

ESTUDO DO SAR/REA DAS MOLÉCULAS DE FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

Paulo Vitor Henriques Pinheiro¹, Alex Sandro Rodrigues Baiense¹, Fabiana Souza Pugliese^{1, 2}, Paula Alessandra de Souza Mantilla Giehl¹, Michel Santos Silva^{1, 2},
Leonardo Guimarães de Andrade^{1, 2}.

1. Universidade Iguaçu – UNIG, Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Brasil.

2- Universidade Veiga de Almeida – UVA, Rio de Janeiro, Brasil.

Autor Correspondente

Leonardo Guimarães de Andrade

E- mail: leonardo.gui@hotmail.com

RESUMO

O presente artigo descreve a relação entre a estrutura e a atividade de fármacos antipsicóticos que são de uso clássico para o tratamento da psicose denominada esquizofrenia, fármacos esses que atuam diretamente no sistema nervoso central. Os que antagonizam os receptores de dopamina são os denominados antipsicóticos de primeira geração. Já os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos são antagonistas de serotonina e dopamina, esses com o passar dos anos estão substituindo amplamente e de forma rápida, os fármacos mais antigos, que são os de primeira geração. Esta substituição ocorre devido ao maior problema causado nesse tipo de tratamento que são as síndromes extrapiramidais (efeitos adversos).

Palavras-chave: Relação estrutura atividade; Antipsicóticos; Esquizofrenia; Fármacos; Tratamento.

ABSTRACT

This article describes the relationship between structure and activity of antipsychotic agents that are classically used for the treatment of psychosis called schizophrenia, these

drugs that act directly on the central nervous system. The antagonizing dopamine receptors are called first generation antipsychotics. Already the second generation antipsychotics or atypical are antagonists of serotonin and dopamine, these over the years are replacing widely and quickly, the older drugs, which are the first generation. This substitution occurs because the biggest problem caused in this type of treatment that are extrapyramidal syndromes (adverse effects).

Keywords: Relationship structure activity; Antipsychotics; Schizophrenia; Drugs; Treatment.

1. INTRODUÇÃO

Obteve-se tratamento com medicamentos para a esquizofrenia a partir da década de 1950 quando ocorreu a síntese do primeiro fármaco a clorpromazina, e quando foram desenvolvidos medicamentos que tinham sua eficácia comprovada. Os fármacos antipsicóticos receberam no passado a denominação de fármacos neurolépticos, que no grego significavam na forma literal “tomar posse dos nervos” e foram também chamados de forma imprópria e de maneira errada de tranquilizantes maiores, devido à sedação que causava nos pacientes que utilizavam esses medicamentos, onde hoje sabemos que essa sedação causada é um dos efeitos colaterais que podem acontecer ao paciente, atualmente esses dois termos encontram-se em desuso. Todos os fármacos antipsicóticos disponíveis no mercado bloqueiam os receptores D₂, já no caso do aripiprazol modula a ação dopaminérgica e interrompendo a neurotransmissão dopamínica do mesencéfalo para o prosencéfalo; alguns fármacos também interagem com os receptores dopaminérgicos D₁, e outros tipos de receptores como os serotoninérgicos 5-HT₂ e os NMDA receptores do glutamato. (GOODMAN & GILMAN, 2012).

2. ESQUIZOFRENIA

A psicose esquizofrenia pode ser avaliada como uma doença crônica, que acomete diversas pessoas em todo o mundo. A teoria mais aceita para explicar a fisiologia desta patologia é a teoria hiperdopaminérgica. Onde o aumento de dopamina na fenda sináptica, na região mesocortical promove os diversos sintomas causados por esta psicose, que pode ser diagnosticado em torno de 1% de toda a população mundial, podemos nelas observar os sintomas positivos e negativos, onde os sintomas positivos podem ser os delírios, as alucinações e a desorganização dos pensamentos, já os

negativos estão incluídos neste grupo os sintomas que afastam o acometido pela psicose da sociedade, como: diminuição da vontade e do afeto, o pensamento pobre e por fim o isolamento do resto da sociedade. (SCHMITZ; KREUTZ e SUYENAGA, 2015.).

A esquizofrenia tem como definição o seguinte: “doença psíquica caracterizada, basicamente pela cisão do pensamento, do afeto, da vontade e do sentimento subjetivo da personalidade” (REIS, 2013, p. 435).

