

## ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS *VERSUS* EFEITO OBESOGÊNICO SOB A ÓPTICA DA QUÍMICA FARMACÊUTICA

Ana Paula Schmitz\*, Olyr Celestino Kreutz, Edna Sayuri Suyenaga

Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Feevale

\*E-mail: paula.schmitz@hotmail.com

Submetido em: 22/01/2015

Aceito em: 02/07/2015

Publicado em: 30/09/2015

### Resumo

Os fármacos antipsicóticos são os principais agentes utilizados no tratamento da esquizofrenia e atuam principalmente como antagonistas do receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>. Entre eles, destacam-se os antipsicóticos atípicos, os quais apresentam um perfil farmacológico peculiar por induzirem menos efeitos extrapiramidais. Geralmente, são indicados aos pacientes com sintomas negativos da esquizofrenia, ou em casos refratários ao tratamento com medicamentos de primeira geração. No entanto, é relatado ganho de peso durante o tratamento com estes fármacos, levando os pacientes à obesidade. Diante disso, verifica-se a importância do estudo de REA (relação estrutura química x atividade farmacológica) destes fármacos, no intuito de se observar qual o grupamento químico é responsável pelo aumento de peso. Desta forma, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre estes fármacos correlacionando a estrutura química *versus* atividade farmacológica. Sugere-se que o grupamento piperazina seja responsável pelo ganho de peso, ao se ligar aos receptores histaminérgicos H<sub>1</sub>. A observação dos grupamentos farmacofóricos e as modificações químicas permitem a compreensão do seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético, cujo entendimento da sua química medicinal é de suma importância ao tratamento satisfatório do paciente esquizofrênico.

**Palavras-chave:** Química farmacêutica, antipsicóticos, ganho de peso.

## Atypical Antipsychotics Versus Obesogenic Effects from the Perspective of the Pharmaceutical Chemistry

### Abstract

Antipsychotic drugs are the main agents used to treat schizophrenia, act mainly as the dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonists. Among them, stand out the atypical antipsychotics which have a peculiar profile to induce lower extrapyramidal effects. They are usually indicated for patients with negative symptoms of schizophrenia or in cases refractory to treatment with first-line drugs. However, weight gain is reported during treatment with these drugs, inducing to obesity. Therefore, we realize the importance of the SAR (chemical structure x pharmacological activity relationship) study of these drugs in order to observe which chemical grouping is responsible for the weight gain. It is suggested that the piperazine grouping is responsible for weight gain when binding to histamine H<sub>1</sub> receptors. The observation of pharmacophore groups and chemical modifications allow the understanding of their pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, whose understanding of their medicinal chemistry is of paramount importance to the satisfactory treatment in schizophrenic patients.

**Keywords:** Pharmaceutical chemistry, antipsychotics, weight gain.

## Antipsicóticos Atípicos Versus Efectos Obesogénico Sob la Perspectiva de la Química Farmacéutica

### Resumen

Los fármacos antipsicóticos son los principales agentes utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia y actúan principalmente como antagonistas del receptor dopaminérgico  $D_2$ . Entre ellos, se destacan los antipsicóticos atípicos, los cuales presentan un perfil farmacológico peculiar por inducir menos efectos extrapiramidales. Generalmente, son indicados a los pacientes con síntomas negativos de la esquizofrenia, o en casos refractarios al tratamiento con medicamentos de primera generación. Sin embargo, se observó el aumento de peso durante el tratamiento con estos fármacos, lo que induce a la obesidad. Por lo tanto, se verifica la importancia del estudio de REA (relación estructura química x actividad farmacológica) de estos fármacos, con el fin de observar cual agrupamiento químico es responsable por el aumento de peso. De esta manera, fue realizada una revisión de la literatura sobre estos fármacos que correlacionan la estructura química *versus* la actividad farmacológica. Se sugiere que el agrupamiento piperazina sea responsable por engordar, mediante la unión a los receptores  $H_1$  de histamina. La observación de los agrupamientos farmacofóricos y las modificaciones químicas permiten la comprensión de su perfil farmacodinámico y farmacocinético, cuyo entendimiento de su química medicinal es de gran importancia al tratamiento satisfactorio del paciente esquizofrénico.

**Palabras clave:** Química farmacéutica, antipsicóticos, aumento de peso.

---

## 1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença crônica, altamente prevalente e que acomete em torno de 1% da população mundial<sup>(1,2)</sup>. Para explicar a fisiopatologia da doença, a teoria que tem sido mais aceita é a hiperdopaminérgica. O aumento da liberação de dopamina na fenda sináptica, na região mesocortical, provoca os sintomas desta enfermidade<sup>(3-5)</sup>. Assim, podem ser observados na esquizofrenia os sintomas positivos e negativos, onde os delírios, as alucinações e a desorganização do pensamento são incluídos no grupo dos sintomas positivos, enquanto que a diminuição da vontade e da afetividade, o empobrecimento do pensamento e o isolamento social são compreendidos como seus sintomas negativos<sup>(6)</sup>.

