antes da análise de benefícios comparada na remissão dos sintomas negativos da doença (AMR *et al.*, 2013).

4.7 Adesão ao Tratamento na Esquizofrenia

O tratamento farmacológico da esquizofrenia influencia diretamente a qualidade de vida dos indivíduos. Existem vários efeitos adversos causados pelos antipsicóticos que afetam adesão ao tratamento farmacológico. Fenômeno este que causa grandes desafios na prática assistencial (CHANG *et al.*, 2013; HORNE *et al.*,

2013). A adesão a farmacoterapia pode levar o paciente com esquizofrenia a ter uma vida próxima da normalidade, porém, pode também causar efeitos colaterais indesejáveis e proporcionar a utilização inadequada dos medicamentos, com ocorrência da recidiva dos sintomas (VEDANA & MIASSO, 2014). Segundo Ricardino *et al.* (2020) muitos portadores da doença consideram os efeitos adversos dos antipsicóticos piores que os sintomas causados pela esquizofrenia e acabam não aderindo ao tratamento.

Um estudo clínico realizado por Miasso *et al.* (2015) foi composto por 21 indivíduos com esquizofrenia, acima de 18 anos, do sexo masculino e feminino com características diferenciadas. Os resultados apontaram problemas na adesão dos pacientes ao tratamento farmacológico. Demonstrou-se que só há aceitabilidade do tratamento com a evidência de melhora. Mesmo com a adesão do tratamento, houve reclamações e muitos consideraram a situação como desgastante, indesejada e estranha. Além disso, problemas com autoadministração do medicamento foram relatados pelos entrevistados, mesmo essa não sendo intencional. Houve falta de conhecimento sobre o esquema terapêutico devido às limitações que a doença pode causar no indivíduo, como os problemas cognitivos.

5 RENAME

A organização mundial de saúde (OMS) em 1970 auxiliou os seus países membros a buscar a acessibilidade dos medicamentos essenciais, e nesse período, passou a instruí-los na seleção dos medicamentos. Em 1977, a OMS criou a lista modelo que ajudou alguns países a adotar uma lista nacional. A primeira lista era constituída por 186 medicamentos com 205 itens no total (WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.*, 2009).

A primeira posição que o governo brasileiro teve que adotar para tornar a lista da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) efetiva, foi aceitar as normas propostas pela OMS e adotar a Política Nacional de Medicamentos (PNM). A lei nº 8.080 de 19 setembro de 1990 descreve o sistema Único de Saúde (SUS), a organização dos seus serviços, apresenta as diretrizes da assistência farmacêutica e a PNM. A portaria nº 3.916 publicada em 30 de outubro de 1998 regulamentou a RENAME e aprovou a PNM. A portaria postula sobre informações primordiais sobre os medicamentos, informando sobre o seu uso racional, qualidade, segurança e

eficácia, além disso, informa sobre Política Nacional da Assistência Farmacêutica (VASCONCELOS *et al.*, 2017; ABAD & DE OLIVEIRA SILVA, 2019).

Os fármacos incluídos na lista RENAME têm que satisfazer o perfil epidemiológico da região em que a população se encontra, devem ter menor custo no tratamento diário e formulação farmacêutica adequada. Os laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil devem-se estar alinhados com a RENAME, dando prioridades na produção dos medicamentos contidos em sua lista, principalmente os de interesse básico da saúde. O SUS é o financiador dos medicamentos da RENAME e atuante direto na otimização dos custos e qualidade dos medicamentos, já que influencia no mercado farmacêutico (PEPE *et al.*, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.*, 2009).

Os medicamentos essenciais são selecionados a partir de uma questão patológica, que será tratada com fármacos efetivos e de baixos custos, isso não quer dizer que estes medicamentos são de categorias inferiores por serem mais utilizados por pessoas que apresentam poucas condições. O método de seleção da lista RENAME avalia tratamentos já existentes para determinada doença e compara os valores e benefícios de um novo tratamento em relação a um que já existe (MESSEDER *et al.*, 2005).

A OMS foi quem orientou as revisões da RENAME entre 2000 a 2010, e dentre esse período a lista RENAME foi revisada a cada dois anos, passando ao todo por cinco revisões. No período de 2012 ficou estabelecido com o decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) seria a responsável em agregar, retirar ou mesmo modificar os medicamentos pertencentes da lista RENAME. Surgiram novas mudanças no formato da lista dos medicamentos essenciais, apresentando divisões nas relações de acordo com o financiamento dos insumos e medicamentos (relações nacionais de medicamentos básico, estratégico, especializado, insumos farmacêuticos e medicamentos hospitalares), inclusos na Resolução nº 1, de 17 de janeiro de 2012 (DE CIÊNCIA, 2010; DE MELO ROCHA *et al.*, 2015; BRASIL, 2019).

A OMS prioriza o uso racional dos medicamentos essenciais e insumos, para isso, é necessária a implantação de formulários terapêuticos no momento da seleção. O seu desenvolvimento envolve questões políticas e de saúde pública. Nos formulários constam informações técnicas e científicas sobre os fármacos de escolha

que auxiliam os profissionais da área de saúde na prescrição (FIGUEIREDO *et al.*, 2014; NOGUEIRA & CAMARGO, 2017).

A CONITEC é quem realiza a revisão periódica e atualização da RENAME, para isso, conta com o formulário terapêutico nacional (FTN) e subcomissões técnicas que estruturam e organizam análises desempenhadas por diversos especialistas de institutos de pesquisa e ensino. Os principais orientadores são os Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde e o Departamento de Assistência Farmacêutica (DO NASCIMENTO JÚNIOR *et al.*, 2015). A figura 3 mostra como a RENAME é revisada atualmente, seguindo uma ordem com etapas de trabalho até chegar a sua publicação.

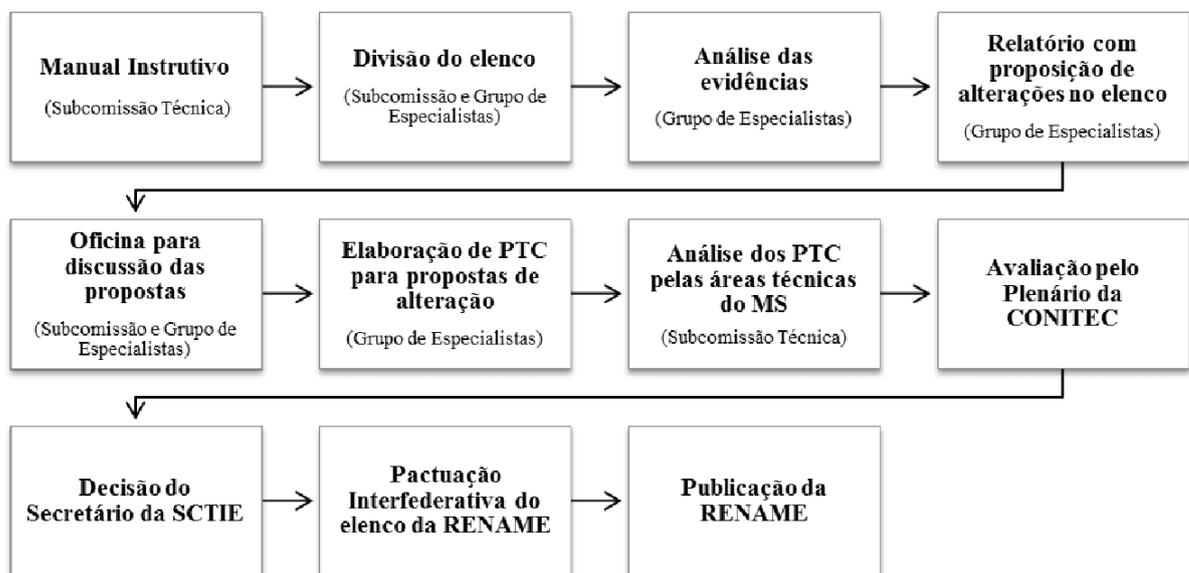


Figura 3: Fluxograma do trabalho na revisão e atualização da RENAME

Fonte: DO NASCIMENTO JÚNIOR *et al.*, 2015.

A Portaria nº 3.047, de 28 de novembro de 2019 traz a RENAME de 2020, mais recente, baseada na última atualização realizada em 2018. Nela, constam os medicamentos antipsicóticos na Seção A, na parte Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) e Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf). Nos componentes básicos se encontram a clorpromazina e haloperidol, medicamentos de primeira geração, e nos especializados a clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona, medicamentos de segunda geração. De acordo com a portaria, o financiamento dos componentes básicos de saúde envolve três órgãos federativos, e a aquisição dos medicamentos e distribuição para a

população fica sobre o dever do município. A Ceaf fornece alguns medicamentos ambulatoriais, para doenças crônicas e medicamentos de custos mais elevados. Avaliam situações terapêuticas individuais de acordo com o orçamento e evidências. Os órgãos federativos que irão promover o financiamento e o estado o seu fornecimento (BRASIL, 2019).

6 REMUME

A RENAME é utilizada como embasamento para formulação das listas de medicamentos estaduais e municipais. A lista de medicamentos é conhecida como RESME (Relação Estaduais de Medicamentos) e REMUME (Relação Municipal de Medicamentos Essenciais). A criação dessas listas apresenta a gestão descentralizada, como a maioria dos recursos do SUS, e envolve meios financeiros e humanos. Para conceber a REMUME na atenção básica de saúde são necessários serviços multidisciplinares e interdisciplinares, além da implementação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). A CFT promove a inclusão, exclusão ou alteração dos medicamentos essenciais de acordo com a utilização e necessidade de cada região (AZIZ *et.al*, 2012; FIGUEIREDO *et.al*, 2014).

Estudos epidemiológicos devem ser realizados em cada região para a inclusão dos medicamentos essenciais de acordo com a OMS, pois é necessário verificar a predominância de determinada doença na população local, assim, é possível identificar a necessidade coletiva e definir os problemas de saúde (NOGUEIRA & CAMARGO, 2017).

Ainda não existem diretrizes para efetivar as atividades da CFT na atenção básica de saúde nos municípios. Ou seja, ainda existem desconformidades a nível nacional, o que implica nas questões de melhorias farmacoterapêuticas (CHAROTTA, 2017). Não é o caso de Itabira-MG, que é constituída por uma Comissão de Farmácia e Terapêutica, no anexo A está à atual Comissão de Farmácia e Terapêutica descrita na Resolução nº 002 de 26 de abril de 2019. Sua nomeação ocorre a cada dois anos, com a atualização da REMUME.