O Ministério da Saúde (MS) – Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) aprova pela portaria Nº 364 de Abril de 2013, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, para a esquizofrenia. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

3. SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia de acordo com o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-IV-TR) possui cinco subtipos, são eles: “paranóide, desorganizado, catatônico, indiferenciado e residual”. (DSM-IV-TR™, 2002).

O diagnóstico em um determinado subtipo está diretamente baseado no quadro clínico, e a avaliação mais recente do paciente, mais com o passar do tempo pode ser mudado o subtipo determinado anteriormente. (DSM-IV-TR™, 2002).

4. FISIOPATOLOGIA

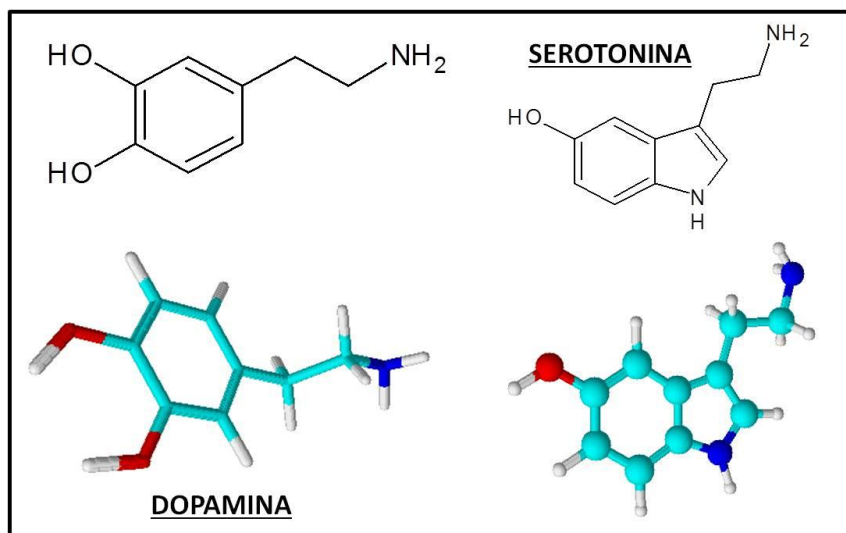
Embora a teoria hiperdopaminérgica seja a mais aceita e mais avançada em relação às diversas teorias que foram propostas anteriormente a esta onde conceituavam as psicoses, essa teoria não explica certos fatores e possui limitações, como os déficits cognitivos que estão diretamente associados à esquizofrenia que podem estar relacionados com a diminuição da sinalização do neurotransmissor dopamina (DA) no córtex pré-frontal, a mesma teoria também não explica os efeitos psicotomiméticos dos antagonistas de receptores de outras vias como, por exemplo: o ácido *d*-lisérgico que é um potente inibidor dos receptores 5 – HT2 de serotonina e o efeito antagonista dos receptores NMDA do glutamato. O tratamento para as psicoses obtiveram um avanço quando passaram a explorar mecanismos de ação diferentes da teoria principal da dopamina, ou seja, mecanismos de ação sobre vias não dopaminérgicas, como por exemplo, a teoria serotoninérgica e a teoria glutamatérgica. E também com as variadas experiências com os fármacos atípicos principalmente com o que pode ser considerado o protótipo da classe, o fármaco clozapina que apresenta controle dos sintomas positivos

e negativos com a baixa capacidade de gerar efeitos colaterais, em contra partida possui um observado aparecimento de aumento de peso que pode ser perigoso por provocar riscos de mortalidade e morbidade nos pacientes que se tratam com esses fármacos. (GOODMAN & GILMAN, 2012); (SCHMITZ; KREUTZ e SUYENAGA, 2015).

5. NEUROTRANSMISSORES

A modulação de algumas aminas biogênicas, por exemplo, as catecolaminas neurotransmissoras, dopamina e serotonina (Fig. 1), são de extrema importância na modulação das psicoses e principalmente da esquizofrenia, como já foi dito anteriormente. Esses participam de funções e vias metabólicas ligadas ao SNC, onde a modulação de seus respectivos receptores em seus locais de ação geram diversos distúrbios. Os principais neurotransmissores na esquizofrenia são a dopamina e a serotonina, os dois estão de forma direta ligada aos sintomas tanto positivos e negativos e são alvos de fármacos utilizados no tratamento da esquizofrenia. A modulação desses receptores pode acarretar até disfunção erétil (DE). (BARREIRO; FRAGA, 2015).