Os fármacos antipsicóticos têm representando um importante componente terapêutico em diversas condições psicóticas, principalmente no tratamento da esquizofrenia<sup>(7)</sup>. Estes fármacos podem ser classificados em antipsicóticos típicos ou de primeira geração (APG) e atípicos ou de segunda geração (ASG)<sup>(1,8)</sup>. A diferença entre as duas classificações está no mecanismo de ação. Os APG atuam predominantemente no bloqueio de receptores dopaminérgicos ( $D_2$ ) reduzindo assim, os sintomas positivos da doença, enquanto que os atípicos, bloqueiam basicamente os receptores serotoninérgicos  $5-HT_{2A}$ <sup>(8)</sup>.

A história dos APG iniciou com a descoberta da clorpromazina, uma fenotiazina que foi primeiramente utilizada como um tranquilizante, sendo assim, considerada o primeiro antipsicótico<sup>(9)</sup>. Em seguida, surgem as demais fenotiazinas (alifáticas, piperazínicas, piperidínicas e outras) e os tioxantenos. Também foram desenvolvidos outros fármacos, como as butirofenonas, difenilbutilpiperidinas/ piperazinas, indóis, as benzamidas e os diferentes subgrupos das benzo-heteroepinas (dibenzoxazepinas, dibenzoxepinas, dibenzazepinas, dibenzodiazepinas, tienobenzodiazepinas, dibenzotiazepinas, dibenzotiepinas), além de compostos benzisoxazólicos, benzisotiazólicos e quinolônicos<sup>(10)</sup>.

Com o surgimento da clozapina, observou-se que este fármaco apresentou eficácia no controle dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, com menor capacidade em induzir efeitos extrapiramidais, sendo o protótipo para os

antipsicóticos atípicos. Embora estes fármacos apresentem a redução dos efeitos extrapiramidais, é observado o aparecimento de aumento de peso, que pode provocar riscos de mortalidade e morbidade em pacientes que os utilizam<sup>(11)</sup>.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo a realização de revisão bibliográfica dos fármacos antipsicóticos atípicos, sob a óptica da química farmacêutica, abordando as suas características químicas, bem como aspectos farmacodinâmicos, com o objetivo de relacionar a estrutura química com o aumento de peso comumente observado nos pacientes.

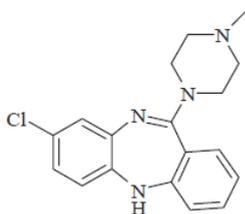
## 2. ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Os antipsicóticos atípicos surgiram em meados da década de 60, apresentando algumas vantagens quando comparados aos antipsicóticos já existentes, principalmente contra os sintomas negativos da doença<sup>(11)</sup>. Estudos sugerem que os sintomas negativos da doença não respondam aos antipsicóticos convencionais<sup>(12)</sup>.

Após a introdução da clozapina, vários outros fármacos com características similares tornaram-se disponíveis para o tratamento da esquizofrenia. Pesquisas indicam que estes fármacos não apresentam afinidade apenas pelos receptores  $D_2$ <sup>(13,14)</sup>, mas sim, alta afinidade por receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos, histaminérgicos e colinérgicos, onde atuam como antagonistas<sup>(15)</sup>. Uma maior afinidade pelos receptores  $D_4$ , em relação aos receptores  $D_2$ <sup>(11)</sup>, associada à ação antagonista dos receptores  $5-HT_{2A}$ , colabora para a diminuição de efeitos adversos extrapiramidais dos antipsicóticos atípicos<sup>(16,17)</sup>.

Com um perfil terapêutico diferenciado, o núcleo farmacofórico da clozapina (Figura 1) sofreu modificações químicas que permitiram desenvolver compostos mais eficazes e com menos efeitos colaterais<sup>(11)</sup>. Tanto os APG quanto os atípicos estão associados com efeitos adversos metabólicos. No entanto, estas consequências são mais proeminentes nos atípicos. Entre os efeitos adversos, destacam-se o aumento de peso, desordens cardíacas, hiperlipidemia, distúrbios glicídicos<sup>(18)</sup>, hiperprolactinemia, perda de memória, hipotensão, sonolência e algum efeito extrapiramidal<sup>(19)</sup>. Porém, nem todos os atípicos causam estes efeitos mencionados<sup>(20)</sup>. No Quadro 1 estão agrupados alguns destes efeitos indesejáveis, causados por este grupo de fármacos relacionando com o seu mecanismo fisiológico.

Figura 1: Grupo farmacofórico da clozapina.



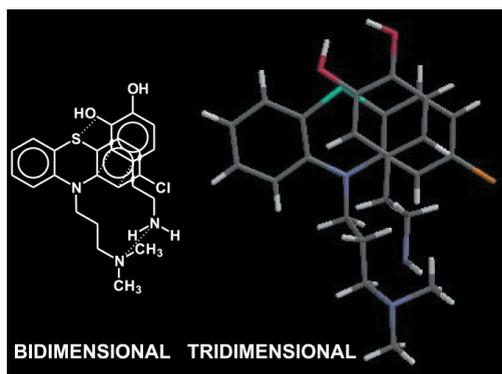
Quadro 1: Efeitos indesejáveis dos antipsicóticos atípicos e mecanismo fisiológico.