A atualização da REMUME do município em Itabira-MG é realizada após o levantamento do estudo epidemiológico da população (anexo C) e a formação da CFT (anexo A). Em seguida, são enviados os formulários para a solicitação de alteração da REMUME (presente no anexo B) para os prescritores do SUS a partir do levantamento da amostra municipal. Os medicamentos presentes na lista da

RENAME são os medicamentos preferenciais de escolha, já que são recebidas verbas dos órgãos federativos (Federal e Estadual). Para a seleção de inclusão, alteração e exclusão da lista REMUME, a CFT realiza a análise dos formulários de solicitação de alteração junto com critérios de evidência de inclusão e exclusão dos medicamentos presente no Ofício nº144 /2020, anexo C. Depois das alterações, o ofício é encaminhado para o Conselho Municipal de Saúde aprovar. A resolução CMS/ITB nº 19/2019, anexo D aprova a alteração da REMUME no período de 2020 e 2021. A REMUME de Itabira-MG atual é constituída por 153 medicamentos (anexo E), sendo seis antipsicóticos de primeira geração com formulações no estado líquido e sólido demonstrados no quadro 2.

Quadro 2: Medicamentos antipsicóticos pertencentes a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Itabira-MG.

Denominação Genérica	Concentração/ Composição	Forma farmacêutica
Cloridrato de Clorpromazina	25 mg	Comprimido
	100 mg	Comprimido
Haloperidol	5 mg	Comprimido
	2 mg/mL	Solução Oral
	50 mg/ mL	Solução Injetável
Maleato de Levomepromazina	25 mg	Comprimido
	100 mg	Comprimido
	40 mg/mL	Solução Oral
Periciazina	40 mg/mL	Solução Oral
Tioridazina	100 mg	Comprimido
Dicloridrato de Trifluoperazina	5 mg	Comprimido

Atualmente, em uso no município, os antipsicóticos de escolha são os medicamentos típicos, pois, este é o dado epidemiológico da população da atual Comissão Farmacêutica. Pode ser que futuramente, após a determinação de novos membros da CFT e de dados epidemiológicos convergentes, novos medicamentos sejam inclusos na lista da REMUME.

7. Antipsicóticos disponibilizados nas Farmácias Municipais de Itabira

7.1 Cloridrato de Clorpromazina

A clorpromazina é um derivado da fenotiazina (figura 4), utilizada para tratar transtornos psicóticos, sintetizada em 1952. Administrada tanto por via oral (v.o) como intramuscular (i.m) (BASELT, 2004).

Segundo Baldessarini e Tarazi (2001), a clorpromazina (v.o) apresenta absorção rápida no trato gastrointestinal, possuindo biodisponibilidade variável ao sofrer metabolismo de primeira passagem. Além disso, apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (>85%), e por ser muito lipossolúvel pode ser distribuída por todo o organismo. O seu tempo de meia vida pode variar entre 8 a 35 horas.

A biotransformação da clorpromazina resulta na formação de diversos derivados (WÓJCIKOWSKI *et al.*, 2010). Em alguns casos, pode ocorrer a produção de metabolitos eletrofílicos que reagem com o DNA, RNA e proteínas, levando a morte celular e toxicidade de alguns órgãos (PEARSON & WIENKERS, 2019). O metabolismo desse fármaco é muito complexo, e pode envolver vias metabólicas com reações de hidroxilação, desalquilação e oxidação (SALES *et al.*, 2006).

A clorpromazina está associada a alguns graves efeitos colaterais, como parkinsonismo medicamentoso, sonolência, tonturas e convulsões (MUSKIN *et al.*, 1986). Ela atua em outros receptores além dos dopaminérgicos no sistema nervoso central, podendo ainda atuar como antagonista nos receptores colinérgicos e adrenérgicos (KUSUMI *et al.*, 2015).

Alguns estudos apontam a associação do fármaco no desenvolvimento de agranulocitose com diminuição da função hematopoiética, porém, sabe-se pouco sobre agravos que possam comprometer a produção de plaquetas a partir de megacariócitos (GREESON & RAPHAELI, 2009).

Uma revisão sistemática, a partir de ensaios clínicos randomizados, realizado por Saha *et al.* (2016) considerou portadores de esquizofrenia internados ou que passaram por ambulatorios na China. Para tal, utilizou-se de publicações até o ano de 2013, que comparavam os efeitos da clorpromazina com outros antipsicóticos em indivíduos com esquizofrenia sendo estes: olanzapina, risperidona e quetiapina. Este trabalho evidenciou que, os antipsicóticos administrados não apresentaram critérios quanto à formulação e a concentração administrada, e buscou avaliar respostas

clínicas adicionado a critérios de recaídas dos indivíduos que faziam uso dos antipsicóticos. Para tal, foram utilizadas escalas bem definidas para classificar a doença, como o BPRS, PANSS e CGI. Os resultados foram analisados conforme períodos estabelecidos: de curto (até seis meses), médio (doze meses) e longo (dois anos ou mais) prazo. O primeiro grupo de comparação tratou da clorpromazina versus a olanzapina, contabilizados 12 estudos contendo ao todo 919 indivíduos (432 faziam uso da clorpromazina e 487 da olanzapina), neste primeiro grupo foram utilizados os dados possuíam duração curta de oito semanas, e apenas um estudo apresentou dois anos de duração. Concluiu-se eficácia da resposta clínica e melhora na qualidade de vida (socialização, saúde física e psicológica) em pacientes que faziam uso da olanzapina comparados a pacientes que utilizavam a clorpromazina. Os resultados não foram significativos ao avaliar o estado mental por BPRS, porém, quando utilizaram à escala PANSS, os indivíduos que faziam uso da olanzapina apresentaram um quadro melhor. Os resultados para os efeitos extrapiramidais foram ambíguos, entretanto, o conjunto de dados mostrou que a clorpromazina é mais susceptível a causar efeitos adversos como constipação e sonolência. No segundo grupo foram comparados a clorpromazina com a risperidona, considerou-se 14 estudos de curto prazo, envolvendo um total de 991 indivíduos (474 faziam uso da clorpromazina e 517 da risperidona). De acordo com Saha *et al.* (2016) não houve diferença estatística significativa para resposta clínica e o estado mental. A qualidade de vida para indivíduos que faziam uso de risperidona foi melhor, e a clorpromazina apresentou mais efeitos adversos (acatisia, tremor, visão turva, hipotensão ortostática, tontura, sonolência). O terceiro grupo buscou comparar a clorpromazina com a quetiapina, incluiu 45 ensaios de curto a médio prazo, com 4388 participantes (2183 faziam uso da clorpromazina e 2205 da quetiapina). Segundo os autores não houve diferença significativa na resposta clínica e estado mental dos indivíduos que fizeram uso dos antipsicóticos, porém, os pacientes que fizeram uso da clorpromazina apresentaram mais efeitos adversos. Em síntese, de acordo com Saha *et al.* (2016) a clorpromazina mostrou igualmente eficaz ao ser comparada com a risperidona e quetiapina, e menos eficaz do que a olanzapina.

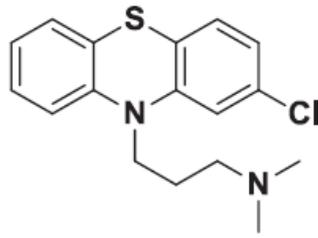


Figura 4. Estrutura química da Clorpromazina: Derivado da fenotiazina com a fórmula $C_{17}H_{19}ClN_2S$. O núcleo fenotiazínico é composto por dois anéis benzínicos, um átomo S e um N. Sua estrutura tem um átomo Cl e entre os nitrogênios apresenta uma cadeia formada por três carbonos. Fonte: PALUMBO *et al.*, 2016.

7.2 Haloperidol

O haloperidol pertence à classe química das butirofenonas (figura 5), sua síntese ocorreu em 1958 na Bélgica por Bert Helmans em Janssen. No ano seguinte, passou a ser comercializada no país e mais tarde chegou aos Estados Unidos, sendo posteriormente distribuída para outros países (LÓPEZ-MUÑOZ & ALAMO, 2009).

Existem formulações líquidas e sólidas para o Haloperidol que podem ser administradas por via oral, intravenosa (lactato de haloperidol) ou intramuscular. A formulação decanoato de haloperidol é administrada por via intramuscular, sendo um pró-fármaco de liberação lenta que influencia na prolongação do efeito terapêutico. Seu tempo de meia-vida é em torno de três semanas, com concentração plasmática máxima em sete dias (JANN *et al.*, 1985; BRISSOS *et al.*, 2014). Soluções antipsicóticas injetáveis de ação prolongada foram desenvolvidas para aumentar a adesão de indivíduos ao tratamento. Apresentam vantagens em relação aos medicamentos orais, quando se trata da diminuição de administrações ao dia. Ainda, permite cálculos mais precisos da droga a nível plasmático (TAYLOR, 2009; MCCREATH *et al.*, 2017).

O princípio ativo é lipossolúvel e atinge o SNC, onde seus níveis variam de acordo com a concentração da droga e tempo de tratamento. A biodisponibilidade por administração oral do haloperidol é moderada e o tempo de meia vida plasmática é de aproximadamente 24 horas. Por via intravenosa, a droga apresenta ligações nas proteínas em torno de 92% com meia vida de 14 horas (FORSMAN & OHMAN, 1976; FROEMMING *et al.*, 1989; KORNHUBER *et al.*, 1999).

O haloperidol não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade, depressão grave e doença de Parkinson, já que quase 50% dos seus usuários

desenvolvem eventos extrapiramidais com contrações musculares de forma repetida, discinesia e parkinsonismo (TRAN *et al.*, 1997). Há relatos que o haloperidol possa causar arritmia cardíaca por torsades de pointes (aumento do intervalo de QT). Pessoas com essa anomalia (intervalo QT longo) não devem administrar esse medicamento, principalmente por via intravenosa (PERRAULT *et al.*, 2000).

Uma meta-análise realizada por DOLD *et al.* (2016) incluiu todos ensaios clínicos randomizados disponíveis até o período de 2012 que comparassem a eficácia e tolerabilidade do haloperidol oral com outros antipsicóticos orais, administrados em pacientes com esquizofrenia. Foi utilizado escala BPRS e PANSS para a classificação da doença, na ausência de valores, foram utilizadas definições que constavam nos estudos individuais. Foram analisados 79 ensaios clínicos randomizados e 4343 participantes com esquizofrenia. Concluiu-se que o haloperidol demonstrou ser mais eficaz que o trifluoperazina e menos eficaz que a flupentixol e loxapina. Ao se comparar os efeitos adversos, o haloperidol mostrou significativamente ter mais efeitos colaterais que tioridazina, pimozida e perazina. O haloperidol mostrou maior prevalência de tremor quando comparado ao bromperidol e a levomepromazina, e distonia em relação à bromperidol e perazina. Não houve diferenças significativas para alguns sintomas como discinesia, hipotensão e acatisia. Além disso, o haloperidol mostrou apresentar mais efeitos extrapiramidais do que a clorpromazina e a pimozida., contudo, apresentou menor efeito na sedação e no ganho de peso.

