

# Tratamento farmacológico de acatisia induzida por antipsicóticos

## Pharmacological treatment of neuroleptic-induced akathisia

Adriano Resende Lima, Josué Bacaltchuk e Marcos PT Ferraz

Departamento de Psiquiatria da Unifesp/EPM. São Paulo, SP, Brasil

**Resumo** **Introdução:** A acatisia induzida por antipsicóticos é um transtorno de movimento relacionado ao sistema motor e caracterizado por sensação subjetiva de inquietude interna, irritabilidade ou disforia que podem ser intensas. Associa-se à sensação física e objetiva de desassossego e a movimentos não discinéticos. Esse efeito adverso pode predispor à pobre adesão ao tratamento e, conseqüentemente, favorecer recaídas. Assim, a escolha do melhor tratamento contribui para o alívio do sofrimento dos pacientes e favorece o melhor prognóstico.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia e a tolerabilidade dos betabloqueadores, benzodiazepínicos e anticolinérgicos, comparados ao placebo e entre si, no tratamento de acatisia induzida por antipsicóticos, independente de idade ou diagnóstico psiquiátrico.

**Métodos:** Todos os estudos controlados, obtidos a partir das estratégias de busca que compararam betabloqueadores de ação central, benzodiazepínicos ou anticolinérgicos ao placebo e entre si, independente de sexo, idade ou diagnóstico psiquiátrico, foram considerados para esta atualização. Até março de 1999, foram consultadas sete bases de dados eletrônicos, sendo também examinadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados.

**Resultados:** São apresentados 22 estudos controlados, sendo 13 comparando betabloqueadores, benzodiazepínicos e anticolinérgicos ao placebo e nove comparando diretamente as intervenções entre si.

**Conclusões:** As três intervenções farmacológicas demonstraram eficácia superior comparadas ao placebo. Betabloqueadores de ação central mostraram-se mais eficazes, quando comparados a betabloqueadores de ação periférica, benzodiazepínicos e anticolinérgicos.

**Descritores** Acatisia. Antipsicóticos. Farmacoterapia. Beta-antagonistas adrenérgicos. Ansiolíticos benzodiazepínicos. Agentes anticolinérgicos

**Abstract** **Introduction:** Neuroleptic-induced akathisia is a movement disorder related to the motor system characterized by complaints of inner restlessness, mental uneasiness, or dysphoria, all of which can be intense. Restlessness and non-dyskinetic movements are associated with these symptoms. This adverse effect to neuroleptics can lead to poor compliance with treatment, and thus, ultimately, to an increased risk of relapse.

**Objectives:** To review the effectiveness and tolerability of beta-blockers, benzodiazepines and anticholinergics in the treatment of neuroleptic-induced akathisia, comparing each drug group with placebo and between each other, regardless of age or psychiatric diagnosis.

**Methods:** All controlled studies, obtained with certain search strategies, which fulfilled the inclusion criteria, were included in the review. Up to March 1999, seven electronic databases were assessed as well as the references of each clinical trial retrieved.

**Results:** There are 22 controlled clinical trials, 13 comparing beta-blockers, benzodiazepines and anticholinergics with placebo, and 9 comparing directly two or more active treatments.

**Conclusions:** The three pharmacological interventions showed a better efficacy compared to placebo. Central action beta-blockers revealed a better efficacy when compared to peripheral action beta-blockers, benzodiazepines, and anticholinergics.

**Keywords** Psychomotor agitation. Antipsychotic agents. Drug therapy. Adrenergic beta-antagonists. Anti-anxiety agents, benzodiazepine. Cholinergic antagonists.

## Introdução

A acatisia induzida por antipsicóticos é um transtorno de movimento relacionado ao sistema motor e caracterizado por sensação subjetiva de inquietude interna, irritabilidade ou disforia que podem ser intensas.<sup>1,2</sup> Associa-se à sensação física e objetiva de desassossego e a movimentos não discinéticos, incluindo balanço alternado dos pés, caminhar no mesmo lugar, movimentos no sentido ântero-posterior do tronco ou balanço alternados das pernas quando sentado.<sup>3</sup> Nos casos graves, os pacientes levantam-se e abaixam-se como tentativa de aliviar o sofrimento causado pela sensação de desassossego.

