

Obrigada por ver esta apresentação

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é  
propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria no  
contexto do 18º Congresso Nacional de Pediatria, para seu uso  
pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2017 pelo autor



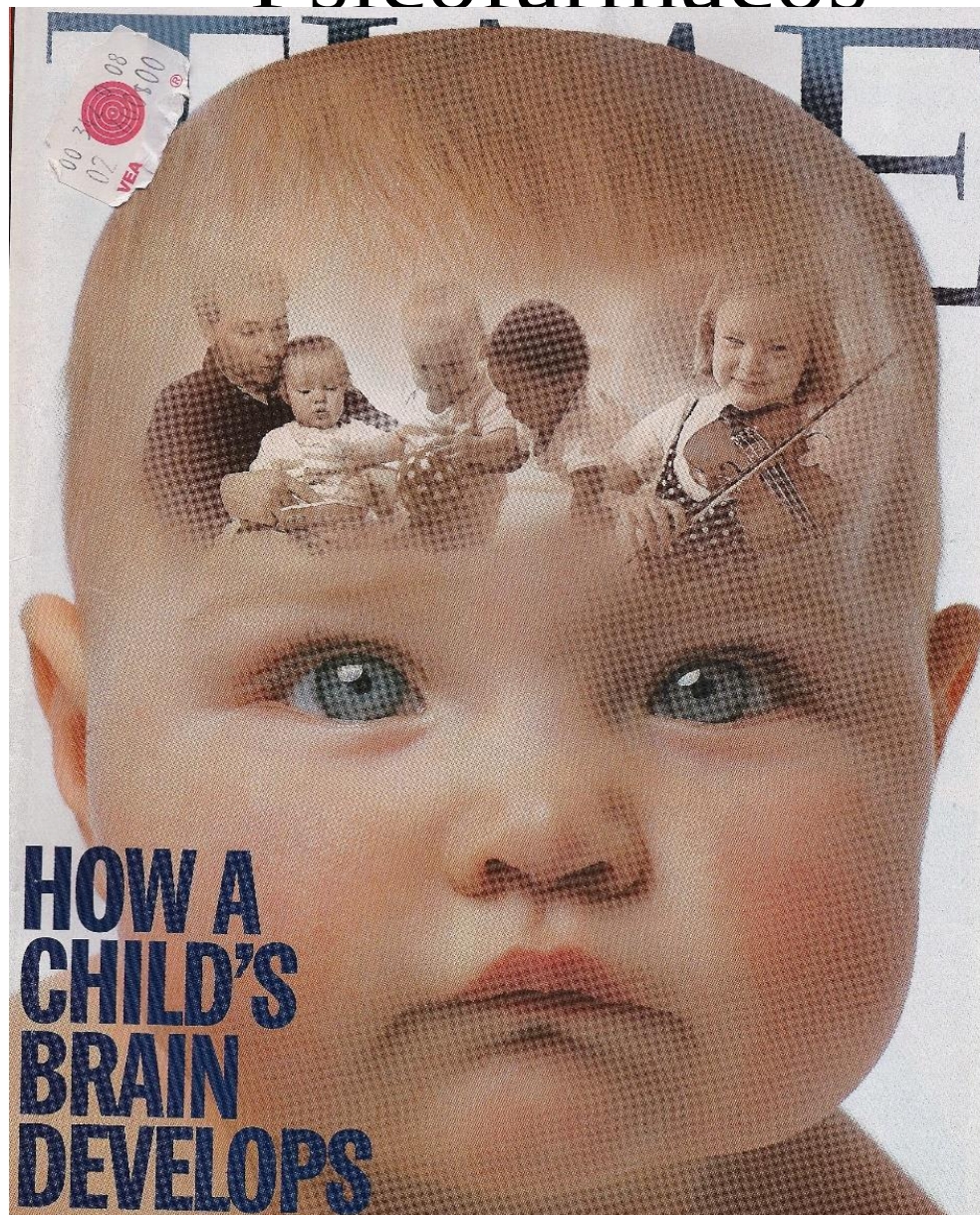
# XVIII Congresso de Pediatria

## Psicofármacos em Pediatria do Neurodesenvolvimento

Maria do Carmo Vale



# Psicofármacos



**HOW A  
CHILD'S  
BRAIN  
DEVELOPS**

Congresso de Pediatria,  
Porto, 27 de Outubro de 2017

Maria do Carmo Vale



# Psicofármacos

## SUMÁRIO

- Introdução e definição
- Farmacocinética e Farmacodinâmica
- Eficácia e eficiência
- Farmacogenética, Farmacogenómica e Segurança
- Antipsicóticos de 1ª geração
- Antipsicóticos de 2ª geração
- Antipsicóticos atípicos ou de 3ª geração
- Estimulantes
- Quando utilizar



# Psicofármacos

## Definição

Psicofarmacologia é o estudo de fármacos que, administrados ao ser humano, influenciam ou modificam o seu funcionamento psicológico. Controlam os sintomas e ou restauram total ou parcialmente a funcionalidade dos processos mentais afetivos e comportamentais inerentes à saúde mental, sempre que a intervenção não farmacológica é insuficiente durante o processo terapêutico e inclusivo.

*Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. In Rey JM (ed), IACAPAP, 2012*



# Psicofármacos

## Farmacocinética

Refere-se à velocidade de absorção, distribuição, metabolização e excreção da droga, dependentes da maturação e idade da criança e adolescente e que determina as doses e frequência de administração adequados.



# Psicofármacos

## Ontogenia e reações adversas

- Funções biológicas, desde o pH e esvaziamento gástrico (que afetam a absorção destes fármacos), às alterações das proteínas plasmáticas verificadas ao longo do continuum de vida, (que afetam a distribuição das drogas)
- Maturação dos sistemas metabólicos hepáticos
- A velocidade de filtração glomerular e mecanismos de eliminação renal

Condicionam a absorção, biotransformação e eliminação das drogas.



# Psicofármacos

Os dois enzimas CYP450 mais importantes em pediatria são o CYP3A4 e o CYP2D6, que estão envolvidos no metabolismo da maior parte dos psicofármacos.

**CYP3A4** metaboliza a sertralina, aripiprazole, alprazolam e pimizide e é inibido pela fluoxetina: a administração concomitante de fluoxetina e pimizide pode condicionar níveis elevados de pimizide com a consequente toxicidade e prolongamento do intervalo QTc. Outro risco adicional é que medicações como a carbamazepina e o fenobarbital podem induzir a atividade do 3A4, potenciando a sua capacidade metabólica condicionando níveis terapêuticos mais baixos ou mesmo subterapêuticos.

O **CYP2D6** metaboliza a fluoxetina, metilfenidato, atomoxetina, risperidona, olanzepina e haloperidol, mas têm sido identificados polimorfismos deste enzima.

*Russo R, Capasso M, Paolucci P. pediatric pharmacogenetic and pharmacogenomic studies. The current state and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67:Suppl 1: S17-S279.*



# Psicofármacos

## **CYP450:**

**CYP3A4 e o CYP2D6 - conhecendo a variabilidade da atividade destes enzimas, poderemos saber se estamos perante uma criança com :**

- **atividade normal (metabolizadores normais, necessitam de doses moderadas)**
- **reduzida atividade enzimática (metabolizadores lentos, necessitarão de doses inferiores ou de administração mais espaçada das doses)**
- **atividade aumentada (metabolizadores rápidos, que necessitarão de doses maiores ou administradas com intervalos de tempo mais curtos)**

**Consoante o nível de atividade enzimática - possível prevenir acontecimentos adversos relacionados com metabolismo anómalo (obesidade, síndrome hipermetabólico, sintomatologia extrapiramidal, síndrome maligno dos neurolépticos, hiperprolactinémia).**



# Psicofármacos

## Polimorfismos do CYP2D6:

- **metabolizadores rápidos** – concentrações ↓ plasmáticas e tissulares: 1% na Finlândia e Dinamarca, ***10% em Portugal*** e na Grécia e 29% na Etiópia;
- **metabolizadores lentos** - concentrações plasmáticas e tissulares ↑: 7-10% dos caucasianos, 1-8% dos africanos, e 1-3% dos asiáticos -  muito importante no metabolismo do metilfenidato e atomoxetina.

