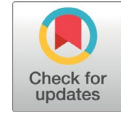




ARTIGO ORIGINAL



Distúrbios do movimento induzidos pelo uso de antipsicóticos: revisão integrativa

Antipsychotic-induced movement disorders: integrative review

Maria Eduarda Antunes de Meira¹ , Giuliano Mannrich² , Nathalia Nahas Donatello¹ , Daiana Cristina Salm^{1,*} 

¹Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Palhoça, Santa Catarina, Brasil.

²Sociedade Nacional de Fisioterapia Esportiva e Atividade Física. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Recebido em 1º de março de 2022, aceito em 26 de julho de 2022, publicado em 4 de setembro de 2022.

PALAVRAS-CHAVE

Antipsicóticos
Transtornos do movimento
Escala de Movimento Involuntário Anormal

RESUMO

Objetivo: Identificar os distúrbios do movimento induzidos pelo uso de antipsicóticos.

Métodos: Foram selecionados ensaios clínicos nas bases de dados MEDLINE e LILACS, sem restrição de data de publicação. Foram incluídos estudos de tratamento com antipsicóticos como intervenção farmacológica comparado ou não a outras intervenções (tratamentos combinados não foram incluídos). O desfecho principal foram os distúrbios do movimento. Os artigos foram analisados por dois revisores independentes e sumarizados em uma planilha eletrônica. A qualidade dos artigos foi avaliada pela escala PEDro.

Resultados: Foram incluídos cinco artigos nesta revisão. Nesses estudos foi possível identificar os principais sintomas psiquiátricos e sua severidade, assim como os movimentos discinéticos. Ainda assim, quando apresentaram redução dos movimentos discinéticos tanto nos tratamentos com antipsicóticos atípicos quanto típicos, houve efeitos adversos, como sedação excessiva, perda da massa corporal, vômitos, leucocitopenia de forma isolada.

Conclusão: O presente estudo verificou os achados encontrados na literatura sobre os efeitos dos antipsicóticos, incluindo o tipo de medicação, posologia e forma de administração, bem como os instrumentos utilizados para a avaliação do desfecho relacionado aos distúrbios do movimento. Não foi possível verificar a melhor dose terapêutica para o manejo dos distúrbios, devido a grande distinção nas dosagens e medicações. Todos os cinco artigos incluídos apresentaram algum efeito relacionado à medicação utilizada ou à retirada da mesma.

*Autor de correspondência:

Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Campus Grande Florianópolis.

End.: Av. Pedra Branca, 25. Palhoça, SC, Brasil | CEP: 88.137-270

Tel: (48) 98490-7241

E-mail: daianasalm@hotmail.com (Salm DC)

Este estudo foi realizado na Universidade do Sul de Santa Catarina

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v12i3.1259>

Como citar este artigo: Meira MEA, Mannrich G, Donatello NN, Salm DC. Antipsychotic-induced movement disorders: integrative review. Rev Cienc Saude. 2022;12(3):44-52. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v12i3.1259>

2236-3785/© 2022 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR)



KEYWORDS

Antipsychotics
Movement disorders
Abnormal Involuntary
Movement Scale

ABSTRACT

Objective: To identify movement disorders induced by antipsychotics.

Methods: We selected clinical trials from MEDLINE and LILACS databases without publication date restriction. Studies of antipsychotics as a pharmacological intervention, compared or not to other interventions were included (combined treatments were not included). The primary outcome was movement disorders. Two independent reviewers analyzed the studies and summarized them in an electronic spreadsheet. We assessed the quality of the selected studies using the PEDro scale.

Results: Five studies were included in this review. In these studies, it was possible to identify the main psychiatric symptoms and their severity, as well as dyskinetic movements. When a reduction in dyskinetic movements was observed in treatments with both atypical and typical antipsychotics, there were adverse effects. Those included excessive sedation, loss of body mass, vomiting, and leukocytopenia.

Conclusion: This study verified the findings in literature on the effects of antipsychotics, including the type of medication, dosage, and form of administration, as well as instruments used to assess the outcome related to movement disorders. It was not possible to determine the best therapeutic dose for managing the disorders due to the significant distinction in dosages and medications. All five studies had some effect related to the drug use or its withdrawal.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) compreende a saúde mental como um bem-estar no qual um indivíduo percebe suas próprias habilidades, pode lidar com estresses cotidianos, pode trabalhar produtivamente e é capaz de contribuir para sua comunidade¹. Neste sentido, a saúde mental é mais do que apenas a ausência de transtornos mentais e/ou comportamentais².

Em 2001, a OMS estimava que cerca de 450 milhões de pessoas apresentavam transtornos mentais e/ou comportamentais, sendo que apenas uma pequena parcela dessa população estava em tratamento². Já em 2018, os transtornos mentais, neurológicos e por uso de substâncias representavam 10% da carga global de doenças e 30% da carga de doenças não fatais³.