Efeitos indesejáveis	Mecanismo fisiológico
Efeitos extrapiramidais	Antagonismo $D_2$ nigroestriatal <sup>(19)</sup>
Ganho de peso	Antagonismo $5-HT_{2C}$ e $H_1$ <sup>(20)</sup>
Hipotensão	Antagonismo $\alpha_1$ <sup>(20)</sup>
Hiperprolactinemia	Antagonismo $D_2$ <sup>(19)</sup>
Sonolência	Antagonismo $H_1$ <sup>(20)</sup>

Os antipsicóticos atípicos estão agrupados em diferentes classes, classificados de acordo com a sua estrutura química, os quais possuem a capacidade em bloquear as subclasses de receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>), noradrenérgicos (alfa<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub>), histaminérgicos (H<sub>1</sub>), colinérgicos (muscarínicos M<sub>1</sub>)<sup>(15)</sup> e com bloqueio prevalente em receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub> ou D<sub>4</sub>, ou uma fraca ligação e mais rápida dissociação entre o fármaco e o receptor D<sub>2</sub><sup>(21, 22)</sup>.

Estudos evidenciaram a similaridade conformacional entre a estrutura cintilográfica da clorpromazina (APG) e da dopamina. Através dessa constatação, sabe-se que o perfil terapêutico da clorpromazina está relacionado à modulação dopaminérgica, devendo apresentar conformação *cis* (Figura 2)<sup>(11)</sup>. Dessa forma, propõe-se que os demais antipsicóticos, principalmente os atípicos, possam ter esta relação também.

Figura 2: Sobreposição das estruturas da dopamina e clorpromazina<sup>(11)</sup>.

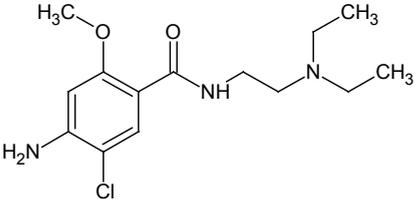
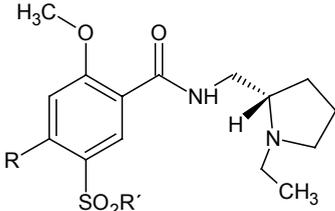


Em um estudo utilizando o modelo algoritmo *HipHop* implementado ao *software* CATALYST, foi sugerida uma hipótese sobre a interação dos grupamentos farmacofóricos dos APG e atípicos frente aos receptores 5-HT<sub>2A</sub> e D<sub>2</sub>. Os APG como clorpromazina, haloperidol, tioridazina e flufenazina apresentaram menor afinidade aos receptores 5-HT<sub>2A</sub> do que aos D<sub>2</sub>. Ao contrário, os atípicos apresentaram alta afinidade aos receptores 5-HT<sub>2A</sub> e menor aos D<sub>2</sub><sup>(20)</sup>, promovendo efeito antagonista por esses dois receptores, sendo a base para a atividade dos antipsicóticos atípicos<sup>(23)</sup>.

### 3. DERIVADOS DAS BENZAMIDAS

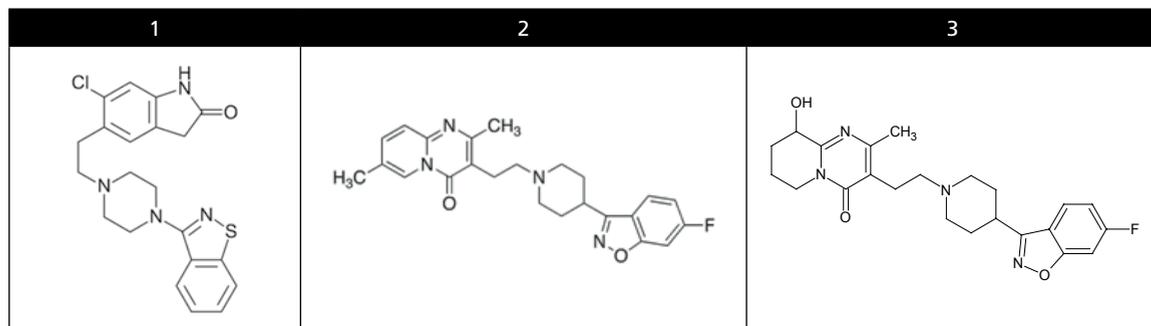
A metoclopramida é uma benzamida com similaridade às fenotiazinas antieméticas (ex.: prometazina)<sup>(22)</sup> que possui atividade antagonista dos receptores dopaminérgicos, com baixa penetração no sistema nervoso central<sup>(10)</sup>, por apresentar uma estrutura química menos lipofílica. Com baixa afinidade e seletividade por receptores D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, também bloqueia alguns receptores muscarínicos e serotoninérgicos. Essas características de seletividade e afinidade permitiram mudanças conformacionais na porção 2-dietilamino-etil<sup>(23)</sup> surgindo as benzamidas pirrolidínicas (Quadro 2)<sup>(10)</sup>.