Exº: vida média da atomoxetina é cerca de cinco horas em crianças ou adultos metabolizadores normais ou rápidos e cerca de 22h em metabolizadores lentos.

*Russo R, Capasso M, Paolucci P. pediatric pharmacogenetic and pharmacogenomic studies. The current state and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67:Suppl 1: S17-S279.*



# Psicofármacos

## Farmacodinâmica

Estuda os mecanismos fisiopatológicos através dos quais a droga atua biológica e funcionalmente, sobretudo a nível do SNC.

A maior parte atua através de proteínas - neurotransmissores: dopamina, a serotonina e a norepinefrina, cujos recetores se modificam em número e distribuição ao longo do desenvolvimento humano.

A densidade dos recetores é máxima nos anos pré-escolares e declina lentamente até à adolescência, idade em que atinge a densidade sobreponível à do adulto. Este facto explica a menor tolerância e eficácia do metilfenidato em crianças dos três aos cinco anos, comparativamente a crianças mais velhas.



# Psicofármacos

## Farmacodinâmica

De uma forma genérica, 90% dos psicofármacos atuam a nível das estruturas sinápticas, 60% a nível dos neurotransmissores, por substituição, potenciação ou inibição e 30% atuam neutralizando os neurotransmissores após a sua libertação;  
Uma reduzida percentagem, decorre de mecanismos complexos como a reutilização dos neurotransmissores.



# Psicofármacos

Neurotransmissores: compostos bioquímicos, provenientes de precursores proteicos, responsáveis pela comunicação intercelular (neurónios) do sistema nervoso central (SNC). Situam-se a nível das terminações sinápticas destas células, são libertadas a este nível, atravessam a fenda sináptica e vão ligar-se aos receptores pós-sinápticos do neurónio seguinte, acompanhando iões que transmitem o impulso nervoso. A resposta obtida a este estímulo depende das características do neurotransmissor e recetor e podem ser excitatórias ou inibitórias.



# Psicofármacos

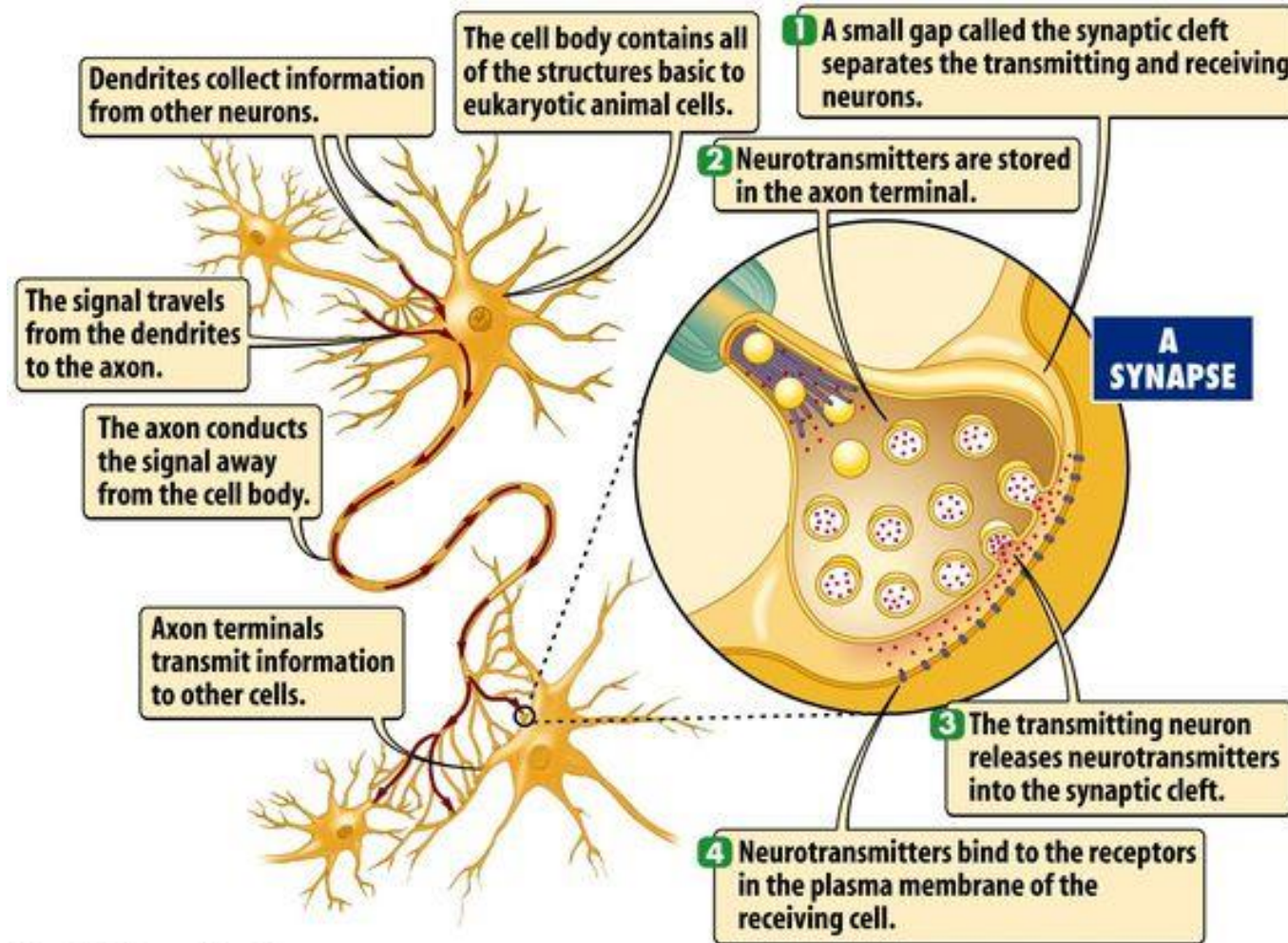
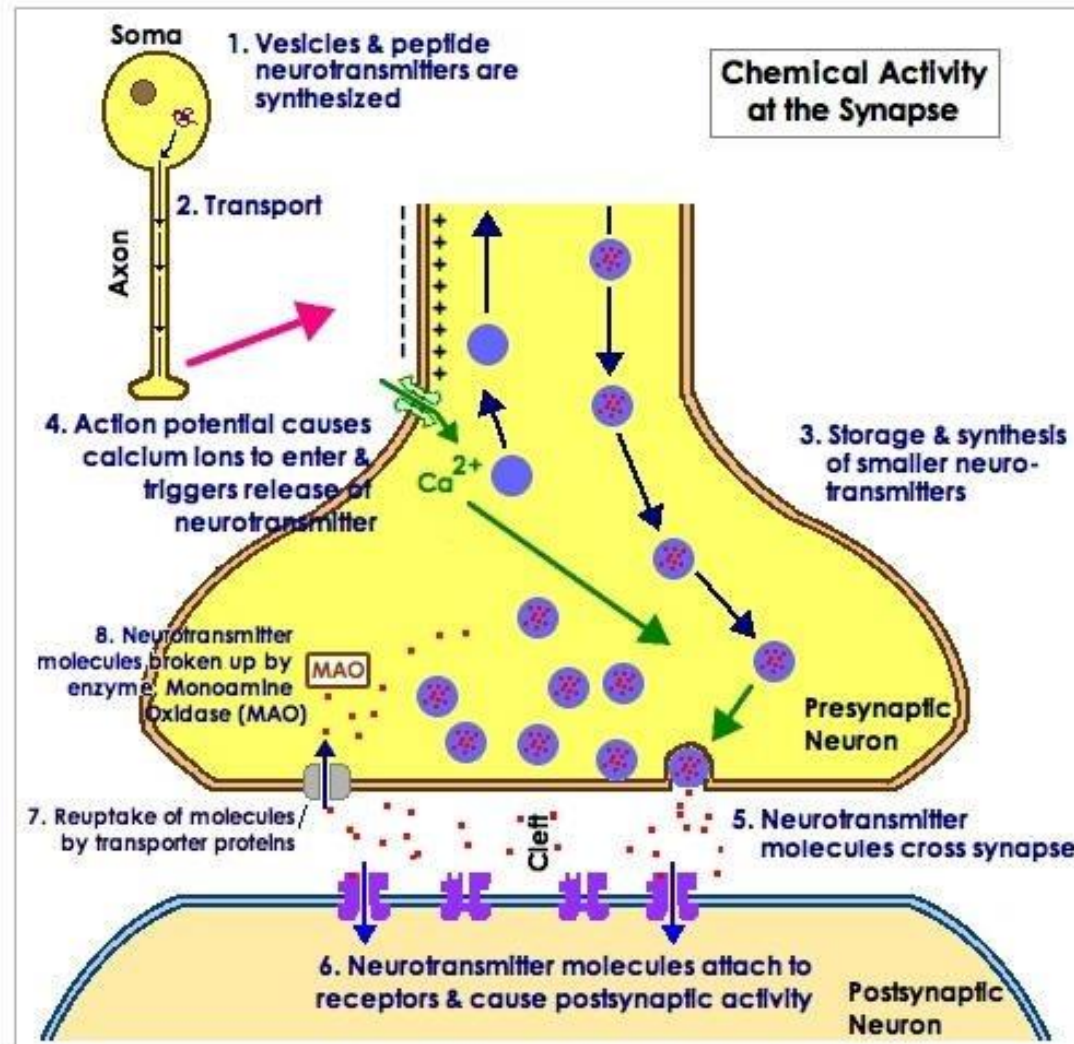