FIGURA 1: Estrutura molecular da dopamina e da serotonina, visão simples e tridimensional.



FONTE: Adaptado pelo autor, 2016.

6. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Os fármacos que são comprovadamente eficazes na prática clínica, são fármacos que estão divididos em classes, são elas: derivados fenotiazínicos; derivados

tioxantênicos; derivados butirofenonas e difenilbutilaminas; agentes antipsicóticos diversos. (KOROLKOVAS, 2008).

Já os fármacos atípicos recebem classificação baseando-se em três características clínicas que são importantes para os pacientes são eles: efetivos nos sintomas negativos; eficaz no tratamento de pacientes refratários ao tratamento com utilização de fármacos típicos; raramente induzem a efeitos colaterais com relação direta a motricidade. (REMINGTON, 2000).

Atualmente devido a todos as SEPs e ao fato da esquizofrenia afetar grande parte da população mundial e geralmente em idade produtiva os estudos de desenvolvimento de fármacos avança para a produção de fármacos que mais eficazes e que possuem menos chances de causar SEPs, com isso estão sendo classicamente utilizados entre os fármacos mais vendidos os fármacos: olanzapina, quetiapina, aripiprazol e risperidona. (FRAGA *et al.*, 2010).

7. RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DOS ANTIPSICÓTICOS

Os fármacos estão diretamente ligados a sua estrutura molecular, assim a atividade pode ser alterada se houver mudanças na conformação estrutural.

Segundo JANSSEN, que foi citado por KOROLKOVAS (2008, p. 225), os fármacos antipsicóticos que podem ser considerados potentes farmacologicamente, apresentam duas características estruturais em comum, que por ele foi considerado essencial para a alta atividade farmacológica dos mesmos, os fatores são:

Uma cadeia reta de três carbonos de carbono unindo o nitrogênio anelar básico a um átomo de carbono, nitrogênio ou oxigênio, pertencendo este átomo a uma das seguintes frações: grupos benzila ou benzoíla, um sistema tricíclico fenotiazínico ou tioxantênico, cadeia lateral fenoxipropílica, cadeia lateral 2-fenilpent-2-ênica, anel cicloexano. (KOROLKOVAS, 2008, p. 225).

“Um anel heterocíclico básico de seis membros, tal como piperazínico, piperidínico ou outro, substituído nas posições 1 e 4; os melhores substituintes na posição 4 são os grupos fenila, anilino, metila ou hidroxietila.” (KOROLKOVAS, 2008, p. 255).

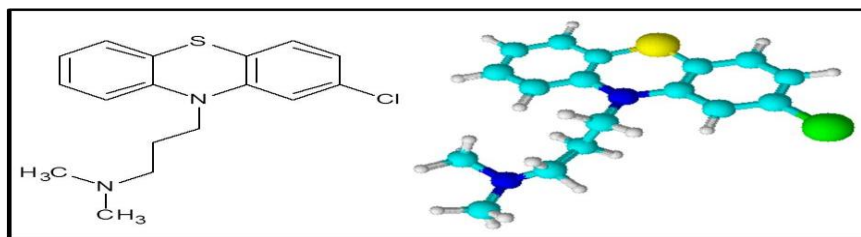
Segundo GOODMAN & GILMAN (2012, p.428), “No passado, a estrutura química de alguns agentes era informativa de sua atividade antipsicótica, pois a maioria era derivada de estruturas da fenotiazina ou butirofenonas”. (GOODMAN & GILMAN, 2012).

7.1. Derivados fenotiazínicos

As fenotiazinas são drogas antipsicóticas que quimicamente possui diversos fármacos relacionados nesse grupo, fármacos esses que são utilizados em todo o mundo para o tratamento da esquizofrenia. Alguns outros fármacos que quimicamente são parecidos em suas estruturas aos fármacos de função antipsicótica, são comercializados com outras funções como, por exemplo: ação antiemética, anti-histamínico e ação anticolinérgica. Esse grupo de fármacos pode ser caracterizado como o mais antigo, assim existe uma grande quantidade de informações de estudos que podemos fazer declarações precisas em sobre a relação da estrutura química e a atividade. (WILSON; GISVOLD'S, 2011).

