



## A EFICÁCIA DO BIPERIDENO NA DESIMPREGNAÇÃO DE PACIENTES EM USO CONTÍNUO DE NEUROLÉPTICOS

Eliane dos Santos<sup>1</sup> Marcelo del Olmo Sato<sup>2</sup> Ronise Martins Santiago<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico de farmácia, Uniandrade

<sup>2</sup>Medico e Professor, Faculdade Evangélica do Paraná

<sup>3</sup>Professora Doutora titular da Uniandrade e orientadora de Trabalho de Conclusão de Curso.

[ronise.santiago@gmail.com](mailto:ronise.santiago@gmail.com)

**Resumo.** Embora o uso de medicamentos neurolépticos (antipsicóticos) melhore os sintomas da esquizofrenia e de outras desordens, pode causar o aparecimento de efeitos adversos extrapiramidais, como hipertonia, hiperkinesia, discinesia, rigidez muscular e tremores nas extremidades, conhecido também como impregnação neuroléptica. Algumas medicações têm sido empregadas para reduzir tais efeitos, dentre elas, o Biperideno. O objetivo desta pesquisa foi avaliar a eficácia do Biperideno na redução dos efeitos extrapiramidais em pacientes de uma instituição beneficente de longa permanência situada em Curitiba/PR, que faziam uso crônico de neurolépticos para o tratamento de transtorno mental. Justifica-se a relevância do tema, uma vez os antipsicóticos são fármacos amplamente utilizados no tratamento da esquizofrenia e com alto índice de efeito adverso que reduz a qualidade de vida do paciente. A metodologia consistiu em analisar prescrições médicas que continham biperideno. Constatou-se que os 17 pacientes avaliados também faziam uso de antipsicóticos típicos e atípicos, como haloperidol, levomepromazina, periciazina, clorpromazina, olanzapina e risperidona. Concluiu-se, que o biperideno foi um fármaco eficaz para a desimpregnação, uma vez que, o uso de forma contínua, na dose correta resultou na redução dos efeitos extrapiramidais dos pacientes avaliados.

**Palavras-chave.** Biperideno, Efeitos extrapiramidais, Impregnação neuroléptica, antipsicóticos.

**Abstract.** Although the use of neuroleptic drugs (antipsychotics) improves the symptoms of schizophrenia and other disorders, it can cause extrapyramidal adverse effects such as hypertonia, hyperkinesia, dyskinesia, muscle stiffness and tremors in the extremities, also known as neuroleptic impregnation. Some medications have been used to reduce such effects, among them, Biperidene. The objective of this research was to evaluate the efficacy of Biperidene in the reduction of extrapyramidal effects in patients of a long-stay charity located in Curitiba / PR, who used chronic neuroleptics for the treatment of mental disorder. The relevance of the topic is justified, since antipsychotics are drugs widely used in the treatment of schizophrenia and with a high index of adverse effect that reduces the quality of life of the patient. The methodology consisted of analyzing medical prescriptions containing biperiden. It was found that the 17 patients evaluated also used typical and atypical antipsychotics, such as haloperidol, levomepromazine, periciazine, chlorpromazine, olanzapine and risperidone. It was concluded that biperiden was an effective drug for the unimpregnation, since, the continuous use, in the correct dose resulted in the reduction of the extrapyramidal effects of the evaluated patients.

**Key words.** Biperiden, Extrapyramidal side effects, Neuroleptic impregnation, Neuroleptics

## 1. INTRODUÇÃO

Os antipsicóticos tornaram-se conhecidos a partir da descoberta casual da Clorpromazina, pelo cirurgião francês Henry-Marie Laborit, durante a Segunda Guerra Mundial. Este buscava um método farmacológico que inibisse o choque cirúrgico, o qual acreditava ser decorrente de estresse excessivo. Ao usar a clorpromazina em seus pacientes, o cirurgião constatou que este além de amenizar o choque, relaxava os pacientes no período pré-operatório. Posteriormente, Jean Delay e Pierre Deniker realizaram testes clínicos com este medicamento, confirmando sua eficácia em tranquilizar pacientes psicóticos ou agitados<sup>1</sup>. Outros medicamentos neurolépticos foram desenvolvidos após a descoberta da Clorpromazina<sup>2</sup>.