Em 2019, o Brasil apresentou uma prevalência de transtorno mental ou comportamental de 17,47%⁴. O Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro oferece tratamento medicamentoso para esses casos, que incluem antipsicóticos atípicos⁵. Os agentes antipsicóticos, também denominados como neurolépticos, são uma classe medicamentosa utilizada para tratar os sintomas da psicose, pois diminuem a intensidade das alucinações e ilusões^{6,7}. Estes podem ser classificados em típicos e atípicos, de acordo com a sua estrutura química e suas propriedades farmacológicas^{6,8}.

Esses agentes estão associados ao risco de desenvolver alterações, podendo ser metabólicas, que influenciam no aumento da massa corporal, do colesterol e concentrações de glicose⁹, assim como alterações do nível de consciência, a exemplo da sedação e sonolência¹⁰. Ainda há os distúrbios do movimento, como acatisia e discinesia tardia¹⁰⁻¹². Os distúrbios do movimento ocorrem pela ação do agente farmacológico na região nigroestriatal dos gânglios da base e sua ação endócrina pela inibição da via tuboroinfundibular, sendo que o aparecimento desses distúrbios depende do tempo da medicação e da dose, que podem ser classificados em efeitos agudos e crônicos⁸.

Os principais distúrbios do movimento relacionados ao efeito agudo dos antipsicóticos são distonia e acatisia. A distonia é caracterizada por

contrações musculares involuntárias que levam a movimentos de torções, movimentos repetitivos ou posturas anormais; já a acatisia refere-se a sensações de desconforto ansioso e a necessidade incontrolável de estar em movimento^{8,13}.

Com o uso prolongado dos antipsicóticos, surgem os efeitos crônicos como discinesia, distonia, acatisia, mioclonia, tremores tardios e tiques. A discinesia tardia é compreendida por movimentos coreoatetóides com no mínimo três meses de tratamento de antipsicóticos, sem outra causa identificável para o distúrbio do movimento¹³. Já a acatisia tardia ocorre de forma lenta e não desaparece com a descontinuação da droga e o diagnóstico é feito quando esses sinais clínicos estão presentes há pelo menos um mês¹³. Estudo demonstrou que os distúrbios do movimento mais comuns após 12 semanas de medicação antipsicótica são acatisia, tremor e parkinsonismo. Ainda assim, verificou-se que os efeitos apresentam relação direta com a dose do fármaco¹⁴.

Uma compreensão ampla sobre os antipsicóticos e seus efeitos nos distúrbios do movimento associados a dose e tempo de tratamento são relevantes, uma vez que estes efeitos impactam diretamente na qualidade de vida dos indivíduos submetidos a essas medicações, tais como problemas na mobilidade, autocuidado, atividades habituais, transtornos de ansiedade e depressão¹⁵. Com base no exposto e compreendendo que ainda há divergências na literatura acerca das doses e tempo de tratamento associados ao uso de antipsicóticos e os seus efeitos adversos no movimento, o objetivo do presente estudo foi identificar os distúrbios do movimento induzidos pelo uso de antipsicóticos.

MÉTODOS

A pesquisa caracteriza-se como uma revisão integrativa^{16,17}.

Estratégia de busca

A busca eletrônica dos artigos foi realizada nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed) e Literatura Latino-

Americana e do Caribe em Saúde (LILACS), sem restrição de data de publicação e restrição do desenho do estudo em ensaios clínicos. A coleta foi realizada em abril de 2021. Os termos de busca utilizados foram: (“akathisia/acatisia/acatisia” OR “dystonia/distonia/dístonia” OR “tics/tiques/tiques” OR “myoclonus/mioclonus/mioclonia” OR “dyskinesia/discinesia/discinesia” OR “movement disorders/distúrbios do movimento/transtornos del movimiento”) AND (“neuroleptics/neurolépticos/neurolépticos”).

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos sobre o tratamento com antipsicóticos como intervenção farmacológica comparado ou não a outras intervenções, cujo desfecho principal foram distúrbios do movimento. Estudos com tratamentos combinados não foram incluídos. Os grupos poderiam ou não ser associados a outras intervenções, uma vez que a maioria dos pacientes em tratamento com antipsicóticos apresentam outras comorbidades associadas. O desfecho distúrbio do movimento foi definido como principal, para demonstrar um dos principais efeitos colaterais das medicações em uso. Os artigos duplicados ou que não estavam no idioma português, inglês ou espanhol foram excluídos.

Extração e análise dos dados

Os estudos foram selecionados e analisados por dois revisores independentes. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos para verificar se estavam

de acordo com os critérios de elegibilidade. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra em seguida foram sumarizados em planilhas no programa Microsoft Office Excel®. Os dados extraídos foram organizados em tabelas da seguinte forma: nome dos autores, data de publicação do estudo, grupos (características e indicar se houve grupo controle), tamanho da amostra, forma da intervenção (dose, via de administração e princípio ativo dos antipsicóticos), distúrbios do movimento e principais achados.