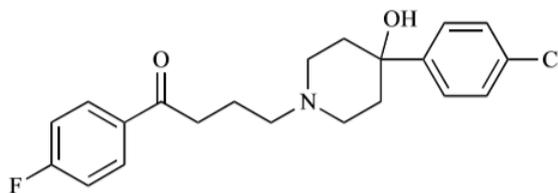


Figura 5. Estrutura química do Haloperidol: O Haloperidol pertence é um dos derivados das butirofenonas. Apresenta um flúor que aumenta a potência do antipsicótico, uma amina terciária e quatro carbonos sem ramificações. O grupo hidroxila atua como doador e receptor de hidrogênio, e a piperidina e cetona também são capazes de receber ligações de hidrogênio. Fonte: LI *et al.*, 2016.

7.3 Maleato de Levomepromazina

A levomepromazina é um antipsicótico pertencente à classe das fenotiazinas, é um medicamento de baixa potência, com ações sedativa, anti-histamínica, hipotensora e antimimética (GOFF *et al.*, 2011). Este fármaco vem sendo

empregado em cuidados paliativos para alívio de náuseas e vômitos (COX *et al.*, 2015).

Quanto à comercialização da levomepromazina, essa é bem aceita no Brasil, Grã-Bretanha, Japão, Suíça, incluindo muitos países da Europa. Contudo, sua comercialização é restrita nos Estados Unidos (SOARES *et al.*, 2004).

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência hepática, em coma, discrasias sanguíneas e hipersensíveis. Para controle das funções hepáticas e níveis sanguíneos, é recomendado a realização de hemograma por no mínimo um ano após o início do tratamento com levomepromazina. Em casos de icterícia ou apresentação de agranulocitose nos exames deve-se suspender imediatamente a medicação (ALPTEKIN & KVRCK, 2002; FITZGERALD & OKOS, 2002).

A levomepromazina é quase toda metabolizada antes de sua excreção, apenas 1% é excretada na urina sem passar por processo de metabolização. O medicamento sofre biotransformação por oxidação transformando-se em levomepromazina 5-sulfóxido e por desmetilação transformando-se em N-desmetillevomepromazina (figura 6). A formação desses metabolitos contribui tanto para os efeitos terapêuticos quanto colaterais da droga (JOHNSEN *et al.*, 1982; JORGENSEN, 1986).

Uma pesquisa realizada por Sivaraman *et al.* (2012) incluiu todos ensaios clínicos disponíveis em bases de dados até o período de 2008. Comparou a utilização da levomepromazina com outros antipsicóticos utilizados em curto período de tratamento. A pesquisa incluiu quatro ensaios clínicos randomizados com 192 participantes. Os resultados da eficácia da levomepromazina em comparação com outros antipsicóticos não foram significativos, porém, foram mais satisfatórios que a clorpromazina ao avaliar a pontuação PANSS e BPRS. Ao comparar os efeitos extrapiramidais da levomepromazina com outros antipsicóticos típicos, essa mostrou causar menos tremores do que o haloperidol e menos acatisia do que a clorpromazina. A levomepromazina demonstrou causar mais hipotensão ao ser comparada com a risperidona.

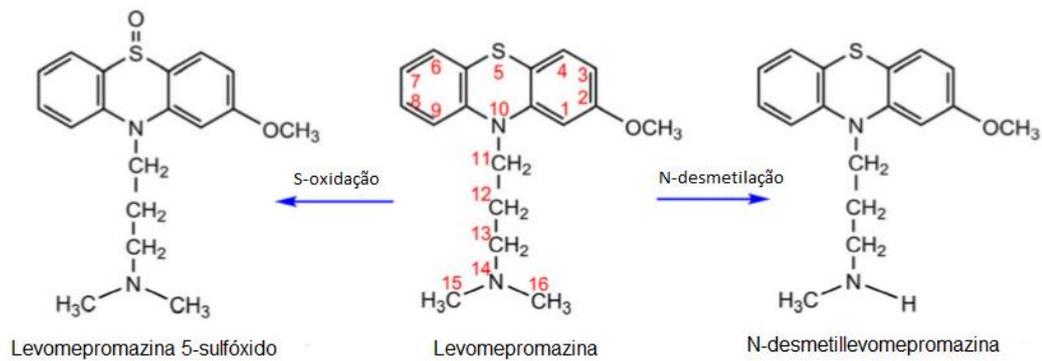


Figura 6. Biotransformação da Levomepromazina: A levomepromazina sofre metabolização a partir da oxidação e desmetilação, formando outros metabolitos. Fonte: Editado de WANG *et al.*, 2016.

7.4 Tioridazina

A tioridazina é um antipsicótico de primeira geração de baixa potência, tem menores efeitos extrapiramidais quando comparados a outros antipsicóticos (VITAL-HERNE *et al.*, 1986). É um medicamento administrado por via oral, encontrado na forma líquida ou sólida. Normalmente, os comprimidos encontram-se em embalagens com 20 comprimidos de 10mg, 15mg, 25mg, 50mg, 100mg, 150mg e 200mg. Enquanto, em forma líquida, o medicamento vem em frascos com 30 mg/ml e/ou 100 mg/ml. A posologia do medicamento é fracionada de 2 até 4 vezes diárias, e recomenda-se para os pacientes com esquizofrenia utilizar inicialmente a tioridazina na dose de 50 mg a 100 mg, com administração máxima de três vezes ao dia (NARDI *et al.*, 2015; SHANA *et al.*, 2020).

Apresenta como efeitos adversos distonia, discinesia tardia irreversível, hipotensão postural, convulsão, acatisia, xerostomia, hiperprolactinemia, constipação, sedação, tontura e agranulocitose (HARRIS, *et al.*, 1992; COWEN & MEYTHALER, 1994; LIU *et al.*, 1998; FENTON *et al.*, 2007). Desses efeitos colaterais, o mais indicativo de troca da medicação é quando o paciente começa a apresentar a discinesia tardia irreversível, preferencialmente, por uma medicação de segunda geração que apresente menor risco, uma vez que os antipsicóticos de primeira geração são mais susceptíveis a causar a discinesia (HARRIS, *et al.*, 1992). Outro efeito adverso da Tioridazina é o prolongamento do intervalo de QT, desse modo, pacientes que utilizam medicação para controle da síndrome de QT longo, devem evitar o uso (TISDALE, 2016).

Após a metabolização, atinge a concentração plasmática máxima no organismo entre 4 a 8 horas, e o tempo de meia vida da droga é entre 7 a 8 horas. É

perceptível a melhora do paciente com quadro de psicose aguda em um período de 24 horas após a administração do fármaco (NARDI *et al.*, 2015).

Uma revisão sistemática realizada por Fenton *et al.* em 2007 incluiu todos ensaios clínicos randomizados relevantes do período de 1996 até 2006, presentes na bases científicas, de portadores de esquizofrenia que utilizavam a tioridazina como tratamento, considerou um total de 3.498 participantes presentes em hospitais e ambulatórios da Europa, América do Norte e China. Esse estudo buscou relacionar os efeitos do uso da tioridazina com outros antipsicóticos, em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e pacientes em uso da tioridazina para outras psicoses. Incluiu 42 ensaios com o período entre 28 dias a 40 meses, a maioria dos estudos foram de curto prazo, ou seja, inferiores ou até 12 meses. Desses 42 ensaios, apenas 16 utilizaram critérios diagnósticos predefinidos como CID e DSM, o restante foram evidenciados por diagnósticos clínicos, a avaliação de sintomas foi determinada a partir das escalas como o BPRS, PANSS e CGI. Apesar da intensa revisão, as conclusões a cerca dos efeitos adversos foram ambíguas, em todos os cenários analisados: comparação com outros antipsicóticos, típicos e atípicos, e com relação a outras psicoses.

Observa-se a partir de estudos preliminares uma potencial capacidade da tioridazina como controle de crescimento de linhagens celulares de câncer de mama, com capacidade de inibir atividades relacionadas as células-tronco cancerígenas no cérebro, pulmão, mama, colo do útero e ovários. Aparentemente postula-se que tal medicamento atua nas etapas de proliferação e apoptose, com o objetivo de inibi-las (SACHLOS *et al.*, 2012; JOHANNESSEN *et al.*, 2019).

7.5 Periciazina

A periciazina pertence à classe das fenotiazinas (Figura 7), sintetizada pioneiramente em 1961. Comercializada principalmente na Europa, Austrália e Estados Unidos com o nome comercial Neulactil ou Neuleptil (RASCH, 1966).

Considerada a medicação de escolha no tratamento de transtornos psicóticos em 1965, pois apresentava semelhanças aos outros antipsicóticos da época (ASTRUP & CLEMM, 1965). De acordo com Leich (1965) os seus efeitos adversos pareciam ser menores do que outros antipsicóticos fenotiazínicos. Os efeitos relacionados à sonolência e sintomas extrapiramidais apresentavam ser menores em comparação a outras classes de drogas semelhantes (RASCH, 1966).

Uma pesquisa realizada por Matar *et al.* (2014) considerou todos os ensaios clínicos presentes em bases de dados. Foram encontrados 5 estudos, do período de 1965 a 1980 comparando os efeitos clínicos e a segurança da periciazina com outros antipsicóticos. A maioria, foram descritos em ambiente hospitalares no período de 6 a 12 semanas, os pacientes observados apresentavam esquizofrenia e tinham idade entre 18 a 77 anos. Na comparação da periciazina com os antipsicóticos típicos não houve diferenças significativas com relação às questões clínicas. Apenas um estudo concluiu que a periciazina comparada aos antipsicóticos atípicos, demonstra maior presença de acatisia, parkinsonismo e sintomas extrapiramidais nos pacientes que faziam uso da periciazina.

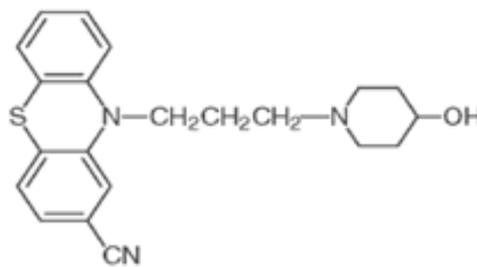


Figura 7. Estrutura química da periciazina: Sua estrutura apresenta um anel de piperidina com um grupo hidroxila, na posição 4 está presente o anel fenotiazina e um grupo ciano na posição 2. Fonte: Matar *et al.*, 2014.