Figure 25-1a Discover Biology 3/e  
© 2006 W. W. Norton & Company, Inc.



# Psicofármacos



Neurotic Physiology  
<http://scicurinus.scientopia.org/2010/08/23/back-to-basics-1-neurotransmission>



# Psicofármacos

## Farmacodinâmica

Em síntese, os neurotransmissores são mensageiros químicos que **transportam, aumentam ou inibem e modulam informação** entre neurónios.



# Psicofármacos

## Farmacodinâmica

- **Agonistas** as drogas que substituem ou intensificam os efeitos dos neurotransmissores num determinado recetor.
- **Agonistas parciais** atuam a nível dos recetores, ativando-os mas produzindo uma resposta menos intensa dos neurotransmissores.  
baixas concentrações dos neurotransmissores a droga agonista parcial atua como agonista;  
em elevadas concentrações atua como antagonista.



# Psicofármacos

## Farmacodinâmica

**Antagonistas** bloqueio de um determinado neurotransmissor, ao competir com este para o mesmo recetor, anulando o seu efeito.

As drogas que atuam a nível da **reutilização dos neurotransmissores** ligam-se a proteínas da membrana celular que utiliza a sua energia para capturar os neurotransmissores libertados, incorporando-os novamente na célula para futura libertação.



# Psicofármacos

## Farmacodinâmica

Desta forma, os psicofármacos facilitam, impedem ou anulam a informação inter-neuronal através de acoplamento eletroquímico ou transmissão sináptica dos neurotransmissores, alterando o processo de transferência de informação.



# Psicofármacos

## Eficácia

Terapêutica farmacológica é benéfica em determinadas condições experimentais.

## Eficiência

Efeito terapêutico benéfico na prática clínica em doentes em condições naturais de vida, não experimentais.

Um tratamento pode ser eficiente no controle dos sintomas (melhoria), eliminação das principais manifestações da perturbação (remissão a curto prazo e recuperação a longo prazo), restauração da funcionalidade (recuperação funcional), ou redução do risco de recaída ou recorrência dos sintomas.



# Psicofármacos

## Farmacogenética/Farmacogenómica

### **Estudo do papel do genoma na resposta às drogas:**

Correlaciona a expressão génica ou polimorfismos dos nucleótidos com a resposta às drogas, visa a otimização terapêutica, máxima eficiência com efeitos adversos mínimos, baseada no genótipo dos doentes.

Sem a informação decorrente do estudo genético molecular somente 60 a 70% das crianças apresentarão benefícios do tratamento psicofarmacológico a longo prazo. Também nesta área, escasseiam os estudos em grupos etários pediátricos.



# Psicofármacos

## Hiperatividade e Défice de Atenção

Metilfenidato atua no sistema de catecolaminas, recetores de dopamina (DRD4 e DRD5), transportador de serotonina (5-HTT) e a proteína associada ao sinaptosoma (SNAP-25).

Gene associado: DAT1 – transportador de dopamina

Outros genes de potencial interesse incluem o catecol-O-metiltransferase (COMT) e o recetor  $\alpha 2$  (ADRA2A e ADRA1A)



# Psicofármacos

## Perturbação do Espectro do autismo

**Principais mutações identificadas no autismo envolvem genes das sinapses:**

**NLGN3, NLGN4X, SHANK3.**

**A deteção de variações do número de cópias (CNVs), confirmam a importância da função sináptica no autismo.**

**FOXP1**

**COMMD1**

**CACNA2D4**

**SHANK2, SynGAP, DLGAP2, PTCHD1**

**PARK2, UBE3A, RFWD2, FBXO40 , NLGN1 CNTN4, 15q11, 22q11, NRXN1**

**CNTNAP2, NRXN1,**

**PCDH9, BZRAP1, MDGA2, RAI1, TSC2, NLGN1**

**PCDH10, CNTN3, NLGN4, DLGAP2, SHANK3,**

**CGH array: deleções de novo - 15q11, 22q11, 16p11, 22q11,15q11-q13 16p11**

**PTCHD1 Maternal transmission (X chromosome)**

**NRXN1**



# Psicofármacos

## Psicofármacos em Pediatria - cuidados a ter:

- Avaliação clínica hemodinâmica, estaturó-ponderal e laboratorial (função hepática e renal);
- Diagnóstico ao qual se destina a medicação; fundamentar a utilização “off label”;
- Identificar sintomas e funções a controlar;
- Informar adequadamente os pais e criança medicação/alternativa terapêuticas;
  - Riscos, benefícios e segurança;
- Iniciar monoterapia em baixas doses e aumentar lentamente até atingir o efeito clínico desejável - se melhorar otimizar dose visando remissão dos sintomas e melhoria funcional;
- Monitorizar efeito terapêutico, efeitos colaterais e se necessário determinar níveis plasmáticos para ajustamento de dose e estabelecer dose de manutenção;
- Periodicamente considerar necessidade de manutenção/descontinuação terapêutica.



# Psicofármacos

**Anti-psicóticos de 1ª geração: Bloq. Receptores D<sub>2</sub> – clorpromazina, carbamazepina, haloperidol**

| INDICAÇÕES                                                                                          | CONTRA-INDICAÇÕES                                                                                                       | EFEITOS                                                                                                                                                                                                    | RISCOS                                                                                                                                      | INTERACÇÕES                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Psicoses<br>Esquizofrenia<br>Agressividade<br>Agitação<br>Tics<br>S.G. Tourette<br>Vômitos cíclicos | Hipersensibilidad<br>Depressão do SNC<br>Hist. de S.<br>Maligno dos Neurolépticos<br>Epilepsia<br>Discrasia hemorrágica | Ef. anti-colinérgicos, sedação, hipotensão ortostat.<br>(+ clorpromazina)<br>Sint. extra-piramidais<br>(+haloperidol)<br><input type="checkbox"/> peso<br>fotossensibilidade (+ sedativos)<br>Ginecomastia | Disquinésia<br>Síndrome Maligno do Neurolépticos (SMN)<br><input type="checkbox"/> limiar epiléptico<br>-<br>Prolongamento de QT (pimozide) | Depressão do SNC<br>Ef. anti-colinérgicos (+ sedativos)<br>Bloqueadores alfa-adrenérgicos<br>Tabaco - <input type="checkbox"/> níveis plasmáticos da maioria dos anti-psicóticos |