O uso das fenotiazinas como agente anti-helmíntico iniciou por volta dos anos de 1883, e a sua atividade anti-histamínica em 1937, mais a busca contínua e desenvolvimento de novas drogas resultou por acaso a descoberta e síntese do fármaco clorpromazina (Fig. 2) pelo famoso laboratório Rhône-Poulenc Laboratories na França em 1952, a partir dos estudos de Laborit que investigava desde 1940 o uso dos derivados fenotiazínicos para prevenir o choque cirúrgico, mais com as investigações foi identificada as propriedades centrais do núcleo fenotiazínico, onde a clorpromazina originalmente foi comercializada como fármaco de ação anti-histamínica. Assim a clorpromazina foi referenciada como protótipo da classe, pois além de possuir uma notável melhora sobre a ansiedade, a agitação, sobre as psicoses e mudando o perfil de tratamento dos pacientes psiquiátricos da época, também contribuiu para a síntese de vários análogos estruturais que possuíam a eficácia similar ao protótipo. (BARREIRO; FRAGA, 2015); (KAR, 2007); (REMGINGTON, 2000).

FIGURA 2: Estrutura molecular da clorpromazina, visão simples e tridimensional.



FONTE: Adaptado pelo autor, 2016.

Os derivados fenotiazínicos apresentam cadeia lateral variável, a grande maioria dos fármacos desta classe apresentam um dos seguintes grupos: grupo dimetilaminopropílico, grupo piperidílico ou piperazínico, onde esse é o que mais frequentemente causa SEPs. O grupamento piperazínico torna o fármaco mais potente por oferecer mais chances de realizar ligações do tipo Van der Waals com o substituinte. (KOROLKOVAS, 2008); (WILSON; GISVOLD'S, 2011).

Já nos estudos de REA, os derivados fenotiazínicos e seus diversos análogos apresentam características básicas que os relacionam com a alta potência para antipsicóticos são elas segundo KOROLKOVAS (2008, p.225).

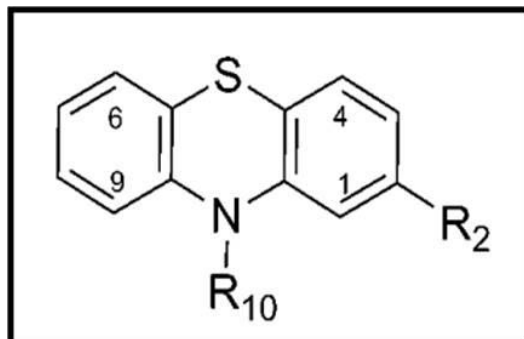
- “Sistema anelar tricíclico com 6 ou 7 membros no anel central;”
- “Uma cadeia de três carbonos entre o anel central e grupo amino terminal;”
- “Um átomo ou grupo que atrai elétrons, como cloro, metoxi ou trifluormetila, em posição *meta* relativa ao átomo de carbono central ligado a cadeia lateral.” (KOROLKOVAS, 2008).

“A substituição de um grupo removedor de elétrons na posição 2 acentua a eficácia antipsicótica das fenotiazinas...” (GOODMAN & GILMAN, 2012, p.428).

As moléculas fenotiazínicas apresentam um estudo de REA relativamente simples, pois o que é de maior importância para atividade são o átomo de cloro e cadeia lateral, com isso os estudos de REA indicam que a inclinação da cadeia lateral para o anel permite que seja favorável acontecer ligações de Van der Waals, com o cloro, assim essa conformação resultante permite a sobreposição de DA. Já uma substituição na posição 1 (Fig. 3) causa impedimento estérico na capacidade da cadeia lateral tem de se aproximar do anel, e um grupamento substituinte na posição 3 vai ficar muito distante da cadeia lateral, impedindo a formação de Van der Waals. A presença de trifluorometila vai dar mais chances para contato da cadeia lateral com o cloro, fato esse que podemos observar pela alta potência do fármaco trifluoperazina - Stelazine®, de nome químico

10-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-(trifluormetil)fenotiazina. (KOROLKOVAS, 2008); (WILSON; GISVOLD'S, 2011).