Os neurolépticos ou antipsicóticos são fármacos usados primariamente no tratamento da esquizofrenia<sup>3</sup>, a mais severa das desordens psiquiátricas<sup>4,5</sup>. Todavia, também são utilizados no tratamento de outras doenças, como mania, delírios, transtorno bipolar<sup>6</sup>, depressão psicótica e no controle da agressividade e da agitação em pacientes que apresentam retardo mental ou demência<sup>7</sup>.

A fisiopatologia da esquizofrenia envolve a interação entre vulnerabilidade genética e fatores de risco ambientais, podendo atingir pessoas de qualquer idade e gênero<sup>8</sup>. Entre as várias teorias existentes para explicá-la, destaca-se a teoria dos neurotransmissores, a qual, segundo Neto et al. (2007)<sup>9</sup>, indica que as alterações nos níveis de dopamina no sistema nervoso central (SNC) seriam as responsáveis pelos sintomas. A esquizofrenia caracteriza-se por dois grupos de sintomas: os positivos como delírio e alucinação; e os negativos como embotamento afetivo e déficits cognitivos<sup>4</sup>.

Os sintomas positivos decorrem da atividade excessiva de dopamina em receptores na via mesolímbica, ao passo que os negativos estão relacionados à redução da ativação de receptores dopaminérgicos na via mesocortica<sup>2</sup>.

Os neurolépticos empregados neste tratamento podem ser divididos em duas classes: os típicos ou de primeira geração (haloperidol, clorpromazina, flufenazina,

tioridazina, flupentixol e loxapina) e os atípicos ou de segunda geração (clozapina, quetiapina, risperidona, olanzapina, supiride e sertindol)<sup>10</sup>. Ambas as classes têm como mecanismo de ação o bloqueio de receptores dopaminérgicos (D2), sendo este vinculado ao seu efeito antipsicótico<sup>11</sup>.

Os típicos foram os primeiros a ser descobertos, apresentam elevada eficácia no controle dos sintomas positivos e são classificados também como de alta potência, devido a grande afinidade pelos receptores D2<sup>12</sup>. Os antipsicóticos atípicos, apesar de bloquearem os receptores D2 apresentam menor afinidade por este receptor, em adição também bloqueiam os receptores serotoninérgicos (5-HT) e apresentam a capacidade de promover a ação antipsicótica em doses que não produzem de modo significativo os efeitos adversos<sup>4,12-14</sup>.

Por outro lado, o bloqueio da via dopaminérgica por estes medicamentos, leva ao aparecimento dos efeitos extrapiramidais, que incluem alterações motoras como bradicinesia e acatisia, parkinsonismo e aparecimento das discinesias tardias (movimentos involuntários da face e das extremidades)<sup>2</sup>. Além disso, o bloqueio exarceba a atividade colinérgica, via excitatória, reforçando o aparecimento das reações adversas<sup>15</sup>.

A impregnação neuroléptica, como é chamado as alterações motoras causadas pelo uso de medicamentos antipsicóticos, pode ser tratada com medicamentos anticolinérgicos, como biperideno, benzehexol, orfenadrina, benzotropina, prometazina e amantadina<sup>4,16</sup> que atuam como antagonista dos receptores colinérgicos muscarínicos reduzindo ou bloqueando a ação da acetilcolina<sup>17</sup>. Dentre estes fármacos o biperideno é o mais utilizado<sup>4</sup>, por possuir maior efeito sobre os tremores<sup>18</sup>.