# Psicofármacos

## Anti-psicóticos de 2ª geração - Bloq. Receptores dopamina e 5-HT- Risperidona

| INDICAÇÕES                                                                                      | CONTRA-INDICAÇÕES                                                                                                       | EFEITOS SECUNDÁRIOS                                                                                                               | RISCOS                                                                                                          | INTERACÇÕES                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perturbações globais do neurodesenvolvimento<br>Problemas comportamentais associados ao autismo | Hipersensibilidade e<br>Depressão do SNC<br>Hist. de S. Maligno dos Neurolépticos<br>Epilepsia<br>Discrasia hemorrágica | sedação, □ peso e apetite,<br>Alt metabolismo hepático e renal<br>Sind hipermetabólico<br>□ prolactina e ginecomastia, obstipação | Disquinésia<br>Síndrome Maligno do Neurolépticos (SMN)<br>□ limiar epiléptico<br>Prolongamento de QT (pimozide) | Depressão do SNC<br><br>alcool, tranquilizantes, analgésicos<br>narcóticos, anti-histamínicos e antidepressivos |



# Psicofármacos

**Anti-Psicótico de 3ª geração - agonista parcial dos receptores D2 e 5-HT1A e antagonista dos receptores 5-HT2A - Aripiprazole**

| INDICAÇÕES                                                                                                                                                              | CONTRA-INDICAÇÕES                                                                                                               | EFEITOS SECUNDÁRIOS                           | RISCOS                                                                                                                                                                                                                               | INTERACÇÕES                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2ª linha terapêutica para a esquizofrenia (13-17 anos), perturbação bipolar (6-17 anos), problemas comportamentais associados ao autismo (6-17 anos), tics (7-19 anos), | Gravidez<br>hipersensibilidade ao aripiprazol ou qualquer um dos seus excipientes.<br>Reações<br>prurido/urticária a anafilaxia | Sedação<br>Cefaleias<br>Náuseas<br>Hipotensão | Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)<br>disquinésia tardia, acatisia, risco < comparativamente risperidona<br>↑ponderal/obesidade, intolerânc. glucose ou alteração metabolismo lipídico redução prolactina: leuc, neut, granulocitop | Alcool, ketoconazol<br>Quinidina, carbamazepina<br>Famotidina (antagonista - H2)<br>Ef. anti-colinérgicos (+ sedativos) |



# Psicofármacos

## **Estimulantes - Bloq. libertação e recaptção pré-sináptica da dopamina e noradrenalina - Metilfenidato e Atomoxetina (não estimulante)**

| INDICAÇÕES                                                                                                                                  | CONTRA-INDICAÇÕES                                                                                                                              | EFEITOS SECUNDÁRIOS                                                                                                                                                                                                                                                | RISCOS                                                                                                                                                  | INTERACÇÕES                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PHDA em crianças de idade superior aos seis anos, narcolépsia, -síndrome de dificuldade de atenção, concentração e impulsividade no autismo | hipersensibilid. ansiedade, tensão, agitação, hipertiroidismo arritmia história familiar de tiques ou síndrome de Tourette. Grav/ aleitamento. | ↓ apetite, perda de peso (tomar após refeição, reforço calórico ao fim do dia), insónia, disforia, estereotipias, irritabilidade, efeito “rebound” ao fim do dia (preferência a fármacos de acção longa), possível ↓ velocidade crescimento (trat. Longos), tiques | ↓ crescimento (raramente significativa) agravamento de tiques ou S. de La Tourette, taquicárdia hipertensão, psicose /mania (raramente), automutilação. | Resultados falso-positivos de testes laboratoriais para anfetaminas, particularmente com testes de imunoensaios por triagem. |



# Psicofármacos

## Segurança

Agentes antidopaminérgicos (clorpromazina, CBZ, haldol - disquinésia; Antipsicóticos de segunda geração (risperidona) - disquinésia e síndrome hipermetabólico a longo prazo.

Estimulantes – (metilfenidato) reduz o apetite a curto prazo, não representa risco acrescido de morte súbita ou outras repercussões a nível cardio-vascular como a HTA; dados contraditórios no que se refere à repercussão, a longo prazo, a nível da relação dose/desenvolvimento estatura-ponderal e a nível dos mecanismos fisiológicos subjacentes ao desenvolvimento estatura.



# Psicofármacos

## Segurança

Especialmente importante no referente aos grupos etários pediátricos, atendendo à sua sobrevida, comparativamente ao adulto. A maior preocupação é a das repercussões a longo prazo da interferência farmacológica nos neurotransmissores de um SNC em acelerado neurodesenvolvimento, sobretudo abaixo dos seis anos de idade.

*Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. In Rey JM (ed), IACAPAP, 2012*



# Psicofármacos

Obrigada pela vossa atenção!