FIGURA 3: Estrutura básica para fenotiazinas.



FONTE: Adaptado pelo autor, 2016 de: Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. — edited by John M. Beale, Jr., John H. Block. — 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011.

Devido à similaridade na conformação sabemos que a clorpromazina modula a atividade dopaminérgica devendo estar na posição *cis*. (SCHMITZ; KREUTS e SUYENAGA, 2015).

7.2. Derivados tioxantênicos

Segundo WILSON and GISVOLD'S (2011, p.479) “PETERSEN *et al.*, sintetizaram o primeiro tioxanteno”. (Texto traduzido do inglês: *In 1958, Petersen et al. synthesized the first thioxanthene.*). Esses estão diretamente relacionados estruturalmente com os derivados fenotiazínicos, são resultados da substituição isostérica na clorpromazina e em diversos análogos. Os que estão quimicamente relacionados apresentam em sua estrutura no lugar do átomo de nitrogênio que é encontrado na posição 10 como é mostrado na fig. 3, encontramos um átomo de carbono, e a sua cadeia lateral variável é ligada por uma ligação dupla. Possuem assim como as fenotiazinas, substituintes alifáticos e piperazínicos em sua cadeia lateral variável, possuindo este é incluído o agente que confere alta potencia o tiotixeno, esses mesmos derivados apresentam isômeros geométricos devido à ponte dupla ligação do carbono na posição 10 do anel central e a cadeia lateral, onde é mais ativo o isômero *cis*, que pode ser notavelmente sobreposta a as fenotiazinas e as moléculas de DA. Os derivados tioxantênicos assim como as fenotiazinas também possuem na estrutura três

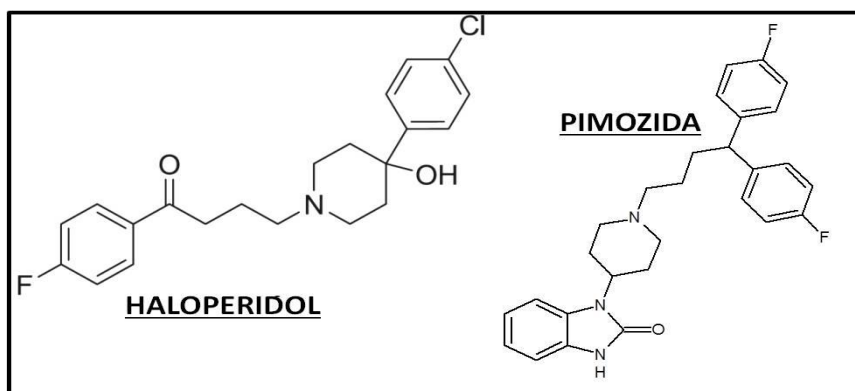
átomos de carbono interpostos entre a posição 10 do anel central, e o primeiro átomo de nitrogênio amino da cadeia lateral (GOODMAN & GILMAN, 2012); (KOROLKOVAS, 2008); (WILSON; GISVOLD'S, 2011).

7.3. Derivados butirofenonas e difenilbutilaminas

Em 1958 foi descoberto o primeiro butirofenônico que pode ser considerado o protótipo desse grupo, que é o fármaco haloperidol (Fig. 4) - Haldol® / 1-butanona, 4-[4-(clorofenil)-4-hidróxi-1-piperidinil]-1-(4-fluorofenil)-, que foi descoberto pela Janssen Laboratories, descoberto como subproduto de investigações de analgésicos. Nesta descoberta foi reconhecido um perfil antipsicótico muito semelhante ao da clorpromazina, mas em doses muito menores, cerca de 50 vezes menor que a dose clássica utilizada da clorpromazina, assim com pequenas doses o haloperidol exercia o mesmo efeito antipsicótico da clorpromazina. Com muitos estudos de REA do haloperidol foi logo lançada mais uma droga análoga denominada droperidol, mais essa apresenta baixa potência clínica. As butirofenonas podem assumir conformações que se assemelham com porções moleculares das fenotiazinas. (REMGINGTON, 2000); (WILSON; GISVOLD'S, 2011).