7.6 Trifluoperazina

A trifluoperazina é bem tolerada e eficaz desde 1960, pertence à classe das fenotiazinas, utilizada geralmente na fase aguda da esquizofrenia (REARDON, 1989). Administrada por via oral, sua dose diária pode variar entre 12 a 50mg. Os comprimidos apresentam a concentração de 1 mg, 2mg, 5mg e 10mg (APA, 2013).

É um medicamento de alta potência que apresenta um perfil semelhante ao haloperidol na causa dos efeitos adversos, principalmente quando se trata dos efeitos extrapiramidais (LUCKEY, 1967). O uso desse medicamento pode levar o indivíduo a apresentar movimentos trêmulos e rígidos, expressão facial com movimentos involuntários e repetitivos (APA, 2013). Apresenta baixa influência nos receptores colinérgicos, estando pouco relacionado aos sintomas de boca seca, visão turva, retenção urinária e confusão mental. Também, causa poucos efeitos sedativos e de hipotensão ortostática (KAPLAN & SADOCK, 1990).

Uma inquirição realizada por Tardy *et al.* (2014) incluiu todos ensaios clínicos independente da duração e dos critérios de diagnóstico, constante em base de

dados. A partir desses critérios, foram considerados 7 estudos, no período de 1960 a 1971, ao todo 422 pacientes. Comparou os efeitos antipsicóticos da trifluoperazina de alta potência com outros antipsicóticos de primeira geração de baixa potência (clorpromazina, tioridazina). Concluiu-se que não houve diferenças significativas na resposta ao tratamento da trifluoperazina com as drogas de baixa potência. Os participantes não saíram do estudo por motivo de efeitos adversos, ineficácia do tratamento e nem por recaídas. A trifluoperazina apresentou distúrbio de movimentos mais acentuados do que a os medicamentos de baixa potência quando se comparou coordenação e rigidez. Para efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central, cardiovasculares, dermatológicas, gastrointestinal, metabólico e neurotransmissão colinérgica, não houve divergências significativas.

8. CONCLUSÕES

A esquizofrenia é uma doença mental grave e sua etiologia envolve fatores genéticos e ambientais. O tratamento da doença é feito utilizando-se fármacos antipsicóticos. Dentre os vários problemas associados ao uso de antipsicóticos, podemos citar: respostas variáveis ao tratamento e efeitos adversos graves na maioria dos pacientes, principalmente, naqueles em tratamento com fármacos da primeira geração, o que pode vir a prejudicar à adesão do paciente ao tratamento.

A Política Nacional de Medicamentos ao implementar a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) inclui os antipsicóticos de primeira geração e segunda geração; respectivamente anexo I - medicamentos básicos da assistência farmacêutica, e no anexo III – medicamentos especializados da assistência farmacêutica. A Relação de Medicamentos Municipais (REMUME) de Itabira, em sua lista apresenta os antipsicóticos presentes na lista básica da RENAME, além disso, outros medicamentos inclusos por preferência municipal, indicados por profissionais prescritores e avaliados pela comissão de farmácia da região.

Os antipsicóticos presentes na lista da REMUME de Itabira apresentam valor mais acessível por atender a maioria dos pacientes em acompanhamento do município. O presente trabalho buscou descrever os antipsicóticos disponíveis no município de Itabira, e os comparar quanto aos efeitos adversos descritos na literatura. Os medicamentos atualmente disponíveis são: a clorpromazina, haloperidol, tioridazina, levomepromazina, periciazina e trifluoperazina, todos de primeira geração. Através dos ensaios clínicos randomizados pode-se avaliar a eficiência dos antipsicóticos disponíveis no município, bem como os comparar com outros antipsicóticos de primeira e segunda geração. De acordo com os estudos, os medicamentos atualmente disponíveis se mostraram eficientes ao tratamento da esquizofrenia, porém os dados não foram conclusivos para tratativas dos efeitos colaterais. Os medicamentos de primeira geração causam alguns eventos adversos mais acentuados e diferentes dos medicamentos de segunda geração, que por sua vez apresenta efeitos relevantes, porém, com características mais amenas, com base no contingente de pesquisa. Em geral, os medicamentos de primeira geração podem causar transtornos convulsivos, cardiopatia, acatisia, discinesia, tremores, discrasias, sonolência, hipotensão, parkinsonismo e hiperprolactinemia, entretanto,

cada antipsicótico estudado mostrou apresentar particularidades em seus eventos adversos, mesmo pertencendo à mesma classe de medicamentos. Ou seja, caso o paciente não se adeque a um medicamento antipsicótico disponível no município de Itabira, neste caso, pode-se avaliar trocar por algum outro também disponível na REMUME.

Quando o paciente não se adapta ao tratamento com os antipsicóticos disponibilizados pelas farmácias municipais, a partir da avaliação da situação clínica, protocolo clínico e evidências terapêuticas, esse paciente pode conseguir fazer uso dos medicamentos antipsicóticos de segunda geração presentes na lista especializada da RENAME. Para isso, um laudo médico deve ser realizado e um formulário específico deve ser preenchido, esses devem ser encaminhados para serem avaliados pela regional de saúde do estado.

Conclui-se que para as demandas apresentadas pelos pacientes atendidos na rede municipal os medicamentos de primeira geração são eficazes ao tratamento da esquizofrenia. Toda via este município não estabeleceu um critério de acompanhamento dos efeitos adversos, apenas quando a partir de um diagnóstico clínico um paciente apresenta instabilidade quanto à tratativa da patologia e ineficácia aos medicamentos disponibilizados, um protocolo individualizado passa ser analisado. Considera-se prudente a elaboração de um levantamento epidemiológico dessa população a cerca dos efeitos adversos, para que além dos critérios científicos e econômicos, seja considerado tais probabilidades na definição pela comissão farmacêutica. O município conta com uma central de atendimento exclusiva aos transtornos psicóticos, o que torna possível a coleta desses dados em uma futura análise.

Referências

ABAD, Juliana Helena da Silva Muro; DE OLIVEIRA SILVA, Ivan. ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA. **Revista do Curso de Direito do Centro Universitário Brazcubas**, v. 3, n. 1, 2019.

ALFIMOVA, M. V. et al. The association of COMT and DRD2 gene polymorphisms with a cognitive ability to understand others in schizophrenic patients. **Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova**, v. 113, n. 8, p. 50-56, 2013.

ALPTEKIN, Koksai; KVRCK, B. B. Quetiapine-induced improvement of tardive dyskinesia in three patients with schizophrenia. **International clinical psychopharmacology**, v. 17, n. 5, p. 263-264, 2002.

AMERICAN Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition (DSM-5). Washington: **American Psychiatric Association**, 5 ed., 2013.

AMR, Mostafa et al. Efficacy and tolerability of quetiapine versus haloperidol in first-episode schizophrenia: a randomized clinical trial. **International archives of medicine**, v. 6, n. 1, p. 47, 2013.

ANTICEVIC, Alan et al. Negative and nonemotional interference with visual working memory in schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 70, n. 12, p. 1159-1168, 2011.

ASTRUP, C.; CLEMM, F. Clinical and Experimental Studies of Pericyazine in Schizophrenic Patients. In: **Proceedings of the Leeds Symposium on Behavioural Disorders**, p. 144-150, 1965.

AVRAMOPOULOS, Dimitrios et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder: a genome wide study for interactions with genetic variation. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0116696, 2015.

AZIZ, Marina Meneses; CALVO, Maria Cristina Marino; D'ORSI, Eleonora. Medicamentos prescritos aos idosos em uma capital do Sul do Brasil e a Relação Municipal de Medicamentos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 1, p. 52-64, 2012.

BAIK, Ja-Hyun. Dopamine signaling in reward-related behaviors. **Frontiers in neural circuits**, v. 7, p. 152, 2013.

BALDESSARINI, Ross J; TARAZI, Frank I. Drugs and treatment of psychiatric disorders: psychosis and mania. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York: **McGraw-Hill**, p. 485-520, 2001.

BALTAZAR, Maria Lucia. Modelos e tendências da psiquiatria no Brasil: estudo retrospectivo. São Paulo: Tese de Doutorado. Área de psiquiatria. Curso de pós-graduação do IAMSPE, 1997.

BASELT, Randall Clint. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 7th ed. Foster City (CA): **Biomedical Publications**, 2004.

BASSETT, Anne S.; CHOW, Eva WC. Schizophrenia and 22q11. 2 deletion syndrome. **Current psychiatry reports**, v. 10, n. 2, p. 148, 2008.

BEAULIEU, Jean-Martin; GAINETDINOV, Raul R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. **Pharmacological reviews**, v. 63, n. 1, p. 182-217, 2011.

BEAULIEU, Jean-Martin; ESPINOZA, Stefano; GAINETDINOV, Raul R. Dopamine receptors—IUPHAR review 13. **British journal of pharmacology**, v. 172, n. 1, p. 1-23, 2015.

BLISS, Tim VP; COLLINGRIDGE, Graham L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. **Nature**, v. 361, n. 6407, p. 31-39, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2020. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2019.

BRISCH, Ralf et al. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. **Frontiers in psychiatry**, v. 5, p. 47, 2014.

BRISSOS, Sofia et al. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. **Therapeutic advances in psychopharmacology**, v. 4, n. 5, p. 198-219, 2014.

BUCHANAN, Robert W. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. **Schizophrenia bulletin**, v. 36, n. 1, p. 71-93, 2010.

CANNON, Mary; JONES, Peter B.; MURRAY, Robin M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 7, p. 1080-1092, 2002.

CARLSSON, Arvid et al. Network interactions in schizophrenia—therapeutic implications. **Brain Research Reviews**, v. 31, n. 2-3, p. 342-349, 2000.

CHANG, Ying-Tzu; TAO, Shu-Gin; LU, Chao-Lin. Qualitative inquiry into motivators for maintaining medication adherence among Taiwanese with schizophrenia. **International journal of mental health nursing**, v. 22, n. 3, p. 272-278, 2013.

CHAROTTA, Teresa Cristina Alves et al. A gestão dos stakeholders na implementação de inovação em serviços no varejo farmacêutico brasileiro. 2017.

CHRISTENSON, James G.; DAIRMAN, Wallace; UDENFRIEND, Sidney. Preparation and properties of a homogeneous aromatic L-amino acid decarboxylase from hog kidney. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 141, n. 1, p. 356-367, 1970.