# Psicofármacos

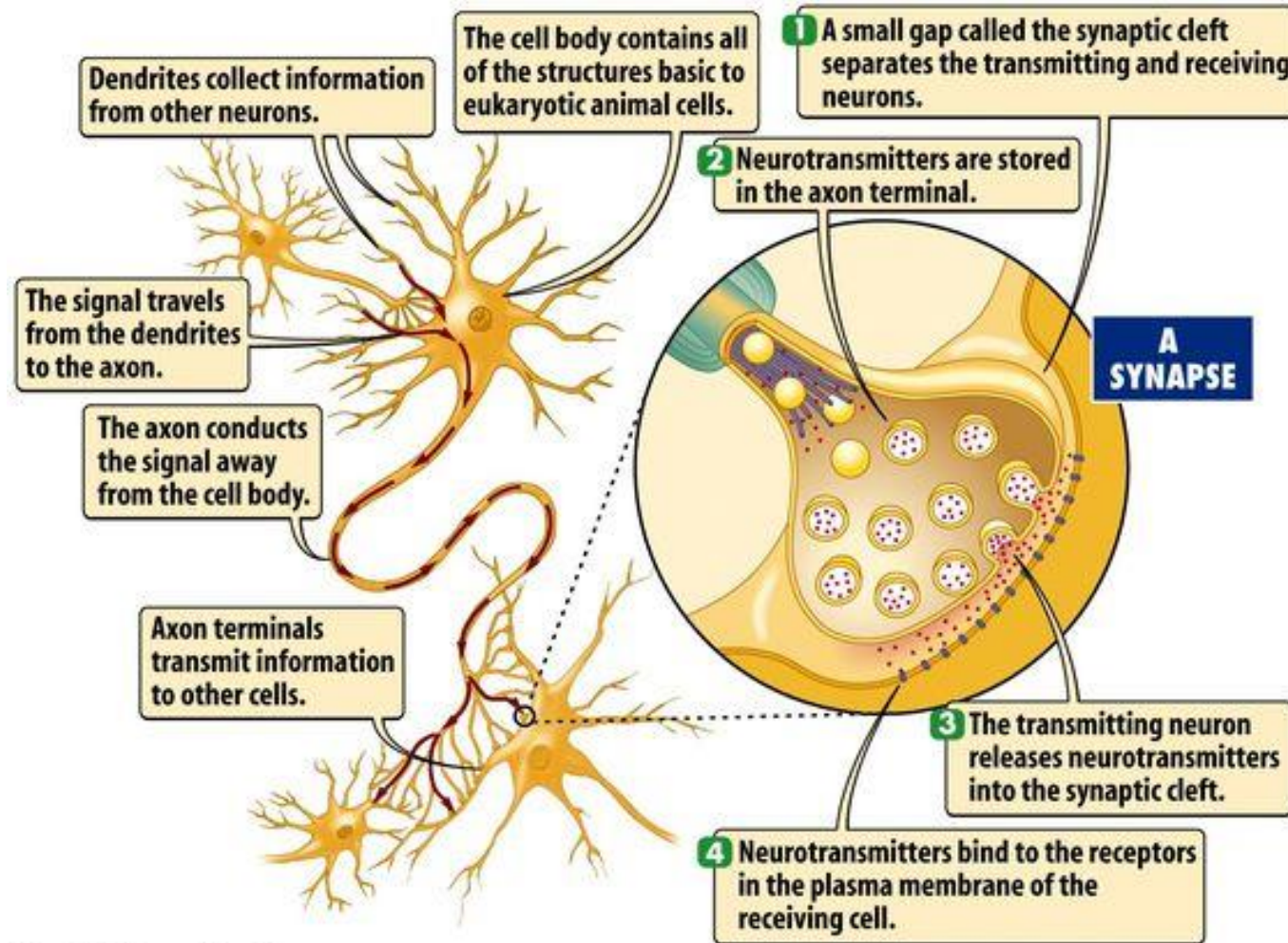
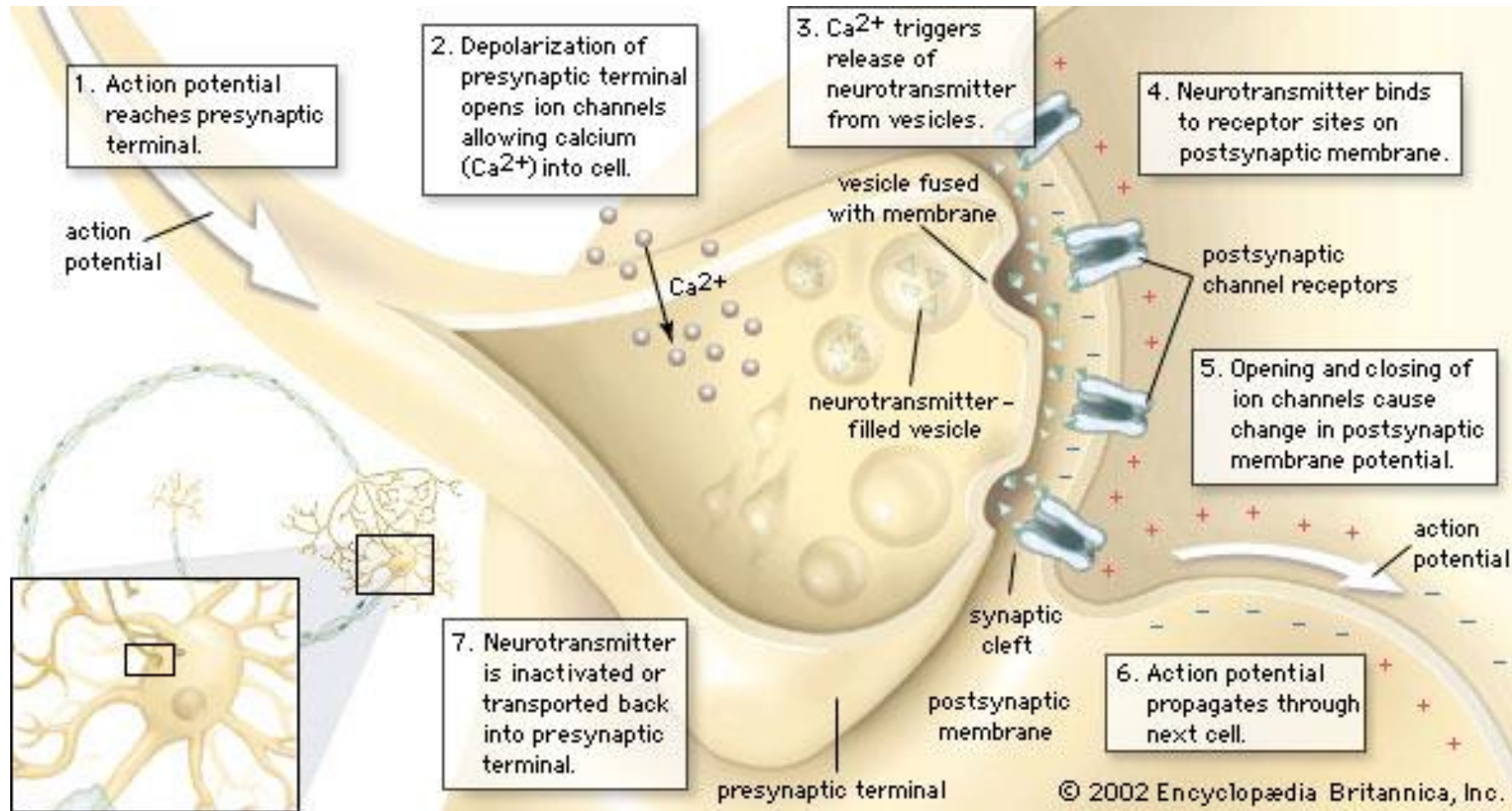


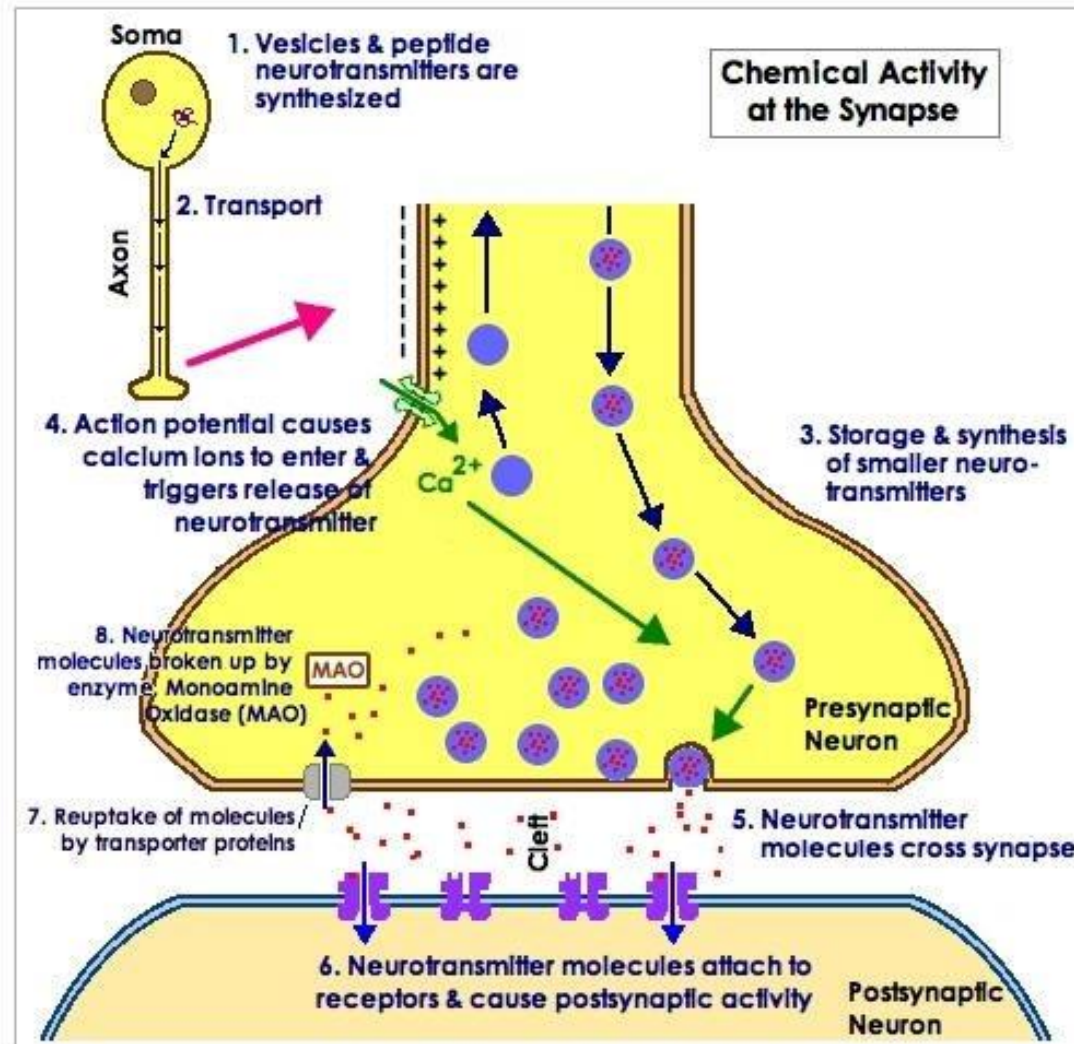
Figure 25-1a Discover Biology 3/e  
© 2006 W. W. Norton & Company, Inc.