Avaliação da qualidade do estudo

A avaliação da qualidade dos artigos selecionados e incluídos no estudo foi por meio da escala PEDro e por dois revisores independentes. A escala apresenta 11 itens, os quais são atribuídos a pontuação de 1 (com exceção do primeiro item) até um escore final de 10 pontos. Os estudos foram classificados de acordo com os seguintes escores: < 4 são considerados baixa qualidade, 4 a 5 são considerados de aceitável qualidade, 6 a 8 são considerados de boa qualidade, e 9 a 10 são considerados de excelente qualidade metodológica tanto de estudos farmacológicos quanto não farmacológicos¹⁸.

RESULTADOS

Foram selecionados 169 estudos de acordo com os descritores previamente selecionados nas bases de dados. Desses, 164 artigos foram excluídos por não contemplarem os critérios de elegibilidade estabelecidos e cinco artigos foram incluídos na revisão (Figura 1).

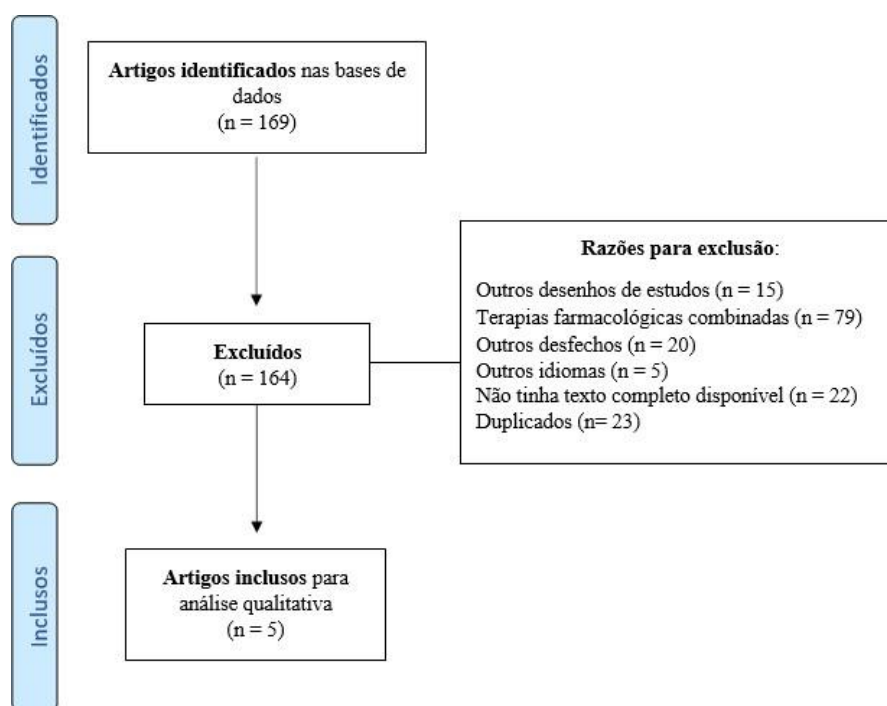


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos da revisão.

A Tabela 1 mostra as características encontradas nos cinco artigos incluídos na revisão. Os diagnósticos clínicos foram: esquizofrenia, transtorno autista e Doença de Alzheimer associado à demência. Além disso, os antipsicóticos típicos foram o flupentixol, flufenazina, cloridrato de molindona, haloperidol, cloridrato de clorpromazina; enquanto os antipsicóticos atípicos foram a clozapina, risperidona, hemifumarato de quetiapina.

A soma das amostras dos estudos selecionados¹⁹⁻²³ foi de 184 indivíduos. Apenas 4 estudos¹⁹⁻²² apresentaram distinção do sexo do participante, com predominância do sexo feminino (n = 66; 55%). Em relação à faixa etária, 3 estudos^{19,20,23} tinham uma média de idade entre 38 e 50 anos, um estudo²¹ foi realizado com crianças com aproximadamente 7 anos, enquanto outro estudo²² foi realizado com idosos com média de 80 anos.

A Tabela 2 mostra os principais efeitos observados dos antipsicóticos dos estudos incluídos. Os principais achados observados foram sintomas psiquiátricos, movimentos discinéticos e severidade dos sintomas, bem como houve movimentos discinéticos tanto nos tratamentos com antipsicóticos atípicos quanto nos típicos. Inclusive, apresentam efeitos adversos em algumas administrações de antipsicóticos (sedação excessiva, perda da massa corporal, vômitos, leucocitopenia) de forma isolada.

A Tabela 3 apresenta os resultados da análise da qualidade metodológica através da escala PEDro dos estudos. Foi possível verificar que dois estudos tiveram nota 4, sendo considerados como baixa qualidade, um teve nota 6 e outros dois tiveram nota 8, sendo estes considerados como boa qualidade. Além disso, as menores contemplos metodológicas foram no cegamento.