CITROME, Leslie; STENSBOL, Tine Bryan; MAEDA, Kenji. The preclinical profile of brexpiprazole: what is its clinical relevance for the treatment of psychiatric disorders?. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 15, n. 10, p. 1219-1229, 2015.

COWEN, Todd D.; MEYTHALER, Jay M. Hypotensive effects of thioridazine in an elderly patient with traumatic brain injury. **Brain injury**, v. 8, n. 8, p. 735-737, 1994.

COX, Lalage; DARVILL, Emily; DORMAN, Saskie. Levomepromazine for nausea and vomiting in palliative care. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2015.

COYLE, Joseph T. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 26, n. 4-6, p. 363-382, 2006.

DE BARTOLOMEIS, A.; BUONAGURO, E. F.; IASEVOLI, F. Serotonin–glutamate and serotonin–dopamine reciprocal interactions as putative molecular targets for novel antipsychotic treatments: from receptor heterodimers to postsynaptic scaffolding and effector proteins. **Psychopharmacology**, v. 225, n. 1, p. 1-19, 2013.

DE CIÊNCIA, Tecnologia. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional**, 2010.

DE DEURWAERDÈRE, Philippe; DI GIOVANNI, Giuseppe. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: therapeutic implications. **Progress in neurobiology**, v. 151, p. 175-236, 2017.

DE MANZANO, Örjan et al. Thinking outside a less intact box: thalamic dopamine D2 receptor densities are negatively related to psychometric creativity in healthy individuals. **PloS one**, v. 5, n. 5, p. e10670, 2010.

DE MELO ROCHA, Karla Maria et al. A construção e a importância da rede de parceiros da CONITEC. **Revista Eletrônica Gestão e Saúde**, n. 4, p. 3286-3296, 2015.

DEAN, Laura. Thioridazine Therapy and CYP2D6 Genotypes. In: **Medical Genetics Summaries**. National Center for Biotechnology Information (US), 2017.

DIVAC, Nevena et al. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

DO NASCIMENTO JÚNIOR, José Miguel et al. Avanços e perspectivas da RENAME após novos marcos legais: o desafio de contribuir para um SUS único e integral. **Revista Eletrônica Gestão e Saúde**, n. 4, p. 3354-3371, 2015.

DOLD, Markus et al. Are all first-generation antipsychotics equally effective in treating schizophrenia? A meta-analysis of randomised, haloperidol-controlled trials. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 17, n. 3, p. 210-220, 2016.

ELKIS, Helio. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Brazilian Journal of Psychiatry**, p. 22: 23-26, 2000.

ESSALI, Adib et al. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2009.

FALKAI, Peter et al. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o tratamento biológico da esquizofrenia. Parte 1: tratamento agudo. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 33, n. 1, p. 7-64, 2006.

FANOUS, Ayman H. et al. Relationship between a high-risk haplotype in the DTNBP1 (dysbindin) gene and clinical features of schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 10, p. 1824-1832, 2005.

FARBER, N. B. et al. Receptor mechanisms and circuitry underlying NMDA antagonist neurotoxicity. **Molecular psychiatry**, v. 7, n. 1, p. 32-43, 2002.

FENTON, Mark; RATHBONE, John; REILLY, Joe. Thioridazine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2007.

FIGUEIREDO, Tatiana Aragão; SCHRAMM, Joyce Mendes de Andrade; PEPE, Vera Lúcia Edais. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30. p. 2344-2356, 2014.

FITZGERALD, Brian J.; OKOS, Anthony J. Elevation of carbamazepine-10, 11-epoxide by quetiapine. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 22, n. 11, p. 1500-1503, 2002.

FONTANA, Antonio Matos. Manual de clínica em psiquiatria. **Atheneu Ltda**, p. 277-294, 2006.

FORSMAN, Anders; OHMAN, Rolf. Pharmacokinetic studies on haloperidol in man. **Current Therapeutic Research**, 1976.

FROEMMING, J. S. et al. Pharmacokinetics of haloperidol. **Clinical pharmacokinetics**, v. 17, n. 6, p. 396-423, 1989.

GARRIS, Paul A. et al. Efflux of dopamine from the synaptic cleft in the nucleus accumbens of the rat brain. **Journal of Neuroscience**, v. 14, n. 10, p. 6084-6093, 1994.

GOFF, Donald C.; COYLE, Joseph T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 9, p. 1367-1377, 2001.

GOFF, Donald C. et al. A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 21, n. 5, p. 484-487, 2001.

GOLAN, David E. Princípios de Farmacologia. A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3ª edição. 2014.

GOODMAN, E. GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica/editores responsáveis, Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Bjorn C. Knollmann;[tradução da 12. ed. original, Augusto Langeloh... et al; revisão técnica, Almir Lourenço da Fonseca]. **Porto Alegre**, 2012.

GREENWOOD, Tiffany A. et al. Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 9, p. 930-946, 2011.

GREESON, Jennifer N.; RAPHAEL, Robert M. Amphipath-induced nanoscale changes in outer hair cell plasma membrane curvature. **Biophysical journal**, v. 96, n. 2, p. 510-520, 2009.

GUY, Willian. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised. **Rockville: National Institute of Mental Health**, 1976.

HALES, Robert E. et al. Tratado de psiquiatria clínica. **Artmed editora Ltda**, v. 5, p 431-482, 2012.

HARRINGTON, K. A. et al. Dopamine transporter (Dat) and synaptic vesicle amine transporter (VMAT2) gene expression in the substantia nigra of control and Parkinson's disease. **Molecular brain research**, v. 36, n. 1, p. 157-162, 1996.

HARRIS, M. J. et al. High incidence of tardive dyskinesia in older outpatients on low doses of neuroleptics. **Psychopharmacology bulletin**, v. 28, n. 1, p. 87-92, 1992.

HORNE, Rob et al. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. **PloS one**, v. 8, n. 12, 2013.

HOWES, Oliver; MCCUTCHEON, Rob; STONE, James. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. **Journal of psychopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 97-115, 2015.

ISHIZUKA, Koko et al. A review of Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC1): neurodevelopment, cognition, and mental conditions. **Biological psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1189-1197, 2006.

JANN, Michael W.; ERESHEFSKY, Larry; SAKLAD, Stephen R. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. **Clinical pharmacokinetics**, v. 10, n. 4, p. 315-333, 1985.

JOHANNESSEN, Tor-Christian et al. Thioridazine inhibits autophagy and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. **International journal of cancer**, v. 144, n. 7, p. 1735-1745, 2019.

JOHNSEN, HELGE; DAHL, SVEIN G. Identification of O-demethylated and ring-hydroxylated metabolites of methotrimeprazine (levomepromazine) in man. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 10, n. 1, p. 63-67, 1982.

JORGENSEN, A. Metabolism and pharmacokinetics of antipsychotic drugs. **Progress in drug metabolism**, v. 9, p. 111-174, 1986.

KAHN, René S et al. Schizophrenia. **Disease primers**, v. 1, n. 15067, p. 1-23, 2015.

KANE, John M.; CORRELL, Christoph U. Pharmacologic treatment of schizophrenia. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 345, 2010.

KANEHISA, Minoru et al. KEGG as a reference resource for gene and protein annotation. **Nucleic acids research**, v. 44, n. D1, p. D457-D462, 2016.

KAPLAN, Harold I.; SADOCK, Benjamin J. Pocket handbook of clinical psychiatry. **Pocket handbook of clinical psychiatry**. 1990.

KAPUR, Shitij; SEEMAN, Philip. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 3, p. 360-369, 2001.

KASAP, Merve, et al. Surprising conservation of schizophrenia risk genes in lower organisms reflects their essential function and the evolution of genetic liability. **Schizophrenia research**, v. 202, p. 120-128, 2018.

KAY, Stanley; FISZBEIN, Abraham; OPLER, Lewis. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 13, n. 2, 1987.

KEELEY, J. W.; GAEBEL, W. Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11. **Epidemiology and psychiatric sciences**, v. 27, n. 3, p. 219-224, 2018.

KORNHUBER, Johannes et al. Persistence of haloperidol in human brain tissue. **American Journal of Psychiatry**, v. 156, n. 6, p. 885-890, 1999.

KUSUMI, Ichiro; BOKU, Shuken; TAKAHASHI, Yoshito. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 69, n. 5, p. 243-258, 2015.

LEITCH, A. A Controlled Trial in Schizophrenia and Allied States with Pericyazine. In: **Proceedings of the Leeds Symposium on Behavioural Disorders**, p. 121-128, 1965.

LEITE, Silvana Nair; VASCONCELLOS, Maria da Penha Costa. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, n. 3, p. 775-782, 2003.

LEUCHT, Claudia et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. **Schizophrenia research**, v. 127, n. 1-3, p. 83-92, 2011.

LEUCHT, Stefan et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. **The Lancet**, v. 382, n. 9896, p. 951-962, 2013.

LI, Peng; L SNYDER, Gretchen; E VANOVER, Kimberly. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: past, present and future. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 16, n. 29, p. 3385-3403, 2016.

LIEBERMAN, Jeffrey A. et al. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. **Pharmacological reviews**, v. 60, n. 3, p. 358-403, 2008.

LIMA, Tallany Muniz, et al. Perfil epidemiológico de pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos de ação prolongada. **Revista Contexto e Saúde**, v. 17, n. 33, p. 3-16, 2017.

LIU, Yan Juan et al. Thioridazine dose-related effects on biomechanical force platform measures of sway in young and old men. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 46, n. 4, p. 431-437, 1998.

LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco; ALAMO, Cecilio. The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice. **Brain research bulletin**, v. 79, n. 2, p. 130-141, 2009.

LUCKEY, William T.; SCHIELE, Burtrum C. A comparison of haloperidol and trifluoperazine: A double-blind, controlled study on chronic schizophrenic outpatients. **Diseases of the nervous system**, 1967.

LUEDTKE, Robert R. et al. Bitropic D3 dopamine receptor selective compounds s potential antipsychotics. **Current pharmaceutical design**, v. 21, n. 26, p. 3700-3724, 2015.

MAEDA, Kenji et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 350, n. 3, p. 589-604, 2014.

MAILMAN, Richard B.; MURTHY, Vishakantha. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity?. **Current pharmaceutical design**, v. 16, n. 5, p. 488-501, 2010.

MATAR, Hosam E. et al. Pericyazine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2014.

MCCREATH, James et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: Sociodemographic Characteristics and Treatment Adherence. **The primary care companion for CNS disorders**, v. 19, n. 1, 2017.