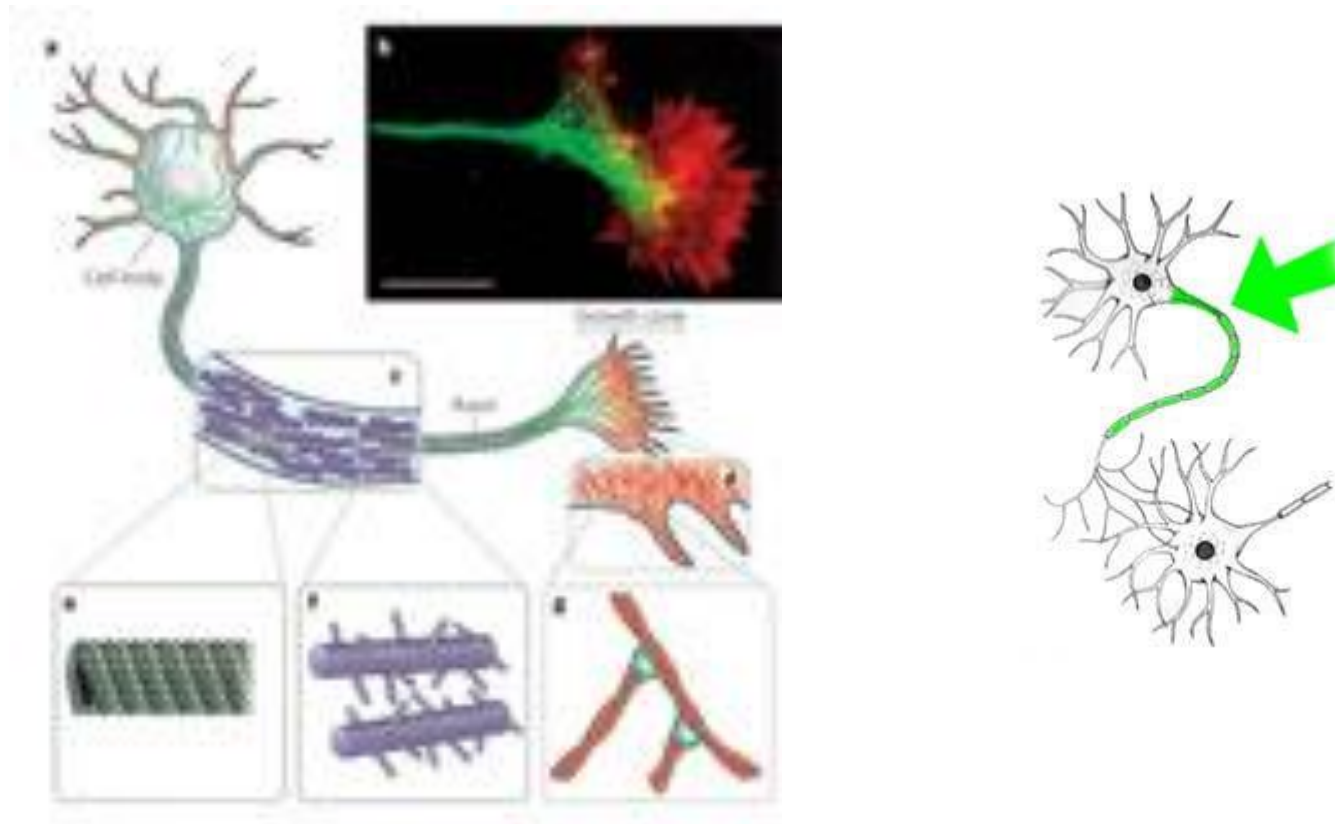
# Psicofármacos



# Psicofármacos



# Psicofármacos



*Nature* **463**, 485-492 (28 January 2010) | doi:10.1038/nature08908; Published online 27 January 2010



# Psicofármacos

## Ontogenia e reações adversas

A repercussão do desenvolvimento e maturação dos sistemas metabólicos enzimáticos hepáticos e mecanismos de eliminação renal de processamento aplicam-se a uma larga pletora de funções biológicas, desde o pH e esvaziamento gástrico (que afetam a absorção dos diferentes compostos), às alterações das proteínas plasmáticas verificadas ao longo do continuum de vida, (que afetam a distribuição das drogas), até à velocidade de filtração glomerular, condicionando a absorção, biotransformação e eliminação das drogas.

*Becker ML, Leeder JS. Identifying genomic and developmental causes of adverse drug reactions in children. Pharmacogenomics. 2010;1591-1602.*



# Psicofármacos

## Ontogenia e reações adversas

A predisposição a reações adversas dependente da idade, decorre da expressão da droga nos órgãos alvo, incluindo os transportadores, canais de iões, recetores e vias de transferência de estímulo. A atividade de muitos enzimas envolvidos na biotransformação de drogas estão ausentes ou muito diminuídas, condicionando aumento da vulnerabilidade e toxicidade dependente da concentração (cloranfenicol, morfina – metabolizados pelo UGT2B7 - CYP2B7)

*Becker ML, Leeder JS. Identifying genomic and developmental causes of adverse drug reactions in children. Pharmacogenomics. 2010:1591-1602*



# Psicofármacos



# Psicofármacos



# Psicofármacos









# Three Kinds of Neurons

◉ There are of course many kinds of neuron cells, but just three basic functions (and only two forms, really, at least for present purposes)

- Sensory (unipolar and bipolar) neurons
- Processing or decision-making (multipolar) neurons
- Motor (multipolar) neurons

◉ The decision-making and (to a lesser extent) motor neurons are where the actions of the drugs we're talking about produce their effects



# Three Kinds of Neurons

◉ There are of course many kinds of neuron cells, but just three basic functions (and only two forms, really, at least for present purposes)

- Sensory (unipolar and bipolar) neurons
- Processing or decision-making (multipolar) neurons
- Motor (multipolar) neurons

◉ The decision-making and (to a lesser extent) motor neurons are where the actions of the drugs we're talking about produce their effects



# Three Kinds of Neurons

◉ There are of course many kinds of neuron cells, but just three basic functions (and only two forms, really, at least for present purposes)

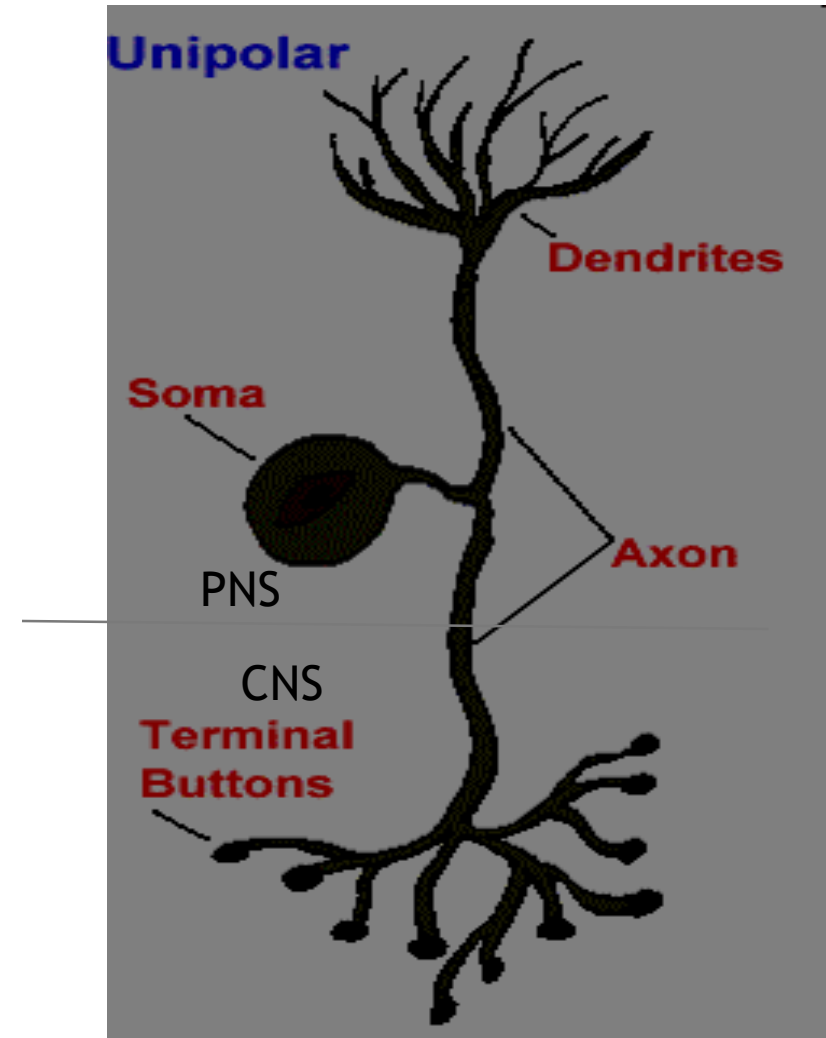
- Sensory (unipolar and bipolar) neurons
- Processing or decision-making (multipolar) neurons
- Motor (multipolar) neurons