Já as difenilbutilaminas podem ser representadas pelo fármaco pimozida (Fig. 4) que recebe nome comercial de Orap® também produzido pela Janssen Laboratories, que foi preparado como um análogo estrutural do droperidol, onde o grupo CO da butirofenona foi trocado pelo grupamento 4-fluorbenzila, sendo o único fármaco comercialmente das difenilbutilaminas. As maiores vantagens do uso da pimozida é ser bem tolerado, possuir uma ação prolongada e não apresentar EEPs em doses terapêuticas. (KOROLKOVAS, 2008); (REMGINGTON, 2000); (WILSON; GISVOLD'S, 2011).

FIGURA 4: Estrutura molecular dos fármacos haloperidol e pimozida.



FONTE: Adaptado pelo autor, 2016.

Para alta atividade é essencial haver uma cadeia lateral trimetilênica ligando o átomo de nitrogênio básico com o grupo benzoíla ou benzila. O átomo de flúor na posição *para* do anel benzênico, bem como os substituintes CF₃, Cl ou CH₃ no outro anel aromático, aumentam a potência. A função alcoólica terciária pode ser substituída por grupo amínico terciário, como no droperidol. (KOROLKOVAS, 2008, p.428).

7.4. Agentes antipsicóticos diversos

Neste grupo estão dispostos principalmente, os fármacos que são isómeros e análogos de fenotiazínicos, sendo que os mesmos possuem subdivisões de acordo com KOROLKOVAS (2008, p.230) são eles: “acridínicos ou antracênicos; benzotiazínicos; dibenzazepínicos; dibenzobicyclooctadiênicos; dibenzodiazepínicos; dibenzotiazepínicos; dibenzotiepínicos; dibenzoxazepínicos; dibenzoxepínicos.” Todos esses citados são subgrupos da classe das benzo-heteropinas, que são formadas a partir de modificações conformacionais no anel central ciclo-heptano. (KOROLKOVAS, 2008). (SCHMITZ; KREUTZ e SUYENAGA, 2015).

Mas essa classe apresenta também outros fármacos, inclusive fármacos que não possuem a ação antipsicótica e assim ação antiemética, que é o fármaco metoclopramida (Plasil®), tendo como mecanismo de ação a antagonização dos receptores da zona de disparo dos quimiorreceptores do SNC, também reduz a resposta da DA no trato gastro intestinal (TGI) na porção superior, gerando um aumento da motilidade e aceleração do

esvaziamento gástrico, sem acontecer à estimulação das secreções gástricas, secreções biliares ou secreções pancreáticas. Tem como ação farmacológica também aumentar o tônus do esfíncter esofágico inferior. (BULÁRIO EXPLICATIVO, 2013); (KOROLKOVAS, 2008).

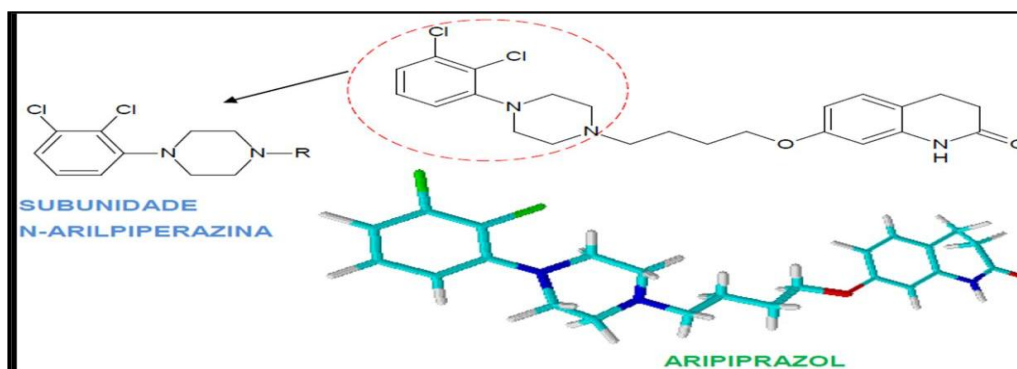
Também fazem parte do grupo segundo KOROLKOVAS, (2008, p.231) os:

- “Derivados benzodioxânicos;”
- “Derivados benzoquinolizínicos;”
- “Derivados indólicos (produtos da simplificação da molécula de reserpina);”
- “Derivados quinazolínicos;”
- “Glutarimídicos e análogos;”
- “Outros compostos heterocíclicos;”
- “Compostos diversos.” (KOROLKOVAS, 2008).

8. RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DA SUBUNIDADE N-ARILPIPERAZINA.

Diversos fármacos são capazes de modular os neurotransmissores de dopamina e serotonina, podendo atuar por meio de antagonismo e agonismo, um exemplo clássico desta modulação acontece no mecanismo de ação do fármaco aripiprazol (Fig. 5), que possui baixo risco de SEPs. A modulação das aminas biogênicas envolvidas que foram citadas se dá por um elemento que faz parte da estrutura molecular do fármaco aripiprazol, que é a subunidade *N*-arilpiperazina (Fig. 5). (BARREIRO; FRAGA, 2015).

FIGURA 5: Estrutura molecular do fármaco aripiprazol, visão simples e tridimensional, e a subunidade *N*-arilpiperazina.



FONTE: Adaptado pelo autor, 2016.

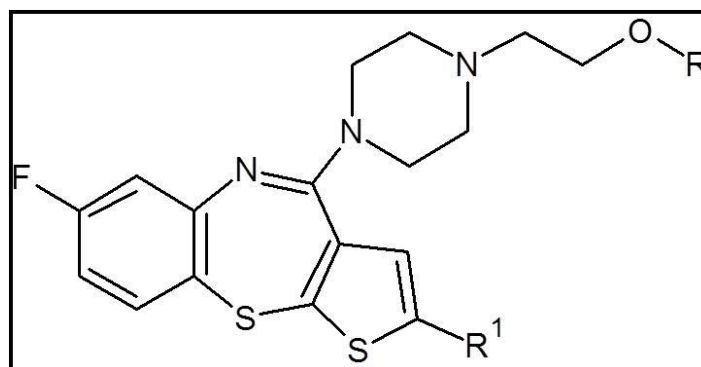
9. RELAÇÃO DOS FÁRMACOS COM OS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

A relação das psicoses com os distúrbios metabólicos foi identificada a cerca de mais de 100 anos, os distúrbios começaram a se intensificar nos pacientes que começaram a fazer uso dos novos fármacos os atípicos nos últimos anos, mas tanto os fármacos atípicos como típicos provocam distúrbios metabólicos. No transtorno afetivo bipolar também pode relacionar o transtorno com distúrbios metabólicos em principal a obesidade, além disso, no transtorno bipolar há uma alta chance de suicídio. A obesidade também pode ser relacionada em pacientes esquizofrênicos. Segundo NASCIMENTO e RIBEIRO, a primeira associação feita entre a doença mental e os distúrbios metabólicos foi realizada pelo psiquiatra inglês Henry Maudsley, que relacionou a uma alta frequência de diabetes mellitus (DM), nos pacientes com doenças mentais e em seus familiares. Os principais distúrbios metabólicos encontrados são: a obesidade que pode ser considerada como principal fator devido a chance de ocorrer obesos mórbidos, e será abordada posteriormente mostrando a relação das estruturas dos fármacos com este efeito; as alterações na homeostase da glicose; a hipertensão arterial e a dislipidemia. (NASCIMENTO; RIBEIRO, 2012); (SCHMITZ; KREUTZ e SUYENAGA, 2015).

10. FÁRMACO ANTIPSICÓTICO IDEAL

O fármaco ideal possui características que foram expostas por SCHMITZ; KREUTZ e SUYENAGA. As características citadas abaixo reduzem SEPs, ação mais direcionada ao receptor 5-HT₂, redução da afinidade por receptores histaminérgicos e menor indução ao ganho de peso. As análises de REA sugerem que o protótipo tenha: estrutura central tricíclica, com heterociclo de sete membros; anel central ligado ao grupamento piperazina, apresentando substituintes etoxietila e um resíduo alquílico curto, porção (R) da (Fig. 6); presença de cadeia aberta curta na porção (R1) no anel tiofeno; um grupamento halogenado no caso da figura o flúor no anel aromático. (SCHMITZ; KREUTZ e SUYENAGA, 2015).

FIGURA 6: Estrutura farmacofórica ideal.



FONTE: Adaptado pelo autor, 2016.

11. METODOLOGIA

Esta pesquisa bibliográfica foi realizada em duas etapas. A primeira através da busca feita por meio de palavras-chave encontradas nos títulos e nos resumos de artigos nos textos em português e inglês no período compreendido entre julho de 2015 a março de 2016. Essa busca foi feita no SCIELO e em artigos de revistas e jornais científicos.