DISCUSSÃO

O presente estudo sintetiza os achados encontrados na literatura sobre os efeitos dos antipsicóticos, incluindo o tipo de medicação, posologia e forma de administração, bem como os instrumentos utilizados para a avaliação dos distúrbios do movimento. Todos os cinco artigos incluídos apresentaram algum efeito relacionado à medicação utilizada ou à retirada da mesma, o que corrobora com os achados de Ceraso et al.⁶ em que foi observado que o uso de antipsicóticos foi associado ao aumento de distúrbios do movimento nos participantes da pesquisa.

Os participantes dos estudos inclusos neste artigo demonstraram predominância no sexo feminino. As diretrizes para prescrição de antipsicóticos não se diferenciam entre os sexos. Entretanto, os estudos já demonstram que há diferença farmacocinética e farmacodinâmica entre homens e mulheres²⁴⁻²⁶. Há uma concordância de estudos pré-clínicos, clínicos e epidemiológicos que relatam o papel protetor dos estrogênios no desenvolvimento neuronal, plasticidade sináptica e excitabilidade neuronal, sendo que estes influenciam no surgimento da esquizofrenia e as flutuações da gravidade da doença²⁷⁻³⁰.

Ainda assim, estudo demonstrou que outros hormônios como o estradiol estabelecem uma resistência no início da esquizofrenia, pelo potencial de neutralizar o estresse nas lesões²⁸, haja vista que o estradiol também

atua na modulação da neurotransmissão dopaminérgica, gabaérgica, serotonérgica, glutamatérgica, noradrenérgica e colinérgica^{27,30}. Inclusive esses neurotransmissores são responsáveis pelo surgimento dos sintomas da esquizofrenia. Com isso, todos esses efeitos indicam que altos níveis de estradiol cerebral tendem a diminuir a gravidade da psicose²⁹.

A diferença nos níveis de estrogênio entre os sexos demonstra ser um fator importante, uma vez que os homens com esquizofrenia têm o início precoce quando comparados as mulheres. Inclusive, apenas as mulheres apresentam um segundo pico de incidência, próximo a época da menopausa, quando os níveis de estrogênio decrescem^{29,30}. A incidência de esquizofrenia é maior em homens entre a faixa etária de 15 a 25 anos, porém dos 25 aos 35 anos há uma distribuição homogênea entre os sexos, enquanto a partir dos 35 anos os diagnósticos ocorrem predominantemente em mulheres^{31,32}. Esses achados corroboram com os resultados encontrados neste estudo, em que os pacientes com diagnóstico de esquizofrenia eram predominantemente mulheres e com faixa etária de 35 a 50 anos.

Ainda que o sexo seja um fator importante e desafiador para a compreensão da patologia de base, o manejo dos antipsicóticos apresenta efeitos indesejáveis como os relacionados aos distúrbios do movimento, que estão associados com a dose estabelecida e o mecanismo de ação³³. No presente estudo foi verificado que os principais fármacos prescritos nos artigos incluídos foram os antipsicóticos típicos, como a flufenazina, flupentixol, molindona, haloperidol e clorpromazina, que atuam inibindo a neurotransmissão dopaminérgica, noradrenérgica, colinérgica e histaminérgica. Já os atípicos, como a clozapina, risperidona e quetiapina atuam bloqueando os receptores de dopamina D2, bem como a ação antagonista do receptor de serotonina (5-HT2A)³³. Dentre as medicações citadas no presente estudo para as condições clínicas citadas, apenas flufenazina, flupentixol e molindona não são disponibilizadas pelo SUS, de acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais³⁴.

Ainda assim, outro estudo realizou um acompanhamento após sete anos de tratamento farmacológico e observou-se que mais de 73% dos pacientes foram mantidos em antipsicóticos de depósito (flupentixol e flufenazina) e 70% haviam recebido esse medicamento por mais de sete anos²³. Ainda assim, houve baixa prevalência de efeitos adversos como rigidez e tremor e 10 casos de acatisia leve (n = 64). As evidências são diversas em relação ao flupentixol e flufenazina e seus efeitos colaterais, corroborando com o estudo acima, uma revisão sistemática sugeriu que os efeitos adversos extrapiramidais foram significativamente menores para pessoas que receberam decanoato de flufenazina, quando comparados com antipsicóticos orais³⁵.

Dois artigos incluídos no presente estudo comparam a ação entre diferentes antipsicóticos típicos em relação a movimentos discinéticos^{19,20}. Em um deles¹⁹, após comparar os efeitos do cloridrato de molindona e haloperidol em participantes que possuíam discinesia tardia, sendo acompanhados por um período de três meses, verificou-se que o molindona tem menor potencial terapêutico. Entretanto, este achado não permite concluir que o molindona tem menor

Tabela 1 – Características dos artigos selecionados.