Em relação à classificação, a acatisia pode ser classificada como aguda e crônica, de acordo com o tempo de aparecimento dos sintomas, que está relacionado à dosagem do antipsicótico. Barnes & Braude<sup>4</sup> definem acatisia aguda como aquela cujos sintomas tenham ocorrido nos primeiros seis meses após a introdução do antipsicótico ou o aumento de sua dosagem. Em contraste, acatisia crônica é definida como aquela cujos sinais e sintomas não tenham ocorrido em associação ao aumento de dose de antipsicótico.

Dados epidemiológicos revelam que a prevalência de acatisia em indivíduos tratados com antipsicóticos varia de 20% a 75%, ocorrendo mais freqüentemente nos três primeiros meses da farmacoterapia.<sup>5,6</sup> Sua ocorrência associa-se não somente à administração aguda do antipsicótico, mas também ao recente aumento da dose, acometendo principalmente indivíduos jovens, independente do sexo. Outros fatores de risco associados à ocorrência de acatisia seriam a potência terapêutica do antipsicótico e a via de administração do fármaco.<sup>7</sup>

A acatisia pode ser confundida com agitação psicótica ou ansiedade, principalmente se o indivíduo descreve sensação subjetiva de "estar sendo controlado por forças externas".<sup>6</sup> Dentre as suas principais complicações, encontra-se a disforia que, em casos mais graves, pode predispor ao suicídio. Além disso, esse efeito adverso pode contribuir para a pobre adesão do paciente ao tratamento, favorecer recaídas e agravar o prognóstico.<sup>8</sup>

A fisiopatologia da acatisia induzida por antipsicóticos permanece desconhecida. Dentre as hipóteses propostas, o antagonismo entre as vias dopaminérgicas mesolímbicas e mesocorticais parece constituir hipótese plausível, mas não completamente satisfatória. A idéia de que o bloqueio dopaminérgico predisporia à emergência dos sintomas de acatisia foi sustentada por estudos de PET-Scan conduzidos por Farde et al.<sup>9,10</sup> Segundo essa hipótese, fármacos que reduzissem os sintomas extrapiramidais, advindos do bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2, deveriam ter efeito terapêutico também na acatisia.

A eficácia dos betabloqueadores no tratamento da acatisia tem sido explicada com base na hipótese de sua ação antagonística aos efeitos inibitórios da descarga noradrenérgica sobre a área tegmental ventral (origem do sistema dopaminérgico mesolímbico e mesocortical), o que levaria ao aumento da neurotransmissão dopaminérgica.<sup>11</sup>

O envolvimento do sistema GABAérgico pode ser explicado pela suposta ação terapêutica de agentes anticolinérgicos e benzodiazepínicos na acatisia induzida por antipsicóticos. O bloqueio dopaminérgico na via nigroestriatal predisporia

ao aumento da neurotransmissão colinérgica e subsequente diminuição da neurotransmissão GABAérgica.

As intervenções terapêuticas disponíveis para o tratamento da acatisia induzida por antipsicóticos baseiam-se nas hipóteses fisiopatológicas citadas e incluem o uso de betabloqueadores, drogas anticolinérgicas e benzodiazepínicos.

## Objetivos

Determinar se o uso de anticolinérgicos, betabloqueadores e benzodiazepínicos é eficaz no tratamento da acatisia induzida por antipsicóticos, quando comparados ao placebo ou a nenhuma intervenção.

Avaliar a existência de efeito diferencial entre as diversas intervenções em relação à eficácia e à tolerabilidade.

Testar a hipótese de que o uso de betabloqueadores de ação central constitui a intervenção terapêutica de maior eficácia, quando comparada às outras intervenções.

## Métodos

Neste artigo, incluíram-se ensaios clínicos controlados em que betabloqueadores, benzodiazepínicos e anticolinérgicos foram comparados ao placebo e entre si no tratamento da acatisia aguda induzida por antipsicóticos, diagnosticada por qualquer critério, independente de raça, sexo ou diagnóstico psiquiátrico.