MEDALIA A and REVHEIM N. Dealing with Cognitive Dysfunction Associated with psychiatric disability. New York State, Office of Mental Health, OMH, 2002.

MELTZER, Herbert Y. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics. In: **Current antipsychotics**. Springer, Berlin, Heidelberg, p. 87-124, 2012.

MELTZER, Herbert Y. New trends in the treatment of schizophrenia. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 16, n. 8, p. 900-906, 2017.

MESSEDER, Ana Márcia; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa; LUIZA, Vera Lucia. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 525-534, 2005.

MIASSO, Adriana Inocenti et al. Adesão, conhecimento e dificuldades relacionados ao tratamento farmacológico entre pessoas com esquizofrenia. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 17, n. 2, p. 186-95, 2015.

MISSALE, Cristina et al. Dopamine receptors: from structure to function. **Physiological reviews**, v. 78, n. 1, p. 189-225, 1998

MIYAKE, Nobumi; MIYAMOTO, Seiya; JARSKOG, L. Fredrik. New serotonin/dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia: are we making real progress? **Clinical schizophrenia & related psychoses**, v. 6, n. 3, p. 122-133, 2012.

MOREIRA, F. A; GUIMARÃES, F. S. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, São Paulo, v.40, n. 1, p.63-71, mar. 2007.

MUSKIN, Philip R.; MELLMAN, Lisa A.; KORNFELD, Donald S. A “new” drug for treating agitation and psychosis in the general hospital: chlorpromazine. **General hospital psychiatry**, v. 8, n. 6, p. 404-410, 1986.

NARDI, Antonio Egidio; QUEVEDO, João; DA SILVA, Antônio Geraldo. Esquizofrenia: teoria e clínica. **Artmed Editora**, 2015.

NEILL, Joanna C. et al. Acute and chronic effects of NMDA receptor antagonists in rodents, relevance to negative symptoms of schizophrenia: a translational link to humans. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 5, p. 822-835, 2014.

NOGUEIRA, Karina Pires; CAMARGO, Erika Barbosa. Judicialização da saúde: gastos Federais para o Sistema Único de Saúde (SUS) entre 2011-2014. **CADERNOS IBERO-AMERICANOS DE DIREITO SANITÁRIO**, v. 6, n. 2, p. 120-132, 2017.

OVERALL, John; GORHAM, Donald. The Brief Psychiatric Rating Scale. **Psychological Reports**, v. 10, p. 799-812, 1962.

PALUMBO, Fabrizio et al. Enhanced photo (geno) toxicity of demethylated chlorpromazine metabolites. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 313, p. 131-137, 2016.

PEARSON, Paul G.; WIENKERS, Larry C. (Ed.). **Handbook of drug metabolism**. CRC Press, 2019.

PEPE, V. L. E. et al. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: um instrumento da Política Nacional de Medicamentos na garantia do acesso. **Buss PM, Carneiro JR, Casas CPR, organizadores. Medicamentos no Brasil: inovação e acesso. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz**, p. 319-34, 2008.

PERRAULT, Louis P. et al. Torsades de pointes secondary to intravenous haloperidol after coronary bypass grafting surgery. **Canadian journal of anaesthesia**, v. 47, n. 3, p. 251-254, 2000.

POLDERMAN, Tinca JC et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. **Nature genetics**, v. 47, n. 7, p. 702-709, 2015.

- RASCH, P. J. Treatment of disorders of character and schizophrenia by pericyazine (Neulactil). **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 41, n. S191, p. 200-215, 1966.
- RAZZOUK, Denise; SHIRAKAWA, Itiro. A evolução dos critérios diagnósticos da esquizofrenia. **O desafio da esquizofrenia. São Paulo: Editora Lemos**, p. 15-23, 2001.
- REARDON, Gerard T. et al. Changing patterns of neuroleptic dosage over a decade. **The American journal of psychiatry**, 1989.
- RICARDINO, Isadora Ellen Feitoza et al. Dificuldades encontradas no tratamento medicamentoso da esquizofrenia e a importância do farmacêutico no manejo terapêutico. **Educação, Ciência e Saúde**, v. 7, n. 1, 2020.
- RIPKE, Stephan et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. **Nature**, v. 511, n. 7510, p. 421-427, 2014.
- SACHLOS, Eleftherios et al. Identification of drugs including a dopamine receptor antagonist that selectively target cancer stem cells. **Cell**, v. 149, n. 6, p. 1284-1297, 2012.
- SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia Alcott. Manual conciso de psiquiatria clínica. **Porto Alegre: Artmed**, 2008.
- SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia A.; RUIZ, Pedro. Compêndio de Psiquiatria-: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica. **Artmed Editora**, 2016.
- SAHA, Kumar B. et al. Chlorpromazine versus atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2016.
- SALES, M. Goreti F.; TOMÁS, José FC; LAVANDEIRA, Sandra R. Flow injection potentiometric determination of chlorpromazine. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 41, n. 4, p. 1280-1286, 2006.
- SAMPAIO, Daniel; FIGUEIRA, Maria Luísa; AFONSO, Pedro. Manual de Psiquiatria Clínica. **Lisboa: Lidel**, p. 59-77, 2014.
- SANSEI P. et al. Use of genome-wide association studies for drug repositioning. **Nat Biotechnol**, v. 30, p. 317–320, 2012.

SANTOS, Darci N.; BLIZARD, Robert; MANN, Anthony H. The development of a scale to measure concepts of schizophrenia: experience among Brazilian psychiatrists. **Revista de saúde pública**, v. 32, n. 3, p. 201-208, 1998.

SCHOTTE, An et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. **Psychopharmacology**, v. 124, n. 1-2, p. 57-73, 1996.

SEEMAN, Philip. Atypical antipsychotics: mechanism of action. **Focus**, v. 47, n. 1, p. 27-58, 2004.

SHANA, M. Feinberg; KAMRON, Fariba; ABDOLREZA, Saadabadi. Thioridazine. **StatPearls Publishing LLC**, 2020.

SILVA, Regina Cláudia Barbosa da. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.

SILVEIRA, Lia Carneiro; BRAGA, Violante Augusta Batista. Acerca do conceito de loucura e seus reflexos na assistência de saúde mental. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 4, p. 591-595, 2005.

SIVARAMAN, Parthipan; RATTEHALLI, Ranganath; JAYARAM, Mahesh. Levomepromazine for schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 38, n. 2, p. 219, 2012.

SLIFSTEIN, Mark et al. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. **JAMA psychiatry**, v. 72, n. 4, p. 316-324, 2015.

SOARES, B. G. O.; FENTON, M.; CHUE, P. Sulpiride for schizophrenia (Cochrane review). **The Cochrane Library**, n. 2, 2004.

STAHL, Stephen M. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. **CNS spectrums**, v. 23, n. 3, p. 187-191, 2018.

STEINHARDT, Richard A.; BI, Guoqiang; ALDERTON, Janet M. Cell membrane resealing by a vesicular mechanism similar to neurotransmitter release. **Science**, v. 263, n. 5145, p. 390-393, 1994.

STERIAN, Alexandra. Esquizofrenia. **São Paulo: Casa do Psicólogo**, ed. 2, p. 153, 2001.

STILO, Simona A.; MURRAY, Robin M. Non-genetic factors in schizophrenia. **Current psychiatry reports**, v. 21, n. 10, p. 100, 2019.

TARDY, Magdolna et al. Trifluoperazine versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2014.

TAYLOR, David M. et al. Reasons for discontinuing clozapine: matched, case-control comparison with risperidone long-acting injection. **The British Journal of Psychiatry**, v. 194, n. 2, p. 165-167, 2009.

TAYLOR, David. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. **The British Journal of Psychiatry**, v. 195, n. S52, p. s13-s19, 2009.

TIIHONEN, Jari et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 6, p. 603-609, 2011.

TISDALE, James E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. **Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada**, v. 149, n. 3, p. 139-152, 2016.

TRAN, Pierre V. et al. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. **The Journal of clinical psychiatry**, 1997.

TRITSCH, Nicolas X.; SABATINI, Bernardo L. Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. **Neuron**, v. 76, n. 1, p. 33-50, 2012.

TSCHONER, A. et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. **International journal of clinical practice**, v. 61, n. 8, p. 1356-1370, 2007.

TUFREY, K. Neurocognition and social cognition in schizophrenia patients: basic concepts and treatment. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 22, n.4, p. 1-22, 2010.

TUMA, I.; ZAPLETÁLEK, M. A case of agranulocytosis during treatment with thioridazine. **Ceskoslovenska psychiatrie**, v. 81, n. 2, p. 106-109, 1985.

UCHIDA, Hiroyuki et al. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 31, n. 4, p. 497-502, 2011.

VALENÇA, A. M.; NARDI, A. E. Histórico do conceito de esquizofrenia. **Porto Alegre: Artmed**, p. 17-24, 2015.

VAN DEN BRINK, Willem Johan. et al. Access to the CNS: biomarker strategies for dopaminergic treatments. **Pharmaceutical research**, v. 35, n. 3, p. 64, 2018.

VASCONCELOS, Daniela Moulin Maciel de et al. Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2609-2614, 2017.

VEDANA, Kelly Graziani Giacchero; MIASSO, Adriana Inocenti. O significado do tratamento farmacológico para a pessoa com esquizofrenia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 4, p. 670-8, 2014.

VERNALEKEN, Ingo et al. Dopamine D2/3 receptor occupancy by quetiapine in striatal and extrastriatal areas. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 7, p. 951-960, 2010.

VERNALEKEN, Ingo et al. Vulnerability to psychotogenic effects of ketamine is associated with elevated D2/3-receptor availability. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 4, p. 745-754, 2013.

VITAL-HERNE, Jacques et al. Mesoridazine and thioridazine: clinical effects and blood levels in refractory schizophrenics. **The Journal of clinical psychiatry**, 1986.

WANG, Yongting et al. Theoretical study on the metabolic mechanisms of levmepromazine by cytochrome P450. **Journal of molecular modeling**, v. 22, n. 10, p. 237, 2016.

WÓJCIKOWSKI, Jacek; BOKSA, Jan; DANIEL, Władysława A. Main contribution of the cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) to N-demethylation and 5sulfoxidation of the phenothiazine neuroleptic chlorpromazine in human liver — A comparison with other phenothiazines. **Biochemical pharmacology**, v. 80, n. 8, p. 1252-1259, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Continuity and change: implementing the third WHO medicines strategy 2008-2013**. Geneva: World Health Organization, 2009.