**Quadro 2:** Estruturas químicas da metoclorpramida, sulpirida e amilsupirida.

Fármaco	Estrutura
Metoclorpramida (protótipo) <sup>(23)</sup>	
Sulpirida: R= H, R'=NH <sub>2</sub> (23) Amilsupirida: R=NH <sub>2</sub> , R'=Et <sup>(23)</sup>	

#### 4. BENZISOXAZOLPIPERIDINAS E INDÓIS

A classe dos indóis, como por exemplo, a ziprasidona e os benzisoxazóis que possuem como representante a risperidona e pariperidona (Figura 3), estão relacionados com baixo risco de efeitos extrapiramidais e efeito terapêutico contra os sintomas negativos da esquizofrenia<sup>(24)</sup>.

**Figura 3:** Estruturas da ziprasidona (1), risperidona (2) e pariperidona (3).

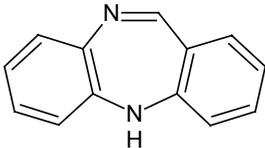
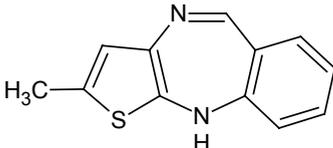
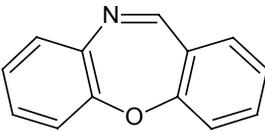
A risperidona atua bloqueando os receptores 5-HT<sub>2A</sub> e D<sub>2</sub>. Também é antagonista dos receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> e adrenérgicos alfa-1 e alfa-2. A paliperidona (9-OH-risperidona) é um metabólito ativo da risperidona, biotransformado pelo sistema citocromo P450<sub>6A2D</sub>. Apresenta vantagem frente a risperidona, pois liga-se em menor proporção aos receptores histaminérgicos H<sub>1</sub><sup>(25)</sup>. A maior afinidade da risperidona e da paliperidona por receptores 5-HT<sub>2A</sub> em relação aos receptores D<sub>2</sub> está relacionada ao baixo risco de efeitos extrapiramidais<sup>(23)</sup>.

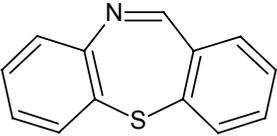
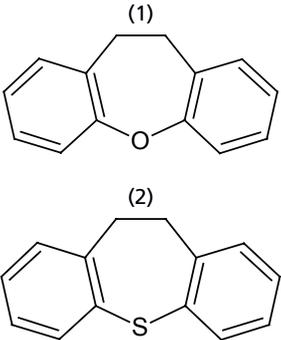
Quanto ziprasidona, este fármaco possui além do anel indol, o grupamento piperazina e benzotiazol, o qual atua como agonista parcial frente aos receptores D<sub>2</sub> e apresenta menor ganho de peso ao paciente<sup>(23)</sup>.

## 5. BENZO-HETEROEPINAS

As dibenzodiazepinas, tienobenzodiazepinas, dibenzoxazepinas, dibenzotiazepinas, dibenzazepinas, dibenzotiepinas, dibenzoxepinas e dibenzotiazepinas são subgrupos da classe das benzo-heteroepinas formadas por modificações estruturais no anel central ciclo-heptano<sup>(10)</sup>. Esta classe de fármacos possivelmente surgiu a partir dos antipsicóticos fenotiazínicos que possuem importante estrutura anelar tricíclica. A estrutura tricíclica é semelhante àquela encontrada em uma grande variedade de fármacos, como por exemplo, alguns anti-histamínicos de primeira geração e nos antidepressivos tricíclicos (ADT). Por isso, podem ser explicados os sintomas de sedação pelo antagonismo H<sub>1</sub>. Excepcionalmente, a classe das benzo-heteroepinas apresenta alta similaridade com os antidepressivos tricíclicos, contudo o que os diferencia farmacologicamente, é a conformação tridimensional do anel tricíclico e conseqüentemente a afinidade pelo receptor. Ao analisar o anel tricíclico das benzo-heteroepinas e a dopamina, verifica-se que estes compostos possuem similaridades conformacionais, o que favorece a ação antipsicótica. Tanto as estruturas das benzo-heteroepinas quanto da dopamina são sobreponíveis, o que pode justificar a ligação nos receptores dopaminérgicos<sup>(20, 23)</sup>.

Quadro 4: As classes químicas e sua estrutura<sup>(10)</sup>.