Uma vez conhecidos os efeitos da impregnação neuroléptica e a ação dos anticolinérgicos frente a tais efeitos, objetivou-se com este estudo analisar a eficácia do medicamento biperideno na desimpregnação dos neurolépticos. Como objetivos específicos, buscou-se avaliar a redução dos sintomas

extrapiramidais, bem como as doses administradas para o tratamento da

desimpregnação.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo quantitativo e retrospectivo, de caráter descritivo e explicativo e de natureza aplicada, em que se buscou identificar a eficácia do biperideno no tratamento da impregnação neuroléptica em uma instituição beneficente de longa permanência de pessoas com deficiência múltiplas, Pequeno Cotelengo Paranaense, localizada em Curitiba no estado do Paraná.

Foram analisadas 200 prescrições médicas, disponíveis na farmácia da instituição, realizadas entre o período de janeiro de 2015 a maio de 2016 para seleção dos pacientes que faziam uso de biperideno. Em um segundo momento, os prontuários dos pacientes selecionados foram analisados para verificar os medicamentos utilizados e avaliação da eficácia do biperideno. Foram

coletados ainda dados referentes ao sexo, à idade, à Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID). Os resultados obtidos foram armazenados e processados através do programa Microsoft Office Excel 2010, para posteriormente serem gerados figura e tabelas.

O protocolo de pesquisa apresentado como pré-requisito à execução deste trabalho foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário Campos de Andrade (CEP-UNIANDRADE), tendo sido aprovado sob protocolo número 1.711.291, por estar em consonância com as diretrizes e normas que regem as pesquisas que incluem seres humanos.

## 3. RESULTADOS

Dentre as 200 prescrições analisadas, constatou-se que 17 pacientes faziam uso concomitante de neurolépticos e do biperideno a fim de promover a atenuação dos efeitos extrapiramidais. Destes, 41,2% (n=7) são do sexo masculino e 58,8% (n=10) do sexo feminino. A idade dos pacientes foi variável entre 18 a 60 anos, com idade média de aproximadamente 42 anos. Entre as mulheres, a média foi de 50,8 anos e entre os homens de 29,8 anos. Em relação à data de acolhimento destes pacientes na instituição, os dados variaram entre os períodos de 1991 a 2014.

Em se tratando do diagnóstico destes pacientes, utilizando a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas

Relacionados com a Saúde (CID), constatou-se a existência de três doenças: Retardo mental moderado (CID-F71), Retardo mental grave (CID-F72) e Retardo mental profundo (CID-F73). A distribuição das doenças entre homens e mulheres pode ser observada na figura 1, respectivamente. Os medicamentos neurolépticos de primeira geração ou típicos prescritos para estes pacientes incluem: haloperidol, levomepromazina, periciazina e clorpromazina. Em relação os neurolépticos atípicos ou de segunda geração prescritos foram: olanzapina e a risperidona. Dentre estes o mais prescrito estão a risperidona seguido pelo haloperidol, como demonstra na figura 2.

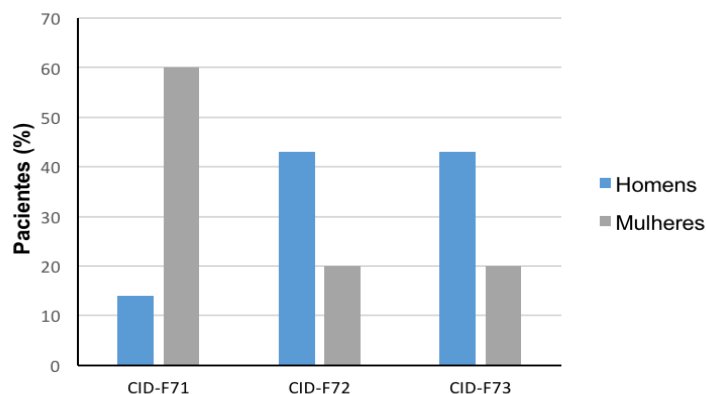


Figura Nº 1. Porcentagem da prevalência do CID entre os pacientes do sexo masculino e feminino. CID-F71: Retardo mental moderado; CID-F72: Retardo mental grave; CID-F73: Retardo mental profundo.