ZACARIAS, Débora Monteiro. Esquizofrenia: história e tratamento. 2015.

ZIELASEK, Jurgen; GAEBEL, Wolfgang. Schizophrenia. **International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences**, 2nd edition, v. 21, 2015.

ZHUO, Chuanjun et al. The genomics of schizophrenia: Shortcomings and solutions. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, 2019.

ANEXO**Anexo A: Comissão de Farmácia e Terapêutica.**

PREFEITURA MUNICIPAL DE ITABIRA

RESOLUÇÃO Nº 002 DE 26 DE ABRIL DE 2019.

Dispõe sobre a nomeação dos membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica.

A Secretária Municipal de Saúde, no uso de suas atribuições e considerando a reorganização funcional e estruturação da Secretaria Municipal de Saúde:

RESOLVE:

Art. 1º. Ficam nomeados para integrarem a Comissão de Farmácia e Terapêutica - CFT, cujas atribuições estão definidas no anexo I desta Resolução, os representantes abaixo relacionados, das categorias do quadro de colaboradores da Secretaria Municipal de Saúde, sob a presidência do primeiro e vice-presidência do segundo:

- Raquel Alves Guimarães
- Natália Cristina de Oliveira
- Alcida Procópio Guerra Valadão
- Carla Alvarenga Fonseca Pessoa
- Rodolpho Lindenberg de Oliveira Silva
- Elismara Vieira Silva Lima
- Pâmela Garcia Ferreira Oliveira

Art. 2º. Essa resolução será fixada no lugar de costume e registrada no livro próprio da Secretaria Municipal de Saúde, entrando em vigor na data da publicação, revogando disposições em contrário.

Art. 3º. São atribuições da Comissão de Farmácia e Terapêutica:

- a) Elaborar a padronização de medicamentos, com a finalidade de definir os medicamentos que irão compor a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) do Município de Itabira. Atualizá-la a cada dois anos. Estabelecer critérios de inclusão e exclusão para padronização de medicamentos;

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
Rua: Jacutinga, nº.15, Campestre, Itabira/ MG - CEP 35900-086
(31) 3839-2679 - saude.gabinete@gmail.com



Anexo B: Formulário de solicitação da alteração da REMUME.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA Formulário para solicitação de alteração da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) de Itabira/MG	
PROPOSTA DE:	<input type="checkbox"/> Inclusão <input type="checkbox"/> Exclusão <input type="checkbox"/> Substituição DATA: ___/___/___
DESCRIÇÃO DO PRODUTO	
Denominação Genérica (DCB ou DCI): _____	
Apresentação: _____ Consta da última edição da RENAME? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
DADOS FARMACOLÓGICOS	
Grupo(s) Farmacológico (s) (ATC): _____	
Principais indicações terapêuticas: _____	
Contra-indicações, precauções e toxicidade: _____	

JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO	
<i>Apresentar um resumo de evidências clínicas, econômicas e/ou epidemiológicas (extensão do uso, eficácia, efeitos colaterais, custo/benefício, custo médio do tratamento, etc).</i>	
Solicitação de inclusão ou substituição*	

Posologia: Adulto: _____ Pediátrica: _____	
Duração do tratamento: <input type="checkbox"/> Contínuo <input type="checkbox"/> Imediato.	
Solicitação de exclusão*	
Existem outras opções terapêuticas na REMUME? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Qual(is): _____	

*Anexar pelo menos três referências bibliográficas que justifiquem a solicitação.	
DADOS DO PROPONENTE	
Nome: _____	Profissão: _____
Local de trabalho: _____	Assinatura/Carimbo: _____
LEGENDA	
DCB: Denominação Comum Brasileira; DCI: Denominação Comum Internacional; RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais; ATC: Classificação Anatómica Terapêutica (<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>).	

Anexo C: Documento de solicitação da alteração da REMUME.



PREFEITURA MUNICIPAL DE ITABIRA

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

Ofício nº144 /2020 - SAF/SMS

Itabira, 18 de Fevereiro de 2020

*172º Ano da Emancipação Política do Município
"Ano Municipal do centenário de Margarida Silva Costa"*

Assunto: Informações referentes à solicitação de Procedimento Administrativo n. 0317.20.000061-S/Ofício n. 066/2020/4ºPJ

Excelentíssima Senhora Promotora de Justiça,

Em consonância com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde, a Secretaria Municipal de Saúde atualiza periodicamente a sua relação básica de medicamentos, buscando adequar o acesso aos medicamentos considerados essenciais para os usuários de Itabira.

Apresentamos em anexo documentação pertinente à última atualização da lista básica de medicamentos de Itabira, concluída em Dezembro/2019.

O processo envolveu uma fase de preparação, com a participação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), adotando-se como norteadores os seguintes critérios:



PREFEITURA MUNICIPAL DE ITABIRA

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO DE MEDICAMENTOS:

1. Priorizar os medicamentos considerados básicos e indispensáveis para atender à maioria dos problemas de saúde da população;
2. Adotar itens que preferencialmente façam parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica CBAF- RENAME;
3. Adotar na seleção de medicamentos critérios científicos e econômicos, avaliando melhor custo benefício entre os itens utilizados para mesma finalidade terapêutica;
4. Além da eficácia, levar em consideração a segurança do medicamento, selecionando aqueles de menor toxicidade;
5. Evitar multiplicidade de princípios ativos destinados ao mesmo fim (a inclusão de um medicamento deverá estar sempre atrelada à possibilidade de exclusão de um representante da classe, anteriormente selecionado);
6. Evitar a seleção de forma farmacêutica de liberação prolongada, com exceção dos casos em que haja vantagens terapêuticas comprovadas;
7. Evitar, sempre que possível, as associações medicamentosas, priorizando medicamentos com um único princípio ativo, em que o médico possa associar os medicamentos considerados necessários nas doses convenientes para cada caso.

CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO DE MEDICAMENTOS:

- * O medicamento deve ter sua comercialização proibida ou descontinuada por órgão competente;
- * Medicamentos que apresentam dificuldades em seu processo de aquisição (seguidos fracassos e/ou item deserto)
- * Medicamentos que poderão ser substituídos com vantagens terapêuticas, de custo ou aquisição, quando da inclusão de outro fármaco;
- * O consumo do medicamento não justifica sua continuidade na padronização
- * Escassez de estudos que comprovem segurança.



PREFEITURA MUNICIPAL DE ITABIRA

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

Paralelamente foi realizado levantamento atualizado do perfil epidemiológico e nosológico de Itabira (ANEXO 1), para verificação e constatação da conformidade dos medicamentos que permaneceram na lista básica com os referidos estudos.

Oportuno ressaltar que foi encaminhado aos prescritores da Secretaria Municipal de Saúde, questionário (modelo ANEXO 2) solicitando sugestões de exclusão/inclusão de medicamentos que achassem importantes, obedecendo aos critérios determinados com suas respectivas justificativas, para que fossem avaliadas posteriormente pela CFT. Como complementação dessa atualização, portanto, foram acrescentados alguns itens sugeridos pela própria CFT.

Após análise e aprovação dos questionários que foram preenchidos pelos prescritores (ANEXO 3), seguindo os critérios já descritos, foi realizada prévia apresentação aos membros do Conselho Municipal de Saúde (CMS) para maiores esclarecimentos (Lista de presença ANEXO 4), e no dia 04/12/2019, a proposta da lista atualizada foi apresentada pela Superintendência de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde em reunião ordinária do CMS, realizada na Câmara Municipal de Itabira, sendo aprovada pela maioria dos conselheiros.]

Anexo D: Aprovação da atualização da REMUME.




CONSELHO MUNICIPAL DE SAÚDE DE ITABIRA - MG

Instituído pela Lei Municipal 2782, de 11 de Março de 1992. Regulamentado pela Lei Municipal n.º 4057/2007; e amparado pelas Leis Federais n.ºs 8.080, de 19 de Setembro de 1990 e 8.142, de 28 de dezembro de 1990.

O CIVIS aprovou a atualização da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Itabira /MG e dá outras Providências.

RESOLUÇÃO CMS/ITB N. 19/2019.

O Plenário do* Conselho Municipal de Saúde, em sua reunião* ordinária realizada no dia 04 de dezembro de 2019, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei Federal n.º 8080, de 19 de setembro de 1990, Considerando a Lei Federal n.º 8142, de 28 de dezembro de 1990, Lei Municipal n.º 2782 de 11 de março de 1992, e: Considerando disposições da Constituição da República Federativa do Brasil, pela Lei 8.080/90, no que tange aos conceitos fundamentais e responsabilidades relativas à Assistência Farmacêutica que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e; Considerando o disposto na Portaria N.º 3.916/GM/MS, de 30 de Outubro de 1998, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS) e; Considerando o Decreto N.º 7.508 de 28 de Junho de 2011 que regulamenta a Lei 8.080, de 19 de Setembro de 1990;

Considerando a Resolução do Conselho Nacional de Saúde N.º 468, de 9 de Maio de 2013 e; considerando a Resolução do Ministério da Saúde (MS), N.º338, de 06 de Maio de 2004, e a Portaria MS N.º1.555, de 30 de Julho de 2013 que Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS); Considerando a Portaria N.º 3.047/GM/MS, de 28 de Novembro de 2019, que estabelece a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2020 no âmbito do SUS por meio da atualização do elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2018; Considerando a Deliberação Comissão Intergestores Bipartite CIB-SUS/MG N.º3.043, de 30 de novembro de 2019, que aprova as normas de financiamento e gestão do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS-MG, as diretrizes para a descentralização de recursos e dá outras providências; Considerando a Resolução SMS/Itabira-MG N.º 002 de 26 de abril de 2019, que dispõe sobre a nomeação da Comissão de Farmácia e Terapêutica.

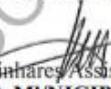
Após a Secretaria Municipal de Saúde, por meio da Superintendência do serviço de Assistência Farmacêutica apresentar a proposta para atualização da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) do município de Itabira - MG para execução no período 2020-2021, ao Pleno do CMS, e apresentar justificativas para a inclusão de seis (06) novos itens a lista; e exclusão de seis (06) itens, e substituição de três (03) itens.

RESOLVE:

Art. 01 - Aprovar a Atualização da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais composta de 153 medicamentos (REMUME) do município de Itabira - MG, para execução no período 2020-2021.


 Danilton de Abreu Duarte
PRESIDENTE DO CONSELHO MUNICIPAL DE SAÚDE

Eu, Rosana Linhares Assis Figueiredo, Secretária Municipal de Saúde, homologo a Resolução CMS/ITB n.º. 19/2019, nos termos da Lei Municipal n.º 2.782, de 11 de Março de 1992, Lei Municipal n.º 4.059 de 04 de maio de 2007.