Artigos	Características dos estudos	Forma de intervenção	Princípio ativo
Curson et al. (1985) ²³	N (64) Idade (50,3 anos) Gênero (não especificado) Diagnóstico clínico (Esquizofrenia com depressão)	<u>Grupo</u> - Flufenazina de depósito (n = 41): dose média: 25 mg/dia. <u>Grupo</u> - Flupentixol de depósito (n = 6): dose não especificada. <u>Grupo</u> - Antipsicótico oral (n = 6): dose não especificada/sem uso regular. <u>Grupo</u> - Sem medicação (n = 8): não receberam nenhuma medicação. <u>Grupo</u> - Lítio (n = 3): dose não especificada/sem uso regular.	Flufenazina de depósito Flupentixol de depósito
Glazer et al. (1990) ¹⁹	N (18) Idade (47 anos) Gênero (8 homens e 10 mulheres) Diagnóstico clínico (Esquizofrenia com discinesia tardia)	<u>Grupo</u> - Molindona (n = 9): dose média de 100% de 75 mg e uma dose média de 200% de 145 mg. <u>Grupo</u> - Haloperidol (n= 9): dose média de 100% de 19,3 mg e uma dose média de 200% de 34,3 mg. <i>Observação:</i> A dosagem foi determinada pela ocorrência de efeitos colaterais ou sintomas psiquiátricos. Se não apresentou efeitos, a dose foi aumentada 100% durante a primeira para a segunda semana, quando cerca de 200% de equivalência de dose da medicação dos antipsicóticos.	Cloridrato de Molindona Haloperidol
Hong et al. (1997) ²⁰	N (40) Idade (38,4 anos) Gênero (14 homens e 26 mulheres) Diagnóstico clínico (Esquizofrenia refratária)	<u>Grupo</u> - Clozapina (n = 20): 6 semanas com haloperidol 60 mg/dia e após adaptação foram tratados apenas com Clozapina 25 mg por 7 dias e ao longo das 11 semanas chegou-se a 543 mg/dia em média. <u>Grupo</u> - Clorpromazina (n = 20): 6 semanas com haloperidol 60 mg/dia e após adaptação foram tratados apenas com Clozapina 50 mg por 7 dias e ao longo das 11 semanas chegou-se a 1.183 mg/dia em média.	Clozapina Cloridrato de Clorpromazina
Malone et al. (2002) ²¹	N (22) Idade (7,1 anos) Gênero (18 meninos e 4 meninas) Diagnóstico clínico (Transtorno autista)	<u>Grupo</u> - Risperidona (n = 22): dose de 0,5 mg/dia, sendo que a partir do terceiro dia poderia ser aumentado até 1mg/ semana. Sendo que o limite da dosagem era de até 6 mg/dia. A dose média foi de 1,8 mg/dia. <i>Observação:</i> o aumento da dose foi flexível e individualizado.	Risperidona
Paleacu et al. (2008) ²²	N (40) Idade (82,2 anos) Gênero (14 homens e 26 mulheres) Diagnóstico clínico (Alzheimer com demência)	<u>Grupo</u> - Hemifumarato de quetiapina (n = 40): dose média 200 mg/dia. O aumento foi gradativo, sendo 25 mg/dia na primeira semana e depois 150 mg/dia na segunda semana. <i>Observação:</i> se não chegasse na dose alvo, era permitido um aumento até no máximo 300 mg/dia.	Hemifurato de Quetiapina

Tabela 2 – Efeitos dos antipsicóticos nos distúrbios do movimento.