Para obtenção dos ensaios clínicos, foi realizada pesquisa manual associada à pesquisa eletrônica. Com o objetivo de localizar estudos da forma mais ampla possível, inicialmente foram pesquisadas as seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, Embase, Lilacs, Psyclit, Scisearch, a base de dados do grupo de esquizofrenia da Colaboração Cochrane e o Cochrane Controlled Trials Register. Posteriormente, foram revisadas as referências bibliográficas dos estudos selecionados, contatados os autores dos trabalhos e as companhias farmacêuticas.

## Resultados

Até setembro de 1999, foram identificados 22 estudos controlados. Dentre os artigos encontrados, as comparações distribuíram-se da seguinte forma: sete compararam betabloqueadores ao placebo, dois compararam benzodiazepínicos ao placebo, um à não-intervenção, três compararam anticolinérgicos ao placebo, e nove estudos compararam as intervenções entre si.

### Betabloqueadores *versus* placebo

O primeiro relato de eficácia do propranolol, no tratamento da acatisia induzida por antipsicóticos, ocorreu em 1984 pelo estudo de Lipinski et al,<sup>12</sup> em que nove entre 12 pacientes tratados com propranolol apresentaram remissão completa dos sintomas.

Os estudos abertos iniciais foram seguidos de estudos controlados, comparando betabloqueadores ao placebo, em pacientes que desenvolveram sintomas de acatisia na vigência de farmacoterapia antipsicótica, independente do diagnóstico psiquiátrico. Dos sete estudos controlados, comparando betabloqueadores ao placebo, seis utilizaram propranolol (betabloqueador de ação central), e um utilizou nadolol (betabloqueador de ação periférica) (Tabela 1). Os estudos de Sachdev et al<sup>7</sup> e Adler et al<sup>13</sup> compararam três grupos: um re-

cebendo propranolol, outro, benzotropina, e um grupo-controle que recebeu placebo. Desses estudos controlados, podem-se destacar os seguintes pontos:

- em relação ao placebo, o propranolol mostrou-se benéfico em cinco entre seis estudos, enquanto o nadolol não demonstrou benefícios terapêuticos. Metade dos estudos que utilizaram propranolol revelou redução significativa nos sintomas de acatisia (acima de 50% de redução nos sintomas);
- com o uso de propranolol, as reduções percentuais médias nos sintomas de acatisia – média de seis dias de tratamento – variaram entre 7,8% e 69,2%. Com o uso do placebo, as variações médias oscilaram entre 0% e 60,0%. Em um estudo,<sup>14</sup> 19,2% dos pacientes tratados com propranolol apresentaram piora dos sintomas acatísicos. Em outro,<sup>15</sup> 54,5% dos pacientes tratados, sem especificação do grupo, apresentaram ausência de

resposta. A remissão completa dos sintomas – 100% de redução – não foi relatada em nenhum estudo;

- as doses de propranolol variaram de 20 mg a 120 mg. Estudos que utilizaram doses abaixo de 60 mg mostraram resultados menos favoráveis.

### Benzodiazepínicos versus placebo ou não intervenção

O primeiro estudo controlado, avaliando a eficácia dos benzodiazepínicos, no caso o lorazepam, foi publicado em 1987 por Bartels et al.<sup>16</sup> Os outros dois estudos controlados, comparando benzodiazepínicos ao placebo em pacientes com acatisia induzida por antipsicóticos, utilizaram clonazepam (Tabela 2).

Todos os estudos mostraram redução percentual média significativa nos sintomas de acatisia. Os principais pontos a destacar dentre esses estudos são:

**Tabela 1 - Estudos controlados publicados comparando betabloqueadores ao placebo no tratamento da acatisia induzida por antipsicóticos**<sup>7,13-15,24,25,29</sup>