 Rosana Linhares Assis Figueiredo
SECRETÁRIA MUNICIPAL DE SAÚDE

Rua Jacutinga, 15 - bairro Campestre - CEP. 35900-086 - (31)3839-2638
 conselho.saude.itabira@gmail.com - Facebook: conselho de saúde itabira .

Anexo E: Medicamentos pertencentes a REMUME de Itabira.

RELAÇÃO MUNICIPAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS ITABIRA/MG - 2019/2021		
1	Acetato medroxiprogesterona	Suspensão injetável 150 mg/mL
2	Acetilcisteína	Granulado 600 mg/envelope
3	Aciclovir	Comprimido 200mg
4	Ácido acetilsalicílico	Comprimido 100 mg
5	Ácido fólico	Comprimido 5 mg
6	Ácido valpróico	Cápsula 250mg
7	Albendazol	Comprimido mastigável 400 mg
8	Albendazol	Suspensão oral 40mg/ml
9	Alendronato Sódio	Comprimido 70 mg
10	Alopurinol	Comprimido 100 mg
11	Alopurinol	Comprimido 300 mg
12	Alprazolam	Comprimido 0,5 mg
13	Amiodarona, cloridrato	Comprimido 200 mg
14	Amitriptilina	Comprimido revestido 25 mg
15	Amoxicilina	Cápsula 500 mg
16	Amoxicilina	Pó para suspensão oral 50 mg/ mL
17	Amoxicilina + Ácido Clavulânico	Pó para suspensão oral 50 + 12,5mg/ mL
18	Amoxicilina + Ácido Clavulânico	Comprimido revestido 500 mg + 125 mg
19	Anlodipino, besilato	Comprimido 5 mg
20	Atenolol	Comprimido 25 mg
21	Atenolol	Comprimido 50 mg
22	Azitromicina	Pó para suspensão oral 40mg/ml
23	Azitromicina diidratada	Comprimido revestido 500 mg
24	Baclofeno	Comprimido 10 mg
25	Beclometasona, dipropionato	Solução aerossol para inalação oral 250 mcg/ dose
26	Benzilpenicilina Benzatina	Pó para suspensão injetável 1.200.000 UI
27	Benzoilmetronidazol	Suspensão oral 40 mg/mL
28	Biperideno	Comprimido 2 mg
29	Budesonida	Suspensão spray nasal 32 mcg/dose
30	Captopril	Comprimido 25 mg
31	Carbamazepina	Comprimido 200 mg
32	Carbamazepina	Suspensão oral 20 mg/mL
33	Carbonato de cálcio	Comprimido 500 mg
34	Carbonato de Lítio	Comprimido 300 mg
35	Carmelose sódica	Solução Oftálmica 5 mg/mL
36	Carvedilol	Comprimido 3,125 mg
37	Carvedilol	Comprimido 12,5 mg
38	Cefalexina	Comprimido 500 mg
39	Cefalexina	Pó para suspensão oral 50mg/ml
40	Cianocobalamina	Solução injetável 2.500 mcg/ mL
41	Cinarizina	Comprimido 75 mg
42	Ciprofloxacino, cloridrato	Comprimido revestido 500 mg

43	Claritromicina	Comprimido revestido 500 mg
44	Clonazepam	Comprimido 2 mg
45	Clonazepam	Solução oral (gotas) 2,5 mg/mL
46	Clonidina, cloridrato	Comprimido 0,100 mg
47	Clonidina, cloridrato	Comprimido 0,200 mg
48	Cloreto de Sódio	Solução nasal 0,9 %
49	Clorpromazina, cloridrato	Comprimido revestido 100 mg
50	Clorpromazina, cloridrato	Comprimido revestido 25 mg
51	Colecalciferol	Solução oral 200 UI/gota
52	Dexametasona	Solução Oftálmica 0,1%
53	Dexametasona, acetato	Creme dermatológico 1mg/ g
54	Dexclorfeniramina, maleato	Solução oral 0,4 mg/mL
55	Diazepam	Comprimido 10 mg
56	Digoxina	Comprimido 0,25 mg
57	Dinitrato de isossorbida	Comprimido sublingual 5 mg
58	Diosmina + Hesperidina	Comprimido revestido 450 mg + 50 mg
59	Dipirona sódica monoidratada	Comprimido 500 mg
60	Dipirona sódica monoidratada	Solução oral (gotas) 500 mg/mL
61	Doxazosina, mesilato	Comprimido 2 mg
62	Enalapril, maleato	Comprimido 20 mg
63	Enantato de noretisterona + Valerato de estradiol	Solução injetável 50 mg + 5 mg/mL
64	Escopolamina	Comprimido 10 mg
65	Espironolactona	Comprimido 25 mg
66	Fenitoína	Comprimido 100 mg
67	Fenobarbital	Comprimido 100 mg
68	Fenobarbital	Solução oral (gotas) 40 mg/mL
69	Fenoterol, bromidrato	Solução 5 mg/mL
70	Finasterida	Comprimido revestido 5 mg
71	Fluconazol	Cápsula 150 mg
72	Fluoxetina	Cápsula 20 mg
73	Folinato de Cálcio	Comprimido 15mg
74	Furosemida	Comprimido 40 mg
75	Glibenclamida	Comprimido 5 mg
76	Gliclazida	Comprimido liberação modificada 30 mg
77	Haloperidol	Solução oral (gotas) 2 mg/mL
78	Haloperidol	Comprimido 5 mg
79	Haloperidol, decanoato	Solução injetável 50 mg/mL
80	Heparina	Solução injetável 5.000 UI/ mL
81	Hidralazina, cloridrato	Drágea 50 mg
82	Hidralazina, cloridrato	Drágea 25 mg
83	Hidroclorotiazida	Comprimido 25 mg
84	Ibuprofeno	Comprimido 600mg
85	Ibuprofeno	Suspensão oral 100mg/mL
86	Imipramina, cloridrato	Drágea 25 mg

87	Insulina Humana Regular	Solução injetável 100 UI/ mL, frasco com 10 mL
88	Insulina Isofana NPH	Suspensão injetável 100 UI/ mL, frasco com 10 mL
89	Ipatrópio, brometo	Solução inalatória 0,25 mg/mL
90	Ivermectina	Comprimido 6mg
91	Lactulose	Xarope 667/mg/mL
92	Levodopa + benzerazida	Comprimido 200 mg + 50 mg
93	Levodopa + carbidopa	Comprimido 250 mg + 25 mg
94	Levomepromazina, maleato	Solução oral (gotas) 40 mg/mL
95	Levomepromazina, maleato	Comprimido revestido 25 mg
96	Levomepromazina, maleato	Comprimido revestido 100 mg
97	Levonorgestrel + Etinilestradiol	Cartela com 21 drágeas 0,15 mg + 0,03 mg
98	Levotiroxina sódica	Comprimido 25 mcg
99	Levotiroxina sódica	Comprimido 50 mcg
100	Loratadina	Comprimido 10 mg
101	Loratadina	Xarope 1 mg/mL
102	Losartana potássica	Comprimido revestido 25 mg
103	Losartana potássica	Comprimido revestido 50 mg
104	Metformina, cloridrato	Comprimido revestido 850 mg
105	Metildopa	Comprimido revestido 250 mg
106	Metilfenidato, cloridrato	Comprimido 10 mg
107	Metoclopramida, cloridrato	Comprimido 10 mg
108	Metoclopramida, cloridrato	Solução oral (gotas) 4 mg/mL
109	Metronidazol	Comprimido revestido 250 mg
110	Metronidazol	Geléia vaginal 100 mg/g
111	Miconazol	Creme dermatológico 2%
112	Miconazol, nitrato	Creme vaginal 20 mg/g
113	Mirtazapina	Comprimido revestido 30 mg
114	Mononidrato de isossorbida	Comprimido 20 mg
115	Neomicina, sulfato + Bacitracina	Pomada dermatológica 5mg + 250UI/ g
116	Nistatina	Solução oral 100.000UI/mL
117	Nitrofurantoína	Cápsula 100 mg
118	Noretisterona	Comprimido 0,35mg
119	Nortriptilina, cloridrato	Cápsula 25 mg
120	Nortriptilina, cloridrato	Cápsula 50 mg
121	Omeprazol	Cápsula 20 mg
122	Óxido de Zinco + Palmitato de Retinol + Colecalciferol	Pomada dermatológica 150mg + 5.000UI + 900UI/ g
123	Paracetamol	Comprimido revestido 500 mg
124	Paracetamol	Solução oral (gotas) 200 mg/mL
125	Pentoxifilina	Comprimido revestido liberação prolongada 400 mg
126	Periciazina	Solução oral (gotas) 40 mg/mL
127	Permetrina	Loção cremosa 5%
128	Polivitamínico	Comprimido
129	Polivitamínico	Solução oral (gotas) frasco 30 mL
130	Prednisolona, fosfato sódico	Solução oral 3 mg/mL

131	Prednisona	Comprimido 5 mg
132	Prednisona	Comprimido 20 mg
133	Prometazina, cloridrato	Comprimido revestido 25 mg
134	Proprafenona, cloridrato	Comprimido revestido 300 mg
135	Propranolol, cloridrato	Comprimido 40mg
136	Sais de Reidratação Oral	Pó para solução oral 27,9g/envelope
137	Salbutamol, sulfato	Suspensão aerossol para inalação oral 100 mcg/dose
138	Sertralina, cloridrato	Comprimido revestido 50 mg
139	Simeticona	Emulsão oral 75mg/mL
140	Sinvastatina	Comprimido revestido 20mg
141	Sulfametoxazol + Trimetoprima	Suspensão oral 40 mg + 8 mg/mL
142	Sulfametoxazol + Trimetoprima	Comprimido 400 mg + 80 mg
143	Sulfato de gentamicina	Solução Oftálmica 5 mg/mL
144	Sulfato Ferroso	Solução oral (gotas) 25 mg/mL
145	Sulfato Ferroso	Comprimido revestido 40 mg
146	Tiamazol	Comprimido 5 mg
147	Tiamina, cloridrato	Comprimido revestido 300 mg
148	Tioridazina, cloridrato	Drágea 100 mg
149	Trifluoperazina, dicloridrato	Comprimido revestido 5 mg
150	Valproato de sódio	Comprimido revestido 500mg
151	Valproato de sódio	Xarope 50 mg/mL
152	Varfarina	Comprimido 5 mg
153	Verapamil, cloridrato	Comprimido revestido 80 mg