Distúrbios do movimento	Autores (ano)	Instrumentos de avaliação	Desfechos	Resultados
Acatisia	Curson et al. (1985) ²³	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Present State Examination</i> (PSE) - Escala de Avaliação de Sintomas Extrapiramidais (ESRS) - <i>Social Behavior Assessment Schedule</i> (SBAS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Estado mental - Efeitos colaterais - Comportamento social 	<ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferença sobre o estado mental ou comportamento social relatada. - Houve baixa prevalência de efeitos colaterais parkinsonianos (rigidez e tremor). - Houve 10 casos de acatisia leve (n = 64).
Discinesia	Glazer et al. (1990) ¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica da Esquizofrênia (BPRS) - Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS) - Escala de Webster (WPRS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomas psiquiátricos - Movimentos discinéticos e parkinsonismo 	<ul style="list-style-type: none"> - Não apresentou os resultados da avaliação dos sintomas psiquiátricos. - Houve diferença estatística para os tratamentos com a dosagem somada (100 e 200%), quando comparados ao haloperidol com redução da pontuação que avaliou os movimentos discinéticos.
Discinesia	Hong et al. (1997) ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> - Impressão Clínica Global de Mudança (CGI-C) - Escala das Síndromes Positivas e Negativas (PANSS) - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica da Esquizofrênia (BPRS) - Escala de Acatisia Simpson Angus - Escala de Movimentos Anormais (AIMS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomas psiquiátricos - Movimentos discinéticos 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos colaterais no grupo clozapina (n = 2): leucocitopenia e vômitos, náuseas e sedação excessiva. - Efeitos colaterais no grupo clorpromazina (n = 2): icterícia, sedação excessiva e perda acentuada da massa corporal. - Na avaliação dos sintomas psiquiátricos (n = 6), o grupo tratado com clozapina apresentou melhor resposta terapêutica quando comparado ao clorpromazina. - Os movimentos discinéticos foram maiores no grupo clorpromazina. - A discinesia tardia obteve resultados interessantes em ambos os grupos (n = 2).
Discinesia	Malone et al. (2002) ²¹	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de Avaliação Psiquiátrica Infantil (CPRS) - Impressão Clínica Global de Mudança (CGI-C) - Não cita a escala utilizada para avaliar a discinesia 	<ul style="list-style-type: none"> - Gravidade dos sintomas (Esquizofrenia) - Sintomas psiquiátricos 	<ul style="list-style-type: none"> - Melhora nos sintomas psiquiátricos (após 1 mês de tratamento). - O risperidona apresentou melhora a curto e longo prazo sobre os sintomas globais - No período de descontinuação (n = 13) apresentou. - A curto e longo prazo apenas (n = 2) apresentou discinesias de abstinência por descontinuação. - Não foram observados efeitos extrapiramidais além da discinesia de abstinência.
Distúrbios do movimento	Paleacu et al. (2008) ²²	<ul style="list-style-type: none"> - Impressão Clínica Global de Mudança (CGI-C) - Miniestado do exame mental (MMSE) - Escala de Acatisia de Simpson Angus - Escala de Movimento Involuntário Anormal (AIMS) - Inventário neuropsiquiátrico (NPI) 	<ul style="list-style-type: none"> - Gravidade dos sintomas (esquizofrenia) - Avaliação cognitiva - Avaliar desordens de movimentos - Sintomas psiquiátricos 	<ul style="list-style-type: none"> - Doses altas de quetiapina melhorou a avaliação dos sintomas psiquiátricos e severidade dos sintomas. - Não houve diferença entre os grupos na avaliação cognitiva e desordens dos movimentos após o tratamento. - Em 15% dos desistentes (n = 2) a razão eram os efeitos adversos relacionados aos efeitos extrapiramidais

Tabela 3 – Pontuação PEDro dos estudos incluídos.

Autores (ano)	Curson et al. (1985) ²³	Glazer et al. (1990) ¹⁹	Hong et al. (1997) ²⁰	Malone et al. (2002) ²¹	Paleacu et al. (2008) ²²
Distribuição aleatória	N	N	S	N	S
Distribuição cega	N	N	S	S	N
Indicadores de prognóstico similares	N	S	S	S	S
Participantes de forma cega	N	N	S	N	S
Terapeutas de forma cega	N	N	N	N	S
Avaliadores de forma cega	N	N	S	N	N
Desistências <15%	S	N	N	N	S
Intenção de tratamento	S	S	S	S	S
Comparação estatística entre grupos	S	S	S	S	S
Medidas de previsão e variabilidade	S	S	S	S	S
Total (0 – 10)	4	4	8	6	8

S - Sim; N - Não

probabilidade de contribuir para a discinesia tardia, o que corrobora com a revisão sistemática que evidencia que esta droga não é superior às drogas típicas para causar distúrbios do movimento^{19,36}. Outro estudo demonstrou que houve maior incidência de discinesia com clorpromazina (antipsicótico típico) quando comparado a clozapina (atípico) em 11 semanas²⁰, corroborando com outro estudo que comparou os efeitos da clozapina e que apresentou menor incidência de distúrbios do movimento quando comparado a outros antipsicóticos³⁷.

Já pesquisa que avaliou o uso contínuo de risperidona por 6 meses em crianças resultou em uma melhora do quadro global dos participantes apenas durante o uso da medicação, sendo que a curto e a longo prazo duas crianças apresentaram discinesias por abstinência²¹. Na população adulta, uma revisão sistemática evidenciou que cerca de 25% das pessoas que usam risperidona precisam de medicamentos para aliviar os efeitos extrapiramidais, entretanto não foram encontrados dados sobre a discinesia tardia³⁸. Outra pesquisa sugeriu que doses altas de quetiapina melhora os sintomas psiquiátricos e gravidade dos sintomas após 6 semanas, e que não houve diferenças entre os grupos na avaliação de distúrbios do movimento após o tratamento; entretanto foi observado parkinsonismo e acatisia em 15% dos participantes que se retiraram do estudo²². Esses achados reforçam os resultados encontrados em uma revisão sistemática que demonstra que a quetiapina pode causar efeitos adversos como parkinsonismo, tremor e distonia, mas que são menores quando comparados aos antipsicóticos típicos³⁹.