Estudo	Intervenção e dose	N placebo	Critérios acatisia (escalas)	Tipos de pacientes	Resultados (% de Mudanças nos sintomas de acatisia)		Tipo de estudo	Medicação concomitante
					intervenção	placebo		
Kramer <sup>14</sup>	Propranolol 60 mg 10 (10)	10 (10)	Akathisia Rating Scale (ARS)	esquizofrênicos	69,2%	15,3%	R,C,D	Anticolinérgicos
Adler <sup>29</sup>	Propranolol 20-60 mg 6 (6)	6 (6)	Simpson/Angus EPS Scale	qualquer diagnóstico	57,1%	14,3%	R,C,D	
Adler <sup>13</sup>	Propranolol 80 mg 16 (16)	9 (9)	Barnes Akathisia Scale	qualquer diagnóstico	37,5%	0%	R,D	Benzodiazepínicos
Sachdev <sup>7</sup>	Propranolol 1 mg (EV) 6 (6)	6 (6)	Akathisia Rating Scale (ARS)	qualquer diagnóstico	32,4%	14,3%	R,C,D	
Irwin <sup>15</sup>	Propranolol 20 mg 6 (6)	5 (5)	Involuntary Movement and Extrapiramidal Scale (IMEPS)	esquizofrenia crônica	7,8%	20%	R,D	
Kramer <sup>24</sup>	Propranolol 6 (6)	5 (5)	Akathisia Rating Scale (ARS)	Esquizofrênicos (DSM-III)	59,3%	0%	R,C,D	Anticolinérgicos
	Nadolol 40-80 mg 6 (6)	6 (6)	Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS)	qualquer diagnóstico	40,7%	60%	R,D	Anticolinérgicos e Benzodiazepínicos
	10 (13)	10 (12)		(DSM-IIIIR)				

C: cruzado  
D: duplo-cego  
R: randomizado  
E: # terminaram estudo / (#) randomizados

**Tabela 2 - Estudos controlados publicados comparando benzodiazepínicos ao placebo no tratamento da acatisia induzida por antipsicóticos**<sup>16-18</sup>

Estudo	Intervenção e dose	N placebo	Critérios acatisia (escalas)	Tipos de pacientes	Resultados (% de Mudanças nos sintomas de acatisia)		Tipo de estudo	Medicação concomitante
					intervenção	placebo		
Kutcher <sup>17</sup>	Clonazepam 1 mg 7 (7)	7 (7)	Chouinard ESRS	qualquer diagnóstico	80%	10%	R, D	
Pujalte <sup>18</sup>	Clonazepam 0,5-2,5 mg 6 (6)	6 (6)	Barnes Rating Scale	Transtornos psicóticos (DSMIIIIR)	71%	38%	R, D	Anticolinérgicos
Bartels <sup>16</sup>	Lorazepam 2 mg 16	8*	Rating Scale (Bartels et al 1981)	qualquer diagnóstico	82,3%	35,7%	A	

A: aberto  
D: duplo-cego  
R: randomizado  
a: # completaram estudo / (#) randomizados  
\*grupo-controle = não intervenção

1. o clonazepam mostrou-se benéfico, quando comparado ao placebo. O mesmo foi observado com o lorazepam, quando comparado à não-intervenção;
2. as reduções percentuais médias nos sintomas de acatisia variaram entre 71% e 80%, comparadas às variações entre 0% e 38% com placebo e de 36,7% com não-intervenção. Não houve piora dos sintomas acatísicos em nenhum estudo para os grupos que receberam clonazepam nem para os que receberam placebo ou não-intervenção. Em um estudo,<sup>17</sup> a remissão completa dos sintomas foi observada em 14,3% dos pacientes tratados com clonazepam, sendo que 71,4% dos tratados com placebo não apresentaram resposta;
3. em relação à taxa de recaídas, o estudo de Pujalte et al<sup>18</sup> revelou que, após uma semana de interrupção do tratamento, houve taxa parcial, mas significativa (não especificada), de recaídas no grupo tratado com clonazepam, sugerindo que o período de duas semanas de tratamento poderia ser curto;
4. as doses de clonazepam utilizadas variaram de 0,5 mg a 2,5 mg. Essas doses são freqüentemente menores que as utilizadas nos quadros epiléticos (aproximadamente 4 mg/dia) e as utilizadas nos quadros maníacos (aproximadamente 6 mg/dia). A dose utilizada de lorazepam foi de 2 mg. Não se observou relação direta entre dose de medicação e resposta terapêutica nesses estudos.