Classe/Antipsicótico	Anel tricíclico	Constituição
Dibenzodiazepina Clozapina		Anel central com sete constituintes e dois átomos de nitrogênio
Tienobenzodiazepina Olanzapina		Substituição de grupo aromático por anel tieno
Dibenzoxazepinas Loxapina		Presença de anel central oxazepina

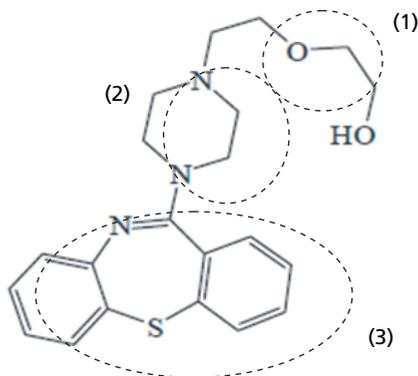
Classe/Antipsicótico	Anel tricíclico	Constituição
Dibenzotiazepina Quetiapina		Presença de anel central tiazepino
Dibenzazepinas: dibenzoxepina (1) dibenzotiepina (2)		Diferenciados pelos átomos de oxigênio e enxofre no anel central

Os ciclos dibenzodiazepino e tienobenzodiazepino possuem maior afinidade pelos receptores dopaminérgicos mesolímbicos do que pelos receptores da região nigroestriatal e mesocortical, o que explica a ação proeminente sob os sintomas negativos da doença<sup>(24)</sup>.

## 6. A RELAÇÃO ESTRUTURA QUÍMICA VERSUS AUMENTO DE PESO

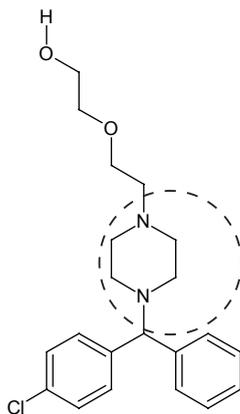
Dentre os fármacos em que é relatado o aumento de peso, destacam-se os derivados dibenzodiazepinas. A quetiapina (Figura 4) possui uma ampla faixa de afinidade por receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> (sedativos), adrenérgicos alfa<sub>1</sub> (hipotensor), e alfa<sub>2</sub> (relaxante-muscular), receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> e menor afinidade do que a clozapina, por receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Por ser derivado dibenzotiazepina possui alta incidência de agranulocitose<sup>(26)</sup>. O grupamento piperazina possui potente atividade sedativa com propriedade relaxante-muscular. A porção éter da quetiapina é importante para o seu extenso metabolismo de primeira passagem. Possui tempo de meia-vida de aproximadamente 6 horas, relativamente curto, que pode ser justificado pela constante metabolização e presença da hidroxila terminal. A presença do átomo de enxofre também pode ser responsável por uma excreção mais acelerada, devido ao extenso metabolismo hepático<sup>(23)</sup>.

**Figura 4:** Estrutura da quetiapina destacando-se a porção éster (1), anel piperazina (2), anel dibenzotiazepina (3).



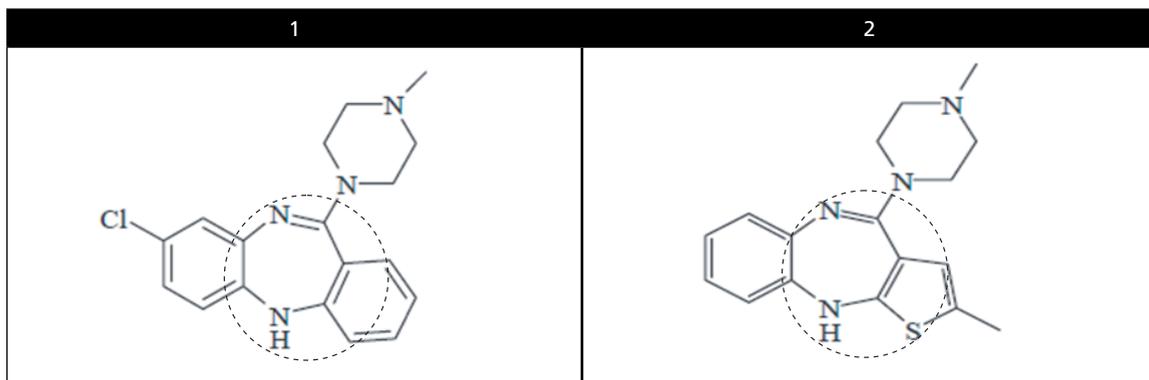
Analisando os efeitos obesogênicos, as dibenzodiazepinas (clozapina) e as tienobenzodiazepinas (olanzapina) possuem maior tendência à indução de peso e desordens metabólicas<sup>(7,8)</sup>. O que explica isto é o bloqueio dos receptores histamérgicos ( $H_1$ )<sup>(18,19)</sup>. Esta afinidade ocorre porque há uma similaridade estrutural com os fármacos anti-histamínicos  $H_1$ , os quais são divididos em diferentes subgrupos, de acordo com a sua cadeia lateral. Entre eles, destacam-se os derivados piperazínicos (Figura 5)<sup>(27)</sup>.