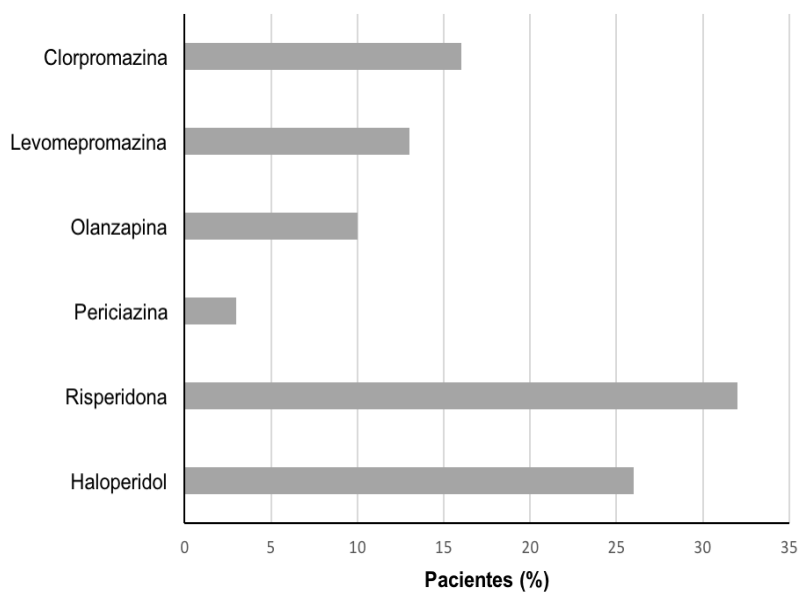


Figura Nº 2. Neurolépticos prescritos

Em se tratando de associações destes medicamentos, observou-se que a maioria dos

pacientes utilizava mais de um medicamento desta classe (Tabela 1).



Tabela Nº 1: Quantidade de neurolépticos prescritos por paciente

Quantidade de neurolépticos prescritos por paciente	Número de pacientes
1	5 (29,4%)
2	10 (58,8%)
3	2 (11,8%)

Os pacientes possuíam ainda outros medicamentos prescritos, como ansiolíticos e antidepressivos. Para o tratamento dos sintomas gerados pela impregnação neuroléptica foram prescritas diferentes doses do anticolinérgico Biperideno. Na tabela 2 é possível verificar as posologias prescritas dos medicamentos em uso pelo paciente, bem como observar que houve atenuação dos

efeitos extrapiramidais gerados pelos antipsicóticos em todos os pacientes analisados. A dose diária do biperideno precisou ser aumentada em 8 pacientes. O fármaco foi considerado eficaz nos casos em que houve relato da melhora nos efeitos extrapiramidais pela equipe de saúde no prontuário do paciente.

Tabela Nº 2: Posologia dos medicamentos empregados no tratamento de cada paciente

Paciente	Neuroléptico Concentração e Posologia	Biperideno: concentração e posologia (Tempo do tratamento)	Melhora dos sintomas da impregnação neuroléptica
1	Haloperidol 5mg 2 comprimidos 2x ao dia	2mg 1x ao dia (2007 a mar. 2015); 2mg 2x ao dia (mar. 2015 a abr. 2015); 2mg 3x ao dia (desde abr. 2015)	Sim
	Olanzapina 10mg 2x ao dia		
2	Risperidona 2mg 2x ao dia	2mg ½ comprimido pela manhã e ½ comprimido à noite (desde 2007)	Sim
3	Haloperidol 2mg/ml 25 gotas pela manhã	2mg 2x ao dia (desde 2014)	Sim
	Levomepromazina 100mg 2 comprimidos à noite		
4	Risperidona 2mg às 14 horas	2mg 2x ao dia (2011 a 2015); 2mg 1x ao dia (2015 a 2016); 2mg 2x ao dia (desde 2016)	Sim
	Periciazina 4% 20 gotas 2x ao dia		
5	Clorpromazina 100mg 2x dia	2mg 1x ao dia (desde 2014)	Sim
	Levomepromazina 100 mg 2x ao dia		