O diagnóstico dos distúrbios do movimento envolve uma criteriosa avaliação e, dentre os instrumentos para avaliar esses distúrbios, já há certa evidência clínica para o acompanhamento. No presente estudo foram verificadas que as escalas mais descritas foram a Escala de Movimentos Involuntários Anormais - AIMS⁴⁰, a Escala de Acatisia de Simpson Angus - ASA⁴¹, a Escala de Avaliação de Sintomas Extrapiramidais⁴² e a Escala de Webster⁴³. Esses achados demonstram que a utilização de instrumentos validados serve para o monitoramento dos efeitos relacionados aos antipsicóticos, como os distúrbios de movimentos⁴⁴.

Por fim, os estudos incluídos neste artigo demonstram limitações na qualidade metodológica avaliada pela escala PEDro, principalmente nos aspectos cegamentos para os participantes, terapeutas e avaliadores. O cegamento é um ponto, dentre outros necessários, que se caracteriza por evitar erros de aferição de dados e viés na pesquisa⁴⁵. Além disso, neste estudo foi possível observar a dificuldade em encontrar artigos que não utilizassem drogas concomitantes nos ensaios clínicos, visto que dessa forma os distúrbios do movimento poderiam ser mascarados devido ao uso de outros agentes. Por fim, foi possível verificar que três estudos foram classificados como aceitável a boa qualidade²⁰⁻²², contudo houve heterogeneidade entre os achados encontrados quanto a idade dos participantes, escalas utilizadas para avaliar os desfechos, dose terapêutica e forma de administração.

CONCLUSÃO

O presente estudo verificou os achados encontrados na literatura sobre os efeitos dos antipsicóticos, incluindo o tipo de medicação, posologia e forma de administração, bem como os instrumentos utilizados para a avaliação dos desfechos como distúrbios do movimento. Todos os cinco artigos incluídos apresentaram algum efeito relacionado à medicação utilizada ou à retirada da mesma. Entretanto, estes estudos demonstram limitações na qualidade metodológica avaliada pela escala PEDro, principalmente nos aspectos cegamentos para os participantes, terapeutas e avaliadores. Houve limitações relacionadas a heterogeneidade entre os achados encontrados quanto a idade dos participantes, escalas utilizadas para avaliar os desfechos, dose terapêutica e forma de administração.

Nesta revisão pode-se observar a dificuldade em encontrar artigos que não utilizassem drogas concomitantes nos ensaios clínicos, visto que dessa forma os distúrbios do movimento poderiam ser mascarados devido ao uso de outros agentes. Os resultados dessa revisão sugerem que os antipsicóticos provocam distúrbios do movimento, sintetizando os principais efeitos em diferentes faixas etárias, contudo

mais ensaios clínicos com controles e cegamentos adequados devem ser realizados para melhor respaldo