**Figura 5:** Estrutura da hidroxizina, anti-histamínico piperazínico.

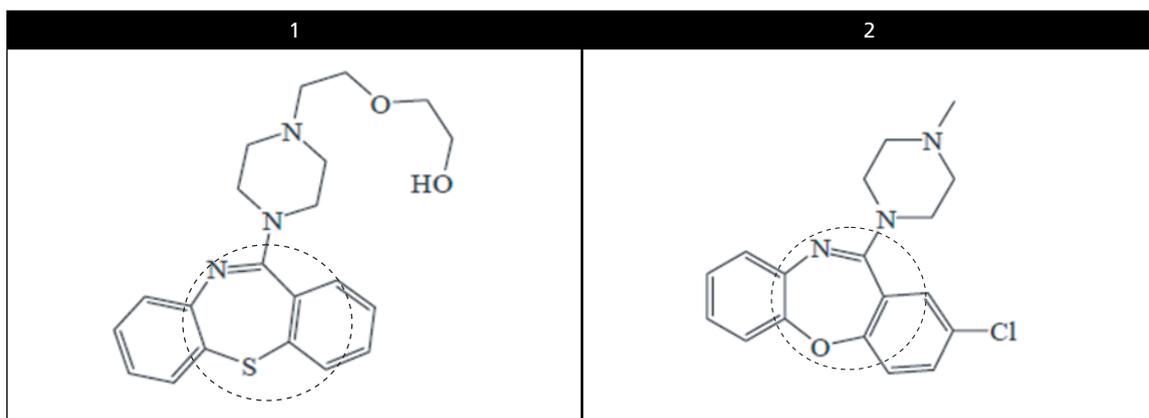


O sistema tricíclico da clozapina e olanzapina possui semelhança com o sistema anelar tricíclico dos anti-histamínicos fenotiazínicos, o que pode justificar também o bloqueio dos receptores  $H_1$  da histamina.

A clozapina e a quetiapina (Figura 6) contêm um anel heterocíclico diazotado central, bem como a presença do núcleo piperazina, caracterizando estes compostos por promoverem elevada incidência de ganho de peso<sup>(24)</sup>.

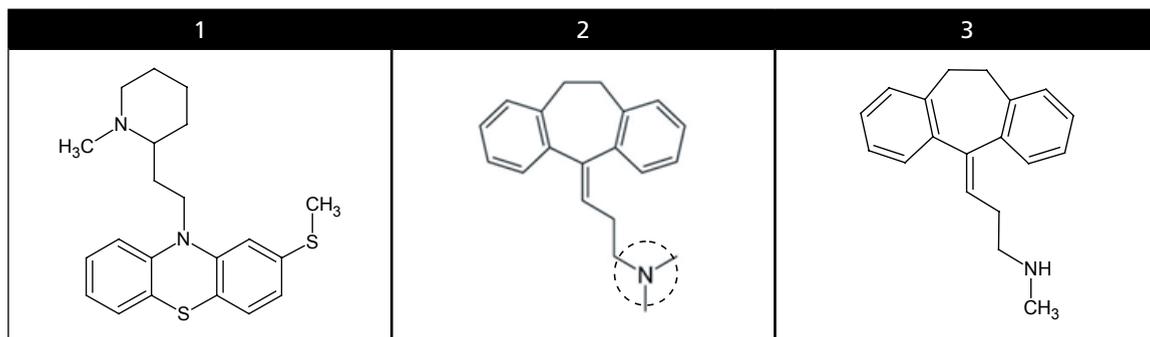
**Figura 6:** Estruturas da clozapina (1) e olanzapina (2).

As estruturas da quetiapina e loxapina (Figura 7) contêm anel heterocíclico central de sete membros, porém substituídos com oxigênio e enxofre que estão associados com pouco ou nenhum ganho de peso<sup>(24)</sup>.

**Figura 7:** Estruturas da quetiapina (1) e loxapina (2).

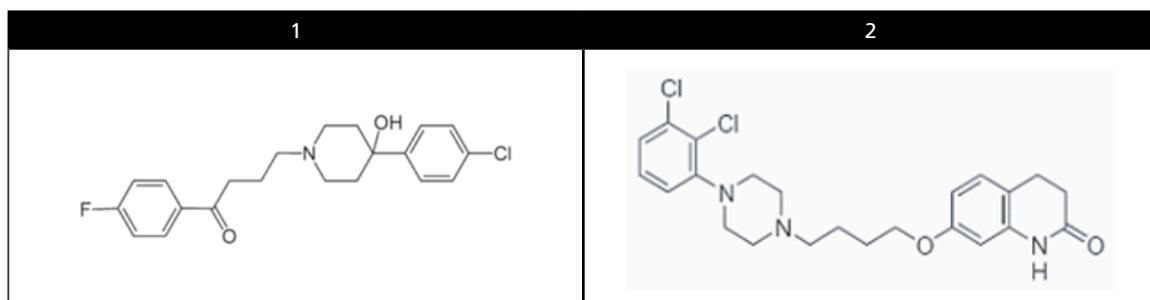
Pode-se perceber o que as difere das benzo-heteroepinas anteriormente citadas é a presença dos heteroátomos no anel central, que pode contribuir para uma menor afinidade pelos receptores  $H_1$  e, conseqüentemente, menor ganho de peso.