### Anticolinérgicos versus placebo

Friss et al<sup>19</sup> realizaram o primeiro estudo controlado, no qual se comparou anticolinérgico (biperideno) ao valproato de sódio e ao placebo, em indivíduos com sintomas de acatisia, independentemente do diagnóstico psiquiátrico (Tabela 3).

Posteriormente surgiram mais dois estudos<sup>7,13</sup> que utilizaram três grupos de tratamento: benzotropina, propranolol e placebo. Os três estudos demonstraram redução percentual média significativa dos sintomas acatísicos nos grupos que receberam anticolinérgico, quando comparados ao placebo. De uma forma geral, podem-se destacar os seguintes pontos:

- comparados ao placebo, os anticolinérgicos mostraram-se benéficos. A redução percentual média nos sintomas

de acatisia com o uso de biperideno ou benzotropina foi superior àquela observada com placebo;

- não houve piora dos sintomas de acatisia no grupo sob intervenção nem no grupo-controle. A remissão completa dos sintomas – 100% de redução – foi observada em aproximadamente 50% dos pacientes tratados com biperideno, sendo que cerca de 35% dos pacientes desse mesmo grupo não apresentaram resposta.

### Betabloqueadores, benzodiazepínicos e anticolinérgicos comparados entre si

Dos nove estudos identificados (Tabela 4), quatro compararam betabloqueadores entre si, um comparou betabloqueador e benzodiazepínico, dois compararam betabloqueador e anticolinérgico, e dois compararam benzodiazepínico e anticolinérgico.

De uma forma geral, podem-se destacar os seguintes pontos:

- os betabloqueadores de ação central (propranolol) mostraram eficácia superior aos betabloqueadores de ação periférica (atenolol) e levemente superior aos benzodiazepínicos que, por sua vez, demonstraram eficácia superior aos anticolinérgicos. Dentre os betabloqueadores de ação central, não foi observada diferença de eficácia quanto à seletividade por receptores beta (propranolol: bloqueador não seletivo de receptores beta1; metaxolol e metoprolol: bloqueadores seletivos de receptores beta1);
- as reduções percentuais médias nos sintomas de acatisia com o uso de betabloqueadores de ação central (média de 7,3 dias de tratamento) variaram entre 50% e 100%, enquanto com o uso de betabloqueadores de ação periférica (média de 10 dias de tratamento), as reduções foram de 0%. As reduções percentuais médias com o uso de benzodiazepínicos (média de 21 dias de tratamento) variaram entre 25% e 87,5%, enquanto com o uso de anticolinérgicos (média de 4 dias de tratamento), variaram entre 0% e 72,8%. A remissão completa dos sintomas acatísicos foi observada em 100% dos pacientes tratados com propranolol no estudo de Dumon et al.<sup>20</sup> No estudo de Reiter et al,<sup>21</sup> foi identificada piora dos sintomas em 28,5% dos pacientes tratados com atenolol.

**Tabela 3 - Estudos controlados publicados comparando anticolinérgicos ao placebo no tratamento da acatisia induzida por antipsicóticos<sup>7,13,19</sup>**

Estudo	N		Critérios acatisia (escalas)	Tipos de pacientes	Resultados (% de mudanças nos sintomas de acatisia)		Tipo de estudo	Medicação concomitante
	Intervenção e dose	placebo			intervenção	placebo		
Friss <sup>19</sup>	Biperideno 6-2 mg 15 (15)	15 (15)	Sct.Hans Rating Scale for neurological side effects	qualquer diagnóstico	57%	0%	R,C,D	Benzodiazepínicos
Adler <sup>13</sup>	Benzotropina 6 mg 4(7)	9(9)	BarnesAkathisia Scale	qualquer diagnóstico	42,8%	0%	R,D	
Sachdev <sup>7</sup>	Benzotropina 2 mg 6(6)	6(6)	Rating Akathisia Scale	qualquer diagnóstico	4,2%	4,3%	R,C,D	

C: cruzado

D: duplo-cego

R: randomizado

E: # terminaram estudo / (#) randomizados

**Tabela 4 - Estudos controlados publicados comparando betabloqueadores, benzodiazepínicos e anticolinérgicos no tratamento da acatisia induzida por antipsicóticos**<sup>20,23,26,28,30,31</sup>