◉ The decision-making and (to a lesser extent) motor neurons are where the actions of the drugs we're talking about produce their effects



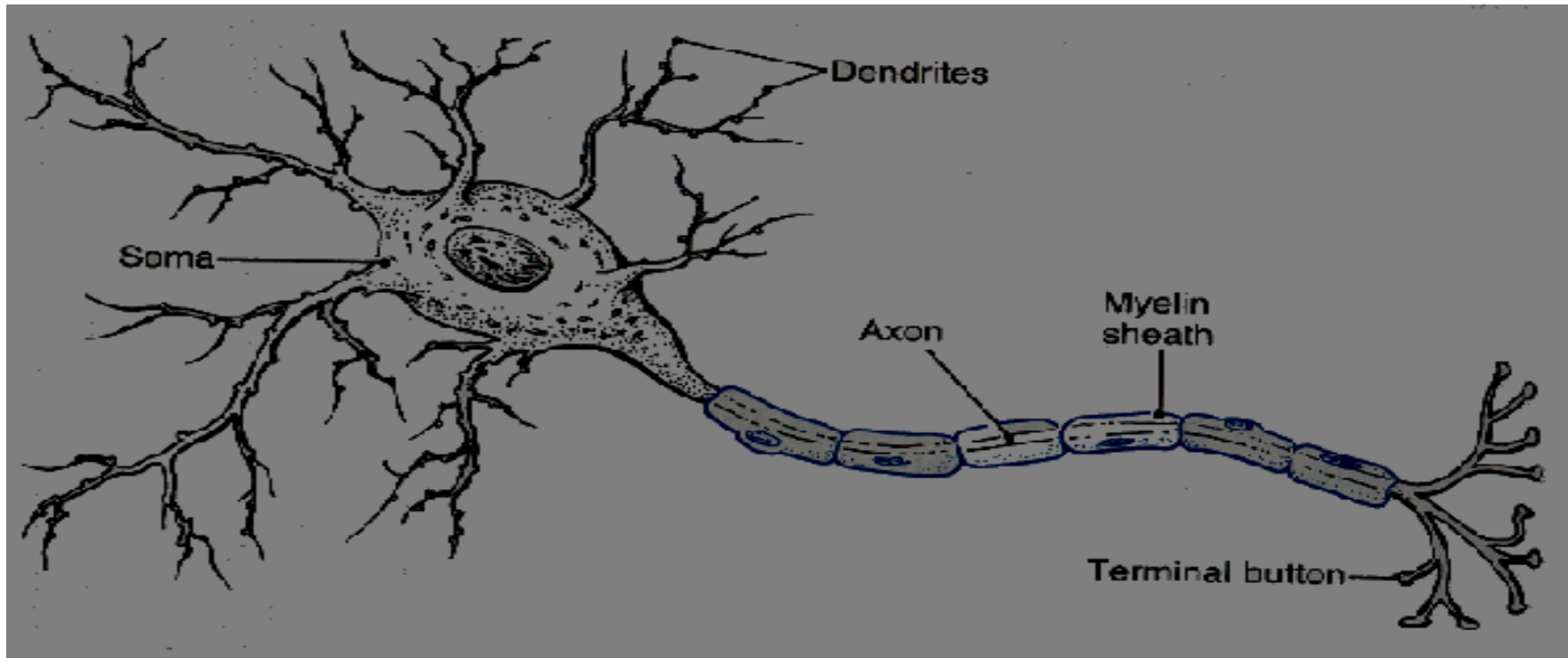
# Sensory neurons...

◉ Transduce energies from outside the body, or from within the body but outside the nervous system, into a bioelectric code, which they send to the central nervous system (brain & spinal cord).



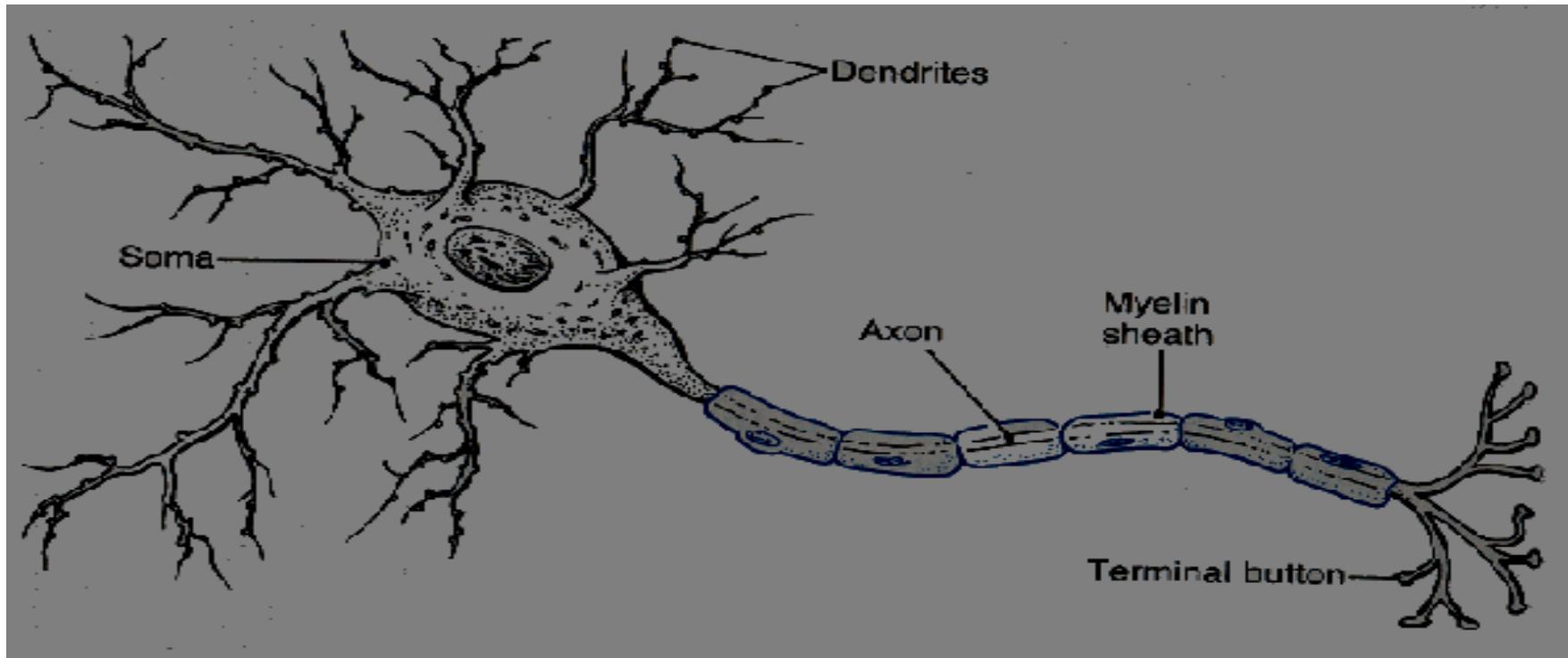
# Multipolar Neurons...