6	Risperidona 2mg 2x ao dia	2mg 1x ao dia (2011 a 2016); 2mg 2x ao dia (desde 2016)	Sim
7	Risperidona 1 mg à noite	2mg ½ comprimido 2x ao dia (2012 a 2014); 2mg um comprimido 2x ao dia (desde 2014)	Sim
8	Clorpromazina 100mg 2x ao dia	2mg ½ comprimido 3x ao dia (2008); 2mg 1 comprimido ao dia (2008 a 2012); 2mg 3x ao dia (Desde 2012)	Sim
	Risperidona 2mg 3x ao dia		
9	Haloperidol 1mg à noite; 5mg 2x ao dia.	2mg 1x ao dia (desde 2013)	Sim
	Risperidona 2mg às 14horas.		
	Clorpromazina 100mg à noite		
10	Clorpromazina 40mg/ml 40 gotas 2x ao dia	2mg 1x ao dia (desde mar. 2016)	Sim
	Haloperidol 2,5mg/ml 30 gotas 2x ao dia; Haloperidol injetável 2 ampolas a cada 15 dias.		
11	Olanzapina 10mg 2x ao dia	2mg 2x ao dia (desde 2007)	Sim
	Haloperidol 5mg 1x ao dia; Aplicar injetável 5mg/ml à noite se ficar agressivo.		
	Levomepromazina 100mg à noite		
12	Risperidona 2 mg à noite	2mg ½ comprimido 2x ao dia (2009 a 2014); 2mg 2x ao dia (2014 a 2016); 2mg 3x ao dia (desde 2016).	Sim
	Haloperidol injetável 5mg/ml se houver agitação		



13	Levomepromazina 25 mg à noite	2mg ½ comprimido 2x ao dia (2009 a 2014); 2mg um comprimido 2x ao dia (desde 2014)	Sim
14	Clorpromazina 25mg às 21 horas	2mg 2x ao dia (desde 2009)	Sim
	Risperidona 2 mg 2x ao dia		
15	Haloperidol 5mg 3x ao dia	2mg 1x ao dia (desde 2007)	Sim
	Risperidona 2 mg 2x ao dia		
16	Haloperidol 5 mg 1 comprimido pela manhã e 2 à noite	2mg 1x ao dia (desde 2015)	Sim
	Olanzapina 5 mg às 14 horas		
17	Risperidona 2mg 2x ao dia	2mg 1 comprimido 1x ao dia (2009 a 2011); 2mg ½ comprimido 2x ao dia (2011a 2016); 2mg 2x ao dia (desde 2016)	Sim

#### 4. DISCUSSÃO

A análise dos dados evidenciou que todos os pacientes que faziam uso de neuroléptico e, concomitantemente de biperideno, para o controle dos efeitos extrapiramidais, eram portadores de retardo mental. A Organização Mundial da Saúde através do CID 10, define essa condição como uma: “Parada do desenvolvimento ou desenvolvimento incompleto do funcionamento intelectual, caracterizados essencialmente por um comprometimento, durante o período de desenvolvimento, das faculdades que determinam o nível global de inteligência, isto é, das funções cognitivas, de linguagem, da motricidade e do comportamento social”<sup>19</sup>.

Três critérios definem o seu diagnóstico: início dos déficits antes do período de desenvolvimento; déficits em funções intelectuais; e déficits em funções

adaptativas. Esta condição também tem sido nomeada deficiência intelectual ou Transtorno do Desenvolvimento Intelectual; e classifica-se em leve, moderada, grave e profunda, conforme o seu funcionamento adaptativo<sup>20</sup>. Outra forma de classifica-la, leva em consideração o quociente de inteligência (QI), sendo o retardo mental leve quando compreendido entre 50 e 69; moderado, entre 35 e 49; grave, entre 20 e 40; e profundo, abaixo de<sup>20,19</sup>.