Estudo	N		Critérios acatisia (escalas)	Tipos de pacientes	Resultados (% de Mudanças nos sintomas de acatisia)		Tipo de estudo	Medicação concomitante
	Intervenção e dose	placebo			intervenção	placebo		
Adler <sup>28</sup>	Propranolol	Metoprolol 75 mg	Barnes Akathisia Scale	qualquer diagnóstico	64,2%	64,4%	R,D	
Reiter <sup>21</sup>	4 (4) Atenolol	Propra-nolol 20-60 mg	Simpson/Angus EPS Scale	qualquer diagnóstico	0%	58,3%	C,A	
Adler <sup>27</sup>	7 (7) Propranolol	Lorazepam 2 mg	Simpson/Angus EPS Scale	esquizofrenia Crônica (DSM-III)	75%	25%	R	
Zubenko <sup>26</sup>	6 (6) Propranolol	Metoprolol 200-400 mg	Chouinard	qualquer diagnóstico (DSM-III)	86,8%	47,3%	C,A	Mesilato de Benzotropina
Corwin <sup>22</sup>	4 (4) Propranolol	1 (1) Benzotropina 1,5-4 mg	ESRS não especificado	não especificado	50%	0%	A	
Adler <sup>23</sup>	9 (9) Propranolol	8 (8) Benzotropina 4 mg	Simpson/Angus ERS Scale	qualquer diagnóstico	50%	0%	A	
Dumon <sup>20</sup>	9 (9) Propranolol	9 (9) Betaxo-lol 20 mg	Chouinard	qualquer diagnóstico (DSM-IIIIR)	100%	89,4%	R,C,D	
Horiguchi <sup>31</sup>	9 (9) Clonazepam	9 (9) droga antiparkinsoniana não especificada	ESRS Rating Scale for Akathisia (Yagi-1974)	transtorno esquizoafetivo	87,5%	66,6%	R,D	
Gabrat <sup>30</sup>	8(8) Diazepam	6(6) Difenidramina 50 mg (EV)	Não especificado	qualquer diagnóstico	74,7%	72,8%	R,D	
	9(9)	11(11)						

A: aberto

C: cruzado

D: duplo-cego

R randomizado

E: # terminaram estudo / (#) randomizados

## Discussão

Betabloqueadores, benzodiazepínicos e anticolinérgicos, quando comparados ao placebo ou à não-intervenção, mostraram-se eficazes na redução dos sintomas de acatisia em pacientes submetidos à farmacoterapia antipsicótica. Os benzodiazepínicos apresentaram maior redução percentual média nos sintomas acatísicos. As três intervenções foram bem toleradas, não havendo diferença significativa entre elas.

Não foi observada recaída em nenhum dos grupos estudados. Não foi identificado estudo que tivesse feito acompanhamento dos pacientes por médio e longo período, visto que o tempo de acompanhamento dos pacientes variou entre 3 e 30 dias. Até o momento, não há referências de estudos publicados com delineamento específico para avaliar prevenção de recaídas.

Poucos fatores preditivos de resposta puderam ser identificados. Alguns estudos sugeriram que a melhora dos sintomas de acatisia pode estar relacionada à melhora da ansiedade, visto que betabloqueadores e benzodiazepínicos são ansiolíticos.

A taxa de interrupção prematura do tratamento foi baixa, provavelmente, pelo curto período de seguimento e pelo baixo número de pacientes envolvidos nos estudos. O estudo de Irwin et al,<sup>15</sup> comparando betabloqueador de ação central ao placebo, revelou taxa de interrupção prematura do tratamento de 33,3% no grupo-placebo. Nos estudos de Kramer,<sup>14,24</sup> em que também foram comparados

betabloqueador de ação central ao placebo, foram identificados, respectivamente, 13% e 30% de abandonos. No estudo de Kutcher,<sup>17</sup> comparando benzodiazepínico ao placebo, um entre 15 pacientes abandonou o estudo. No estudo de Adler,<sup>13</sup> em que comparou-se anticolinérgico ao placebo, foram identificados 57,1% de interrupção prematura do tratamento no grupo sob intervenção.