- Are in the brain and spinal cord, collecting information from sensory and other neurons with their “dendritic trees,” up to a thousand bits at a time.



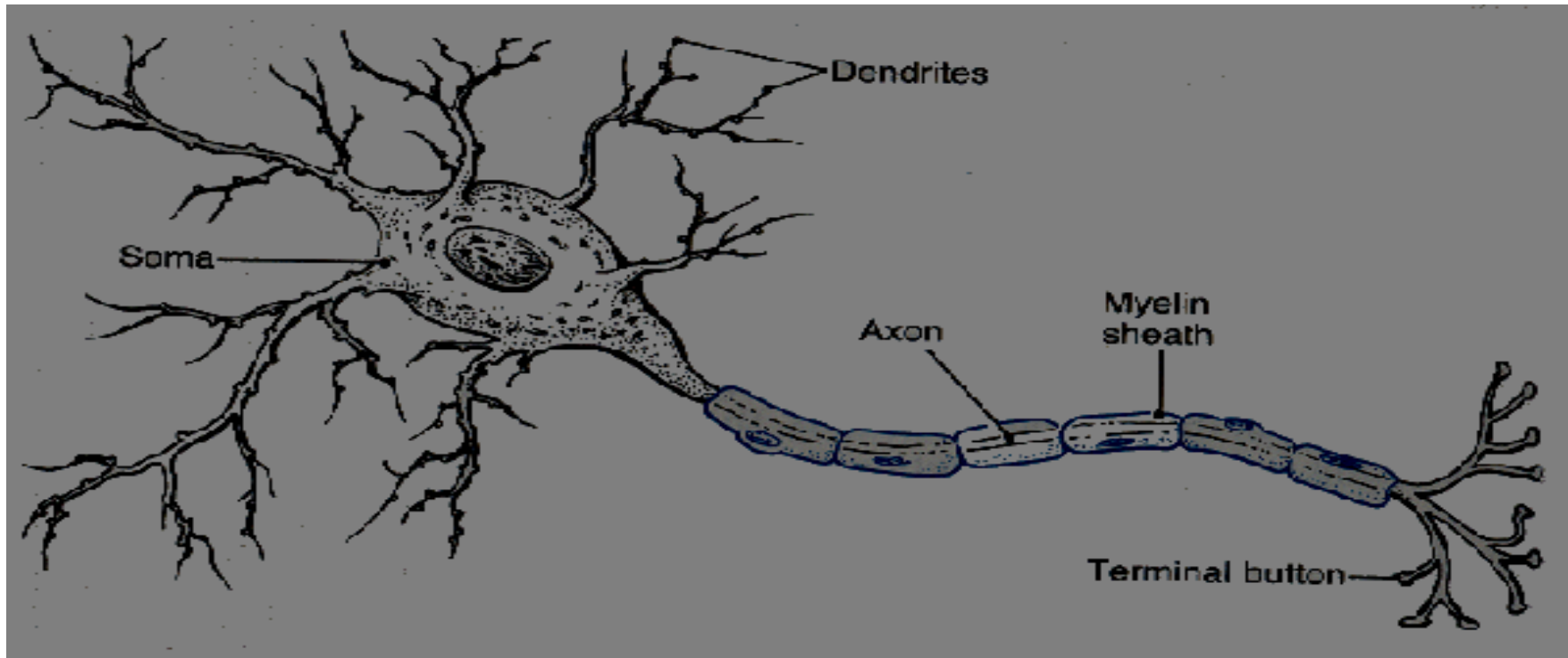
# Multipolar Neurons...

- Are in the brain and spinal cord, collecting information from sensory and other neurons with their “dendritic trees,” up to a thousand bits at a time.



# Multipolar Neurons...

- Are in the brain and spinal cord, collecting information from sensory and other neurons with their “dendritic trees,” up to a thousand bits at a time.

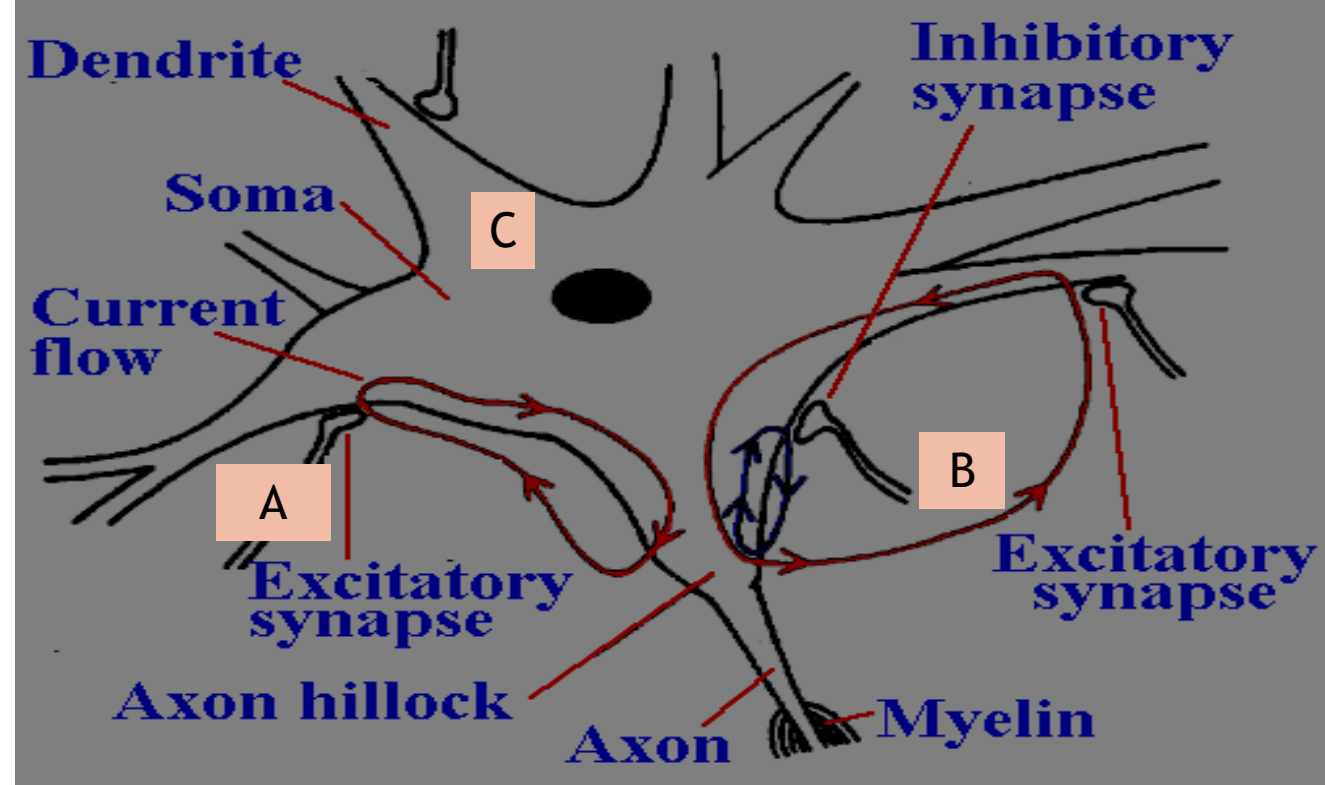


Novel text copyright S. E. Ball & L.H. Ball, All



# A Ballad of Just 3 Neurons

● Neuron C receives excitatory information from Neuron A, and inhibitory information from neuron B. In effect, neuron C weighs the relative strengths of A's saying "Go ahead & fire," & B's saying, "Inhibit that, dude!" and "decides" at the axon hillock whether to fire, and if so, how fast.



Now, imagine that same neuron receiving a cascade over space & time of excitatory & inhibitory messages, summing them all, and "deciding" to fire or not. Short-term neural decision making is just a bunch of simple messages added up!



# Psicofármacos



# Psicofármacos