Estudos indicam que este agravo é mais frequente no sexo masculino<sup>21,22</sup>. Entretanto, no presente artigo observou-se um maior número de mulheres atingidas. Por outro lado, quando analisado em relação ao grau de severidade, constatou-se que a forma grave e profunda foi predominante entre os homens, ao passo que nas mulheres, predominou a forma moderada. Em contrapartida, na literatura



consta que o grau leve prevalece sobre o moderado e grave<sup>23</sup>. Tais discordâncias podem ser decorrentes da pequena amostra analisada neste estudo, em uma única instituição beneficente.

Os pacientes estudados estavam sendo tratados com os neurolépticos: haloperidol, olanzapina, risperidona, levomepromazina, periciazina e clorpromazina, em associação com outras classes terapêuticas, tais como benzodiazepínicos, antidepressivos e estabilizadores de humor. Constatou-se que o medicamento Risperidona, neuroléptico de segunda geração, foi prescrito com maior frequência entre os pacientes para o tratamento do retardo mental seguido pelo haloperidol e clorpromazina ambos de primeira geração.

Uma pesquisa realizada em 2013, com 37 pacientes, encontrou resultados díspares a esta, em relação aos antipsicóticos mais empregados, constatando que o haloperidol foi prescrito em 75% dos casos, seguido pela clorpromazina, em 40% dos casos e apenas 2,7% dos pacientes fizeram uso de risperidona<sup>14</sup>. Tal fato pode ser decorrente da menor probabilidade de os antipsicóticos atípicos gerarem efeitos extrapiramidais, embora ainda assim tenham sido verificados em todos os casos analisados neste estudo.

Em relação as doses dos antipsicóticos, a dose equivalente da Clorpromazina é de 100mg, a média é entre 250 a 600 mg e a sua faixa terapêutica é de 50 a 1200 mg/dia, sendo um fármaco de baixa potência. Deve-se ser evitado o uso em idosos e pessoas com epilepsia<sup>24</sup>. A levomepromazina tem como dose equivalente 120mg, a sua dose média é de 100 a 300mg e a sua faixa terapêutica é de 25 a 600mg/dia, sendo classificado como um fármaco de baixa potência<sup>24</sup>. A dose equivalente da Olanzapina é de 10 a 20 mg e a dose média é de 5 a 20 mg/dia, sendo um fármaco atípico e de alto custo, não existe evidências clínicas que doses acima de 20 mg/dia sejam mais eficazes, no entanto em casos que o paciente já tenha utilizado a clozapina e tenha apresentado efeitos adversos graves, poderá utilizar a olanzapina em doses de 20 a 30 mg/dia<sup>24</sup>. Normalmente a dose inicial da risperidona é de 1 mg duas vezes ao dia, podendo ser aumentada até 3 mg duas

vezes ao dia, no entanto em alguns casos para controlar os efeitos positivos é necessário aumentar a dosagem. Os efeitos colaterais mais comuns da risperidona são insônia, sedação, tontura, hipotensão e ganho de peso<sup>25</sup>.

A dose inicial do haloperidol em adultos é 0,5 a 2mg de duas a três vezes ao dia e a dose de manutenção é entre 1 e 15mg ao dia 27. A dose inicial da periciazina é 5mg ao dia, podendo ser aumentada até 20 a 25mg, sendo divididas as doses em duas a três vezes ao dia<sup>26</sup>. De acordo com os dados levantados neste estudo os antipsicóticos prescritos apresentaram posologias corretas, tendo como dose diária concentração dentro da recomendada.

Os antipsicóticos além dos benefícios também podem causar efeitos indesejáveis, tais como alterações cardíacas associadas a morte súbita, efeitos anticolinérgicos periféricos, dermatológicos<sup>15</sup> e os sintomas extrapiramidais caracterizado por: hipertonia, hiperkinesia, rigidez muscular e tremor nas extremidades, também conhecido como impregnação neuroléptica 6. Esses efeitos indesejáveis causam desconforto físico e prejuízo funcional aos usuários, porém não atingem a todos os usuários<sup>15</sup>.

De acordo com Frederico et al. (2006)<sup>4</sup>, 85% dos pacientes em uso de neurolépticos apresentaram impregnação neuroléptica como reação adversa e destes, 69% recebem tratamento para esta reação. Em outro estudo Silva (2006)<sup>18</sup> descreve que esta reação adversa pode atingir 90% dos pacientes que fazem uso de antipsicóticos típicos, ressalta ainda que os sintomas aparecem após as primeiras semanas do início do tratamento. A existência dos efeitos extrapiramidais depende da suscetibilidade de cada pessoa sendo também dose dependente 6. Embora na literatura seja citado que os antipsicóticos atípicos apresentam menor índice de efeitos extrapiramidais, neste estudo todos os casos analisados apresentaram impregnação neuroléptica. Segundo Oliveira (2000)<sup>26</sup>, este fármaco produz menos efeitos extrapiramidais que o haloperidol, quando usado em doses inferiores a 8mg por dia, benefício este que se perde ao ultrapassar essa dose. No nosso estudo as doses variam de 2 a 6mg/dia entretanto alguns pacientes faziam uso





concomitante de outro antipsicótico o que pode explicar o aparecimento dos efeitos extrapiramidais.

Nos casos em que se observa essa impregnação, os sinais e sintomas podem ser reduzidos por meio da interrupção do uso do antipsicótico, ou ainda com a prescrição de Biperideno. Porém a descontinuação do tratamento raramente é indicada, uma vez que pode agravar o quadro clínico do paciente<sup>6</sup>. O Cloridrato de biperideno possui uma ação anticolinérgica preferencial em receptores muscarínicos, o que lhe confere menos efeitos periféricos<sup>12</sup>. Sendo assim, por ter ação predominantemente central, o que evita efeitos adversos periféricos, o biperideno é medicamento de escolha para contornar os efeitos extrapiramidais dos antipsicóticos e o seu uso profilático ao tratamento antipsicótico

## 5. CONCLUSÃO

Verificou-se que a maioria dos pacientes faziam uso de mais de um neuroléptico. E que todos os pacientes apresentaram efeito adverso devido ao seu uso.

Os resultados obtidos demonstraram que, embora tenha sido necessário o ajuste da dose do biperideno em alguns pacientes, o tratamento dos sintomas, gerados pela impregnação neuroléptica (efeitos extrapiramidais), pelo anticolinérgico biperideno foi eficaz em 100% dos casos.

Entretanto, deve-se ressaltar que algumas dificuldades foram encontradas para o

não impede o aparecimento dos efeitos extrapiramidais, no entanto diminui a intensidade desses efeitos<sup>30</sup>.

No presente estudo o anticolinérgico Biperideno foi utilizado, em diferentes doses, no tratamento dos sintomas gerados pela impregnação neuroléptica. A dose inicial do biperideno é de 1 a 2 mg ao dia e a sua dosagem máxima é de 16mg ao dia<sup>6</sup>. Neste estudo as dosagens variaram entre 2 a 6mg/dia.

De acordo com Bonadiman *et al.* (2013)<sup>15</sup> o uso de biperideno para controle dos efeitos extrapiramidais, apresentou eficácia foi de aproximadamente 69%. Em outro estudo realizado com pacientes que apresentavam efeitos extrapiramidais em decorrência do uso de neurolépticos 73,91% foram tratados com biperideno<sup>4</sup>.

desenvolvimento deste estudo, dentre elas destacam-se: falta de cadastro eletrônico e prontuários incompletos. Acredita-se ainda que o trabalho de uma equipe multiprofissional com pacientes portadores de retardo mental, pode contribuir para a diminuição dos problemas relacionados ao medicamento. Desta forma o registro correto e completo dos dados poderá beneficiar principalmente o paciente.

## REFERÊNCIAS

1. López-Muñoz F, Alamo C, Rubio G, Cuenca E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of psychopharmacology. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28: 205-208.
2. Moreira FA, Guimarães FS. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. *Medicina Ribeirão Preto*. 2007;40(1): 63-71.
3. Harvey AR, Champe CP. *Farmacologia ilustrada* 2 ed. Porto alegre: Artmed, 1998.
4. Frederico WS, Oga S, Pequeno ML, Taniguchi SF. Efeitos extrapiramidais como consequência de tratamento com neurolépticos. *Einstein*. 2006;6(1): 51-55.
5. Salum, C. Pereira ACCI, Guimarães EADBB. Dopamina, óxido nítrico e suas interações em modelos para o estudo da



- esquizofrenia. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2008;21(2): 186-194.
6. Santa Catarina (SC). Rede de Atenção Psicossocial. Protocolo de Atenção Psicossocial. Síndromes tóxicas por neurolépticos. Santa Catarina, 2015, 23p.
7. Cordioli VA. Psicofármacos nos transtornos mentais. Disponível em: <[www.ufrgs.br/psiquiatria/psiq/Caballo%206\\_8.pdf](http://www.ufrgs.br/psiquiatria/psiq/Caballo%206_8.pdf)>. Acesso em: 10 out. 2016.
8. Mrad VC. Investigação dos genes CNR1 e AKT1 como possíveis fatores de risco/proteção para esquizofrenia [Monografia]. Botucatu (SP): Instituto de Biociências de Botucatu. Universidade Estadual Paulista; 2011.
9. Neto AGAA, Bressan RA, Filho GB. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2007;34(2): 198-203.
10. Margalha SIB. Influência da farmacogenômica na terapêutica com antipsicóticos em doentes esquizofrênicos [Dissertação]. Algarve: Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade do Algarve; 2013.
11. Bressan AR, Bigliani V, Pilowsky LS. Neuroimagem de receptores D2 de dopamina na esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001;23:46-49.
12. Cordioli VA, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos: consulta rápida 3 ed. São Paulo: Artmed, 2005.
13. Ribeiro SB. Estudo comparativo entre antipsicóticos atípicos no tratamento da esquizofrenia e sua influência na qualidade de vida dos pacientes [Dissertação]. Natal (RN): Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2015.
14. Sousa, A. Comparando o uso da olanzapina com antipsicóticos típicos e atípicos, no tratamento da psicose esquizofrênica e em quadros agudos de agitação psicomotora em diversas etiologias. *Revista Brasileira de Medicina*. 2012;69(9):3-8.
15. Bonadiman SI, Bonadiman RL, Silva DA. Avaliação do uso do biperideno em pacientes sob tratamento com fármacos antipsicóticos. *Acta Biomédica Brasiliensia*. 2013;4(1): 36-48.
16. Focchi AG, Scivoletto S, Marcolin MA. Potencial de abuso de drogas dopaminérgicas. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000;22(3): 138-141.
17. Gil GF, Gimenez JV, Suez CCB. Drogas alucinógenas e sua detecção laboratorial. *Revista Eletrônica de Análises Clínicas*. 2014;2(3): 0-14.
18. Silva P. *Farmacologia* 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
19. Organização Mundial da Saúde. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde 8 ed. São Paulo: Edusp, 2008.
20. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014.
21. Croen LA, Grether JK, Selvin S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics*. 2001;107(6): 1-5.
22. Patterson MC, Zoghbi HY. Mental retardation. X marks the spot. *Neurology*. 2003;61: 156-157.
23. Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. *American Journal of Medical Genetics*. 2003;117: 15-24.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde mental/Ministério da Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Cadernos de Atenção Básica* n. 34, Brasília, 2013. 176 p.



25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 364 de 9 de abril de 2013. Dispões sobre a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia.
26. Oliveira IR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de psiquiatria*. 2000;22(I): 38-40.
27. Haloperidol. União Química Farmacêutica Nacional S.A. Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas CRF-SP 49136. Bula de remédio.
28. Gennaro AR. A ciência e a prática na farmácia. 20.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
29. Neuleptil®: periciazina. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo CRF-SP 9.815. Bula de remédio.
30. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília, 2008.