Os resultados observados devem ser vistos com cautela, pois podem ter sido influenciados por outros fatores como, por exemplo, o uso de tratamentos concomitantes. Nos estudos de Kramer et al,<sup>14,24</sup> os pacientes tratados com propranolol faziam uso concomitante de anticolinérgicos, enquanto no estudo de Adler et al,<sup>13</sup> faziam uso concomitante de benzodiazepínicos. No estudo de Pujalte et al,<sup>18</sup> cinco dos seis pacientes tratados com clonazepam receberam anticolinérgicos. No estudo de Wells et al,<sup>25</sup> os pacientes distribuídos para o grupo-placebo faziam uso concomitante de anticolinérgicos e benzodiazepínicos, o que pode ter influenciado para a alta resposta ao tratamento observada nesse grupo (60%), enquanto no estudo de Zubenko et al,<sup>26</sup> quatro entre cinco pacientes faziam uso concomitante de mesilato de benzotropina. Outro fator importante é o tempo de acompanhamento dos pacientes. Nenhum dos estudos analisados apresentou tempo de seguimento dos pacientes superior a 30 dias. Esse curto período pode ter conduzido a uma observação apenas inicial das respostas terapêuticas e, conseqüentemente, a uma não identificação de possíveis recaídas.

das. O número reduzido de pacientes por grupo de tratamento também deve ser considerado. Não foi identificado estudo que tivesse utilizado acima de 17 pacientes, sendo que muitos utilizaram apenas seis pacientes por grupo de tratamento.

Os estudos disponíveis que compararam as intervenções entre si revelaram que betabloqueadores, principalmente os de ação central, apresentaram eficácia superior aos betabloqueadores de ação periférica e aos benzodiazepínicos que, por sua vez, foram superiores aos anticolinérgicos na redução dos sintomas acatísicos.

Uma questão relevante a ser esclarecida é se as associações entre fármacos são superiores às intervenções isoladas, e qual é a melhor combinação possível. Outra questão relevante a ser investigada é se há diferença de resposta aos tratamentos propostos em função do diagnóstico psiquiátrico dos pacientes.

Até o presente momento, não foi identificado estudo que tivesse avaliado a redução da dose do antipsicótico como intervenção terapêutica possível.

## Conclusão

Os resultados encontrados sugerem eficácia superior das três intervenções terapêuticas comparadas ao placebo e dos betabloqueadores de ação central sobre betabloqueadores de ação periférica, benzodiazepínicos e anticolinérgicos. Quando comparados aos anticolinérgicos, os benzodiazepínicos revelaram eficácia levemente superior.

Enquanto não se dispõe de dados adicionais que possam trazer melhores evidências, o uso de betabloqueadores de ação central, isolado ou combinado a outros fármacos, parece ser a intervenção terapêutica de maior eficácia. Caso os pacientes não respondam à farmacoterapia com betabloqueadores, a utilização de benzodiazepínicos, de forma isolada ou combinada, pode ser considerada.