técnico científico.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Mental health: strengthening our response [Internet]. Geneva: WHO; 2022 Jun 17 [cited 2022 Aug 05]. Available from: <https://bit.ly/3P7bMFG>
- World Health Organization (WHO). The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope [Internet]. Lisboa: WHO; 2001 [cited 2022 Aug 05]. Available from: <https://bit.ly/3C1Pn9N>
- World Health Organization (WHO). Mental health. [Internet]. WHO; 2022 Jul 8 [cited 2022 Aug 5]. Available from: <https://bit.ly/3QpKVW0>
- GBD Compare | Viz Hub [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. [cited 2022 Aug 5] Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Saúde mental no SUS: os centros de atenção psicossocial [Internet]. Brasília, DF: Secretaria de Atenção à Saúde; 2004 [cited 2022 Aug 5]. Available from: <https://bit.ly/3JOpv33>
- Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Siafis S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD008016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008016.pub3>
- National Institute of Mental Health. Schizophrenia [Internet]. Bethesda, MD: NIH; [revised 2021; cited 2022 Aug 5]. Available from: <https://bit.ly/3A0VedX>
- Frederico WA, Oga S, Pequeno M, Taniguchi S. Efeitos colaterais extrapiramidais como consequência do tratamento com neurolépticos. *Einstein [Internet]*. 2008 [cited 2022 Aug 5];6(1):51-5. Available from: <https://bit.ly/3JAat0y>
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10202):939-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet.* 2020;396(10265):1841-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
- Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry.* 2018;17(3):330-40. <https://doi.org/10.1002/wps.20579>
- Demyttenaere K, Detraux J, Racagni G, Vansteelandt K. Medication-induced akathisia with newly approved antipsychotics in patients with a severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2019;33(6):549-66. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00625-3>
- Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced movement disorders. *Neurol Clin.* 2015;33(1):153-74. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.011>
- Damásio J, Carvalho S. Doenças do movimento induzidas por fármacos. *Acta Med Port [Internet]*. 2011 [cited 2022 Aug 5];24:915-22. Available from: <https://bit.ly/3bzKny9>
- Almeida JL, Zuppo IF, Castel S, Reis EA, Oliveira HN, Ruas CM. Health-related quality of life in patients treated with atypical antipsychotics. *Braz J Psychiatr.* 2020;42(6):599-607. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0739>
- Hopia H, Latvala E, Liimatainen L. Reviewing the methodology of an integrative review. *Scand J Caring Sci.* 2016;30(4):662-9. <https://doi.org/10.1111/scs.12327>
- Whittemore R, Knaf K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005;52(5):546-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
- Cashin AG, McAuley JH. Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *J Physiother.* 2020;66(1):59. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2019.08.005>
- Glazer WM, Hafez H. A comparison of masking effects of haloperidol versus molindone in tardive dyskinesia. *Schizophr Res.* 1990;3(5-6):315-20. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(90\)90016-Z](https://doi.org/10.1016/0920-9964(90)90016-Z)
- Hong CJ, Chen JY, Chiu HJ, Sim CB. A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12(3):123-30. <https://doi.org/10.1097/00004850-199705000-00001>
- Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(2):140-7. <https://doi.org/10.1097/00004583-200202000-00007>
- Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23(4):393-400. <https://doi.org/10.1002/gps.1892>
- Curson DA, Barnes TR, Bamber RW, Platt SD, Hirsch SR, Duffy JC. Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic out-patients: the seven year follow-up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial. II. The incidence of compliance problems, side-effects, neurotic symptoms and depression. *Br J Psychiatry.* 1985;146:469-74. <https://doi.org/10.1192/bjpp.146.5.469>
- Marazziti D, Baroni S, Picchetti M, Piccinini A, Carlini M, Vatteroni E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic drugs: effect of sex. *CNS Spectr.* 2013;18(3):118-27. <https://doi.org/10.1017/S1092852912001010>
- Moyer AM, Matey ET, Miller VM. Individualized medicine: Sex, hormones, genetics, and adverse drug reactions. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00541. <https://doi.org/10.1002/prp2.541>
- Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(3):143-57. <https://doi.org/10.2165/00003088-200948030-00001>
- Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci.* 2015;9:37. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00037>
- Cersosimo MG, Benarroch EE. Estrogen actions in the nervous system: Complexity and clinical implications. *Neurology.* 2015;85(3):263-73. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001776>
- González-Rodríguez A, Seeman MV. Pharmacotherapy for schizophrenia in postmenopausal women. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(8):809-21. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1465563>
- Riecher-Rössler A. Sex and gender differences in mental disorders. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(1):8-9. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30348-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30348-0)
- Castle DJ. Women and schizophrenia: An epidemiological perspective. In: Castle DJ, McGrath J, Kulkarni J. *Women and schizophrenia*. American Psychological Association: Cambridge University Press; 2000. pp.19-33.
- Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* 2004;161(8):1324-33. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1324>
- Chokhwalwa K, Stevens L. Antipsychotic Medications. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação nacional de medicamentos essenciais* [Internet]. MS; Brasília, DF: 2022 [cited 2022 Aug 5]. Available from: <https://bit.ly/3Su1X7c>
- Maayan N, Quraishi SN, David A, et al. Fluphenazine decanoate (depot) and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD000307.

- <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000307.pub2>
36. Bagnall A, Fenton M, Kleijnen J, Lewis R. Molindone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002083. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002083.pub2>
37. Masuda T, Misawa F, Takase M, Kane JM, Correll CU. Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(10):1052-62. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1702>
38. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005237. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005237.pub2>
39. Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, Suttajit S, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD007815. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007815.pub2>
40. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology [Internet]. Rev. 1976. The Open Library. Rockville, Md: U.S. Dept of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976. Available from: <https://bit.ly/3P5jwrx>
41. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1970;212:11-19. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x>
42. Chouinard P, Ross-Chouinard A, Lawrence A, Barry J. The Extrapyramidal Symptom Rating Scale. *Canad J Neurol Sci.* 1980 [cied 2022 Aug 5];7(3):233. Available from: <https://bit.ly/3JwHRp3>
43. Webster DD. Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Mod Treat.* 1968;5(2):257-82. PMID:5655944
44. Bryan EJ, Purcell MA, Kumar A. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD005474. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005474.pub2>
45. BCE Vasconcelos. O cegamento na pesquisa científica. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac [Internet].* 2016 [cied 2022 Aug 5];16(1):5. Available from: <https://bit.ly/3zYcAbl>

Conflitos de interesse: Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

Contribuição individual dos autores:

Concepção e desenho do estudo: DCS, GM

Interpretação dos dados: DCS

Coleta de dados: MEAM, DCS

Redação do manuscrito: MEAM, DCS

Revisão crítica do texto: MEAM, DCS, NND

Aprovação final do manuscrito*: MEAM, DCS, GM, NND

Análise estatística: Não se aplica

Responsabilidade geral pelo estudo: DCS

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

Informações sobre financiamento: não se aplica.