Um baixo risco é reportado aos indóis, benzamidas e benzaxazóis. Entre os antipsicóticos típicos, a tioridazina que pertence à classe das fenotiazinas possui grande capacidade de induzir os efeitos obesogênicos<sup>(27,28)</sup>. Sabe-se, que os antidepressivos tricíclicos (ex.: imipramina, amitriptilina) também estão associados com a indução de peso<sup>(29, 30)</sup>. Estas relações podem ser explicadas pela similaridade do anel tricíclico. Os antidepressivos tricíclicos que apresentam um radical nitrogênio terminal terciário (Figura 8) ainda são mais propensos a essa indução do que os secundários (ex.: nortriptilina), pois são ainda mais seletivos no antagonismo  $H_1$ <sup>(24)</sup>.

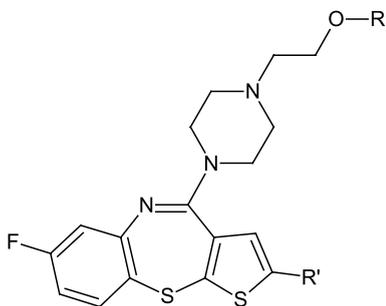
**Figura 8:** Estruturas da tioridazina (1) amitriptilina (2) e nortriptilina (3).

De acordo com estudos pré-clínicos para a obtenção de novos fármacos, os grupos metila, isopropila e flúor nos anéis tiofeno e fenila, proporcionam os efeitos benéficos de interação com receptores de dopamina. A presença de metoxietila aumenta efeito dopaminérgico e também pode reduzir interação com receptores  $H_1$ <sup>(24)</sup>.

Uma alternativa para o tratamento da esquizofrenia, que apresenta baixo potencial indutor de efeitos extrapiramidais e poucos efeitos metabólicos é o aripirazol (Figura 9). Este fármaco apresenta núcleo piperazínico, com atividade agonista parcial frente aos receptores  $D_2$  e  $5-HT_{1A}$ , sendo classificado como a terceira geração de antipsicóticos<sup>(23)</sup>. Possui também menos efeitos colaterais, tais como ganho de peso, sedação e elevação de prolactina, quando comparado aos APG. O fármaco aripirazol apresenta afinidade pelo receptor  $D_2$  de 4 a 20 vezes menor do que o haloperidol<sup>(31)</sup>.

**Figura 9:** Estruturas do haloperidol (1) aripirazol (2).

Para o desenvolvimento de um fármaco antipsicótico ideal, por meio das análises de REA, sugere-se que um protótipo (Figura 10), cuja estrutura central é tricíclica com heterociclo de sete membros. Ao anel central está ligado um grupo anel piperazina, com um substituinte etoxietila e um resíduo alquílico curto (R). Sugere-se a presença de uma cadeia aberta curta (R') no anel tiofeno e grupamento halogenado (ex. flúor) no anel aromático. Estas porções químicas parecem ser essenciais para um efeito mais direcionado aos receptores  $5-HT_{2A}$ , podendo contribuir para a redução de efeitos extrapiramidais, além de baixa afinidade aos receptores histaminérgicos  $H_1$ , diminuindo assim, indução do aumento de peso.

**Figura 10:** Proposta de antipsicótico ideal.

## 7. CONCLUSÃO

O uso de fármacos antipsicóticos atípicos tem sido fundamental no tratamento aos portadores de esquizofrenia refratários aos APG, ou aqueles que apresentam sintomas negativos. Porém, observa-se dentre outros efeitos indesejáveis, o aumento de peso.

No presente trabalho, sugere-se que a capacidade de interação dos fármacos antipsicóticos atípicos, com receptores histaminérgicos H<sub>1</sub>, seja o responsável pelo aumento de peso, cujo mecanismo de ação não está bem elucidado, até o momento. Modificações estruturais que diminuam a afinidade a estes receptores poderão reduzir a incidência desta reação indesejada.

Desta forma, compreende-se a importância de estudos mais aprofundados da química medicinal, para a busca de novos candidatos a agentes antipsicóticos ideais.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Sun J, Zhao M, Fanous AH, Zhao Z. Characterization of Schizophrenia Adverse Drug Interactions through a Network Approach and Drug Classification. *BioMed Research International*. 2013;1-10.
2. Melnik T, Soares BG, Pugames, Atallahna. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. *São Paulo Med. J.* 2010;128(2):141-166.
3. Silva RCB. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicol. USP*.2006;17(4):263-285.
4. Stones JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia a synthesis and selective review. *J.Psychopharmacol.* 2007;21(4):440-452.
5. Bali A, Sen U, PeshinT. Synthesis, docking and pharmacological evaluation of novel indole based potential atypical antipsychotics. *Eur. J. Med. Chem.* 2014;(74):477-490.
6. Durão ANM, Souza MCBM, Miaso AI. Cotidiano de portadores de esquizofrenia após uso de clozapina e acompanhamento grupal. *Rev. Esc. Enferm. USP* 2007;41(2):251-257.

7. Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. *Rev. Psiquiatr.* 2007;34 Suppl 2:184-188.
8. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics.* 2010;(125):160-179.
9. López-Muñoz F, Alam OC, Rubio G, Cuenca E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2004;28(1):205-208.
10. Frota LH. *Cinquenta anos de medicamentos antipsicóticos em psiquiatria* [Internet]; Rio de Janeiro: INSTITUTO DE PSICOLOGIA DA UFRJ; 2003 [cited 2014 abr 12]; Disponível em: <http://www.medicina.ufrj.br/cursos/LH%20FROTA%20-%201%20Ed%20-%2050%20ANOS%20DE%20MEDICAMENTOS%20ANTIPSICOTICOS.pdf>
11. Menegatti R, Fraga CAM, Barreiro EJ, Lima VLE, Rates SMK, Costa TD. Esquizofrenia: quarenta anos da hipótese dopaminérgica sob a ótica da quimicamedicinal. *Quim. Nova.* 2004;27(3):447-455.
12. Moller HJ. Antipsychotic agents. Gradually improving treatment from the traditional oral neuroleptics to the first atypical depot. *European Psychiatry.* 2005;20:379-385.
13. Mortimer AM. Antipsychotic treatment in schizophrenia: atypical options and NICE guidance. *European Psychiatry.* 2003;18:209-219.
14. Su J, Tang H, Mckittrick BA, Burnett DA, Zhang H, Smith-Torhan, Fawzi A et al. Modification of the clozapine structure by parallel synthesis. *Bioorg. Med. Chem.* 2006;16: 4548–4553.
15. Shayegan DK, Stahl SM. Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile. *CNS Spectr.* 2004;10Suppl 11:6-14.
16. Sampaio LRL. Efeitos comportamentais e neuroquímicos da clorpromazina e clozapina no modelo de esquizofrenia induzido pela cetamina em camundongos [dissertation]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará/UFC; 2011. 85p.
17. Garzya V, Forbes IT, Gribble AD, Hadley MS, Lightfoot AP, Payne AH et al. Studies towards the identification of a new generation of atypical antipsychotic agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2007;17:400-405.
18. Boyda HN, Tse L, Procyshyn RN, Honer WG, Barr AM. Preclinical models of antipsychotic drug-induced metabolic side effects. *Trends Pharmacol. Sci.* 2010;31:484-497.
19. Newman-Tancredi A, Kleven MS. Pharmacology of “atypicality” of antipsychotic drugs: status and perspectives. *Arch. Psych. Psych.* 2010;4: 5–11.
20. Sekhar KVG, Vyas DRK, Nagesh HN, Rao VS. Pharmacophore Hypothesis for Atypical Antipsychotics. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2012;33(9):2930-2936.
21. Tomic M, Ignjatovic D, Tovilovic G, Andric D, Roglic G, Kostic-Rajacic S. Two new phenylpiperazines with atypical antipsychotic potential. *Bioorg. Med. Chem.* 2007;17: 5749–5753.
22. Souza JS. Eficácia de antipsicóticos atípicos comparados à clozapina em pacientes com esquizofrenia refratária: revisão sistemática e metanálise [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/USP; 2010. 182 p.

23. Lemke TL, Williams DA. *Foye's principles of medicinal chemistry*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2008. 1009 p.
  24. Jafari S, Fernandez-Enright F, Huang XF. Structural Contributions of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *J. Neurochem.* 2012;120:371-384.
  25. Álamo C, López-Muñoz F. The Pharmacological Role and Clinical Applications of Antipsychotics' Active Metabolites: Paliperidone versus Risperidone. *Clin. Exp. Pharmacol.* 2013; 3:1-12
  26. Psicosite [Internet]. Seroquel. [cited 2014 abr 20]; Disponível em: <http://www.psicosite.com.br/far/anp/bula/seroquel-b.htm>
  27. Fernandes JPS. Planejamento e síntese de compostos potencialmente ligantes nos receptores 5-HT<sub>2c</sub> e H<sub>4</sub> [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2010. 224 p.
  28. Jafari S. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Antipsychotic Drugs Based on Olanzapine that Display Reduced Weight Gain and Metabolic Side Effects [dissertation]. School of Health Sciences: University of Wollongong; 2012. 140 p.
  29. Peixoto HGE, Vasconcelos IAL, Sampaio ACM, Ito MK. Antidepressivos e alterações no peso corporal. *Rev. Nutr.*2008; 21(3):341-348.
  30. Sena EP, Sampaio AS, Quarantini LC, Oliveira IR. Diabetes mellitus e antipsicóticos atípicos. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2003; 25(4):253-257.
  31. Hounie A, Mathis A, Sampaio AS, Mercadante MT. Aripiprazol e síndrome de Tourette. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2004;26(3): 213.
-