## Referências

- Halstead SM, Barnes TR, Speller JC. Akathisia: prevalence and associated dysphoria in a inpatient population with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994;164(2):177-83.
- Marder SR, Midha KK, Van Putten T, Aravagiri M, Hawes EM, Hubbard JW, et al. Plasma levels of fluphenazine in patients receiving fluphenazine decanoate. *Br J Psychiatry* 1991;158:658-65.
- Braude WM, Barnes TRE, Gore S. Clinical characteristics of akathisia: a systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions. *Br J Psychiatry* 1983;143:139-50.
- Barnes TRE, Braude WM. Persistent akathisia associated with early tardive dyskinesia. *Postgrad Med* 1984;60:359-61.
- Ayd FJ. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA* 1961;175:1054-60.
- Grebb JA. Medication induced movement disorders. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Williams & Wilkins Press; 1995. p. 1909-15.
- Sachdev P, Louragan C. Intravenous Benzotropine and propranolol challenges in acute neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol* 1993;16(4):324-31.
- Barnes TRE, Edwards JG. The side-effects of antipsychotic drugs in CNS and neuromuscular effects. *Antipsychotic Drugs and Their Side-Effects*. London (UK): Harcourt Brace & Company; 1993.
- Farde L, Norstrom AL, Halldin C. Time course of D2 dopamine receptor occupancy examined by PET after single oral doses of haloperidol. *Psychopharmacol (Berl)* 1992;106(4):433-8.
- Lipinski JF-Jr, Mallya G, Zimmerman P, Pope HG-Jr. Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry* 1989;50(9):339-42.
- Lipinski JF-Jr, Zubenko GS, Cohen BM, Barreira PJ. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1984;141(3):412-5.
- Adler LA, Peselow E, Rosenthal M, Angrist B. A controlled comparison of the effects of propranolol, benzotropine and placebo on akathisia: an interim analysis. *Psychopharmacol Bull* 1993;29(2):283-6.
- Kramer MS, Gorkin G, DiJohnson C, Sheves P. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia in schizophrenics. A double blind, placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 1988;24(7):823-7.
- Irwin M, Sullivan G, Van Putten T. Propranolol as a primary treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1988;10(2):244-50.
- Bartels M, Heide K, Marin K, Schied HW. Treatment of akathisia with lorazepam. An open clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1987;20(2):51-3.
- Kutcher S, Wilkinson P, Mackenzie S, Marton P, Ehrlich M. Successful clonazepam treatment of neuroleptic induced akathisia in older adolescents and young adults: double-blind, placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9(6):403-6.
- Pujalte D, Bottai T, Hue B, Alric R, Pouget R, Blayac JP et al. A double blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol* 1994;17(3):236-42.
- Friss T, Rosted CT, Gerlach J. Sodium valproate and biperiden in neuroleptic-induced akathisia, parkinsonism and hiperkinesia. A double-bind, cross-over study with placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(3):178-87.
- Dummon JP, Catteau J, Lamuir I, Dupuis BA. Randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled comparisons of propranolol and betaxolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1992;149(5):647-50.
- Reiter S, Adler L, Angrist B, Corwin J, Rotrosen J. Atenolol and propranolol in neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7(4):279-80.
- Corwin J, Hemdal P, Angrist B, Rotrosen J. Neuroleptic-induced akathisia: propranolol versus benzotropine. *Biol Psychiatry* 1988;23(2):211-3.
- Adler LA, Reiter S, Corwin J, Hemdal P, Angrist B, Rotrosen J. Differential effects of propranolol and benzotropine in patients with neuroleptic-induced akathisia. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(3):519-21.
- Kramer MS, Gorkin G, DiJohnson C, Sheves P. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia in schizophrenics. A double blind, placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 1989;24(7):823-7.
- Wells BG, Cold JA, Marken PA, Brown CS, Chu CC, Johnson RP, et al. A placebo-controlled trial of nadolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychiatry* 1991;52(6):255-60.
- Zubenko GS, Lipinski JF, Cohen BM, Barreira PJ. Comparison of metoprolol and propranolol in the treatment of akathisia. *Psychiatry Res* 1984;11(2):143-9.
- Adler LA, Angrist B, Peselow E, Corwin J, Rotrosen J. Efficacy of propranolol in neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5(3):164-6.
- Adler L, Angrist B, Rotrosen J. Metoprolol versus propranolol. *Biol Psychiatry* 1990;27:673-5.
- Adler LA, Angrist B, Peselow E, Corwin J, Manslanski R, Rotrosen J. A controlled assessment of the propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1986;149:42-5.
- Gabrat D, Hamilton J, Belmaker RH. Intravenous diazepam in the treatment of neuroleptic-induced acute dystonia and akathisia. *Am J Psychiatry* 1978;135(10):1232-3.

30. Horiguchi J, Nishimatsu O. Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepan on akathisia and parkinsonism occurred after antiparkinsonian drugs withdrawal: a double blind study. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46(3):733-9.
31. Kim A, Adler L, Angrist B, Rotrosen J. Efficacy of low dose metoprolol in neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9(4):294-6.
32. Neu C, Dimascio A, Demirgian E. Antiparkinson medication in the treatment of extrapyramidal side effects: single or multiple daily doses? *Curr Ther Res* 1972;14(5):246-51.

---

**Correspondência**

Adriano Resende Lima

Rua Augusta 2895, conj. 52

01413