12. CONCLUSÃO

A esquizofrenia atualmente possui diversos fármacos sendo utilizados para o seu tratamento paliativo que consiste basicamente em diminuir os distúrbios esquizofrênicos que são a causa do maior sofrimento do paciente e seus familiares. Atualmente os fármacos que são muito utilizados não possuem os diversos efeitos extrapiramidais, que eram, e que é causado pelos primeiros fármacos sintetizados, o que ajuda na adaptação e aderência ao tratamento desde ao paciente infantil ao de terceira idade. O constante aperfeiçoamento das áreas da saúde e da química medicinal está contribuindo cada vez mais para o desenvolvimento de novos fármacos com mecanismo de ação e resposta farmacologia melhores e mais eficazes do que a cerca de 65 anos atrás quando foi introduzido o primeiro fármaco antipsicótico, pois é de grande importância e necessário que o fármaco recém desenvolvido seja seguro e eficaz ao seu usuário.

Com o presente trabalho fica exposto ao leitor à diversidade dos fármacos antipsicóticos e a diferença dos mesmos com suas especificações, se diferenciando por pouquíssimas coisas particulares a cada um, devido a basicamente o mesmo princípio que é a busca da melhor qualidade de vida ao paciente esquizofrênico de qualquer classe social e etnia tentando reintegrar o paciente ao meio social, sem causar danos prejudiciais a ambas as partes envolvidas neste processo. Para uma melhora

significativa desses pacientes, é importante que a psicose seja detectada logo no início para que o tratamento seja seguro e eficaz.

Concluo então que os fármacos não só os antipsicóticos vão continuar em um constante crescimento, e os profissionais envolvidos em processos de pesquisa e desenvolvimento tem que estudar novas tecnologias, novos compostos que podem ser formados a partir de um determinado protótipo. Posso dizer que em um futuro não muito distante haverá fármacos que não serão prejudiciais ao paciente, mas tratará a psicose por completa.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACD / ChemSketch – 2012. Advanced Chemistry Development Inc, ACD /**Labs Release** 2012 (File Version 14.01, Build 65894), 17 Sep. 2013.

LAURENCE, L.; BRUNTON, B. A.; CHABNER, B.; KNOLLMANN, C. . **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman** / organizadores,; [tradução: Augusto Langeloh...et al.; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca]. – 12º. Ed. – Porto Alegre : AMGH, 2012.

BARREIRO, E. J. ; MANSSOUR, C. A. F. **Química medicinal** : as bases moleculares da ação dos fármacos. 3º. ed. Porto Alegre : Artemed, 2015.

DSM-IV-TR™ - **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Trad. Cláudia Dornelles; - 4. ed. rev. – Porto Alegre: Artmed, 2002.

FRAGA, C. A. M. *et al.* Descoberta de novos protótipos *N*-fenilpiperazínicos heteroarilazólicos candidatos a fármacos antipsicóticos atípicos. – **Revista Virtual de Química** / Vol. 2 – No. 1, p. 28-37, 2010.

KAR, Ashutosh . Medicinal Chemistry – 4th edition – New Delhi : **New Age International**, Limited, Publishers, 2007.

KOROLKOVAS, A.; KOROLKOVAS, A. BURCKHALTER, J. H. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2008.

NASCIMENTO, M.; RIBEIRO, R. – A síndrome metabólica na esquizofrenia: Uma revisão não sistêmica. – **Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**, Vol.10, Nº 2, dezembro, 2012, p. 72 – 90,

REIS, Claudia P. de S.; MARQUES, T. R. **Dicionário de saúde ilustrado**. São Paulo: Martinari, 2013.

Remington, J. P. *et al.* – **A ciência e a prática da farmácia**. 20º ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2000.

SCHMITZ, A. P.; KREUTZ, O. C.; SUYENAGA, E. S. – Antipsicóticos Atípicos Versus Efeito Obesogênico Sob a Óptica da Química Farmacêutica. – **Electronic Journal of Pharmacy**, vol. 12, Nº. 3, p. 23-25, 2015.

JOHN, M.; BEALE, J.; JOHN, H. **Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry**. ed. 12ª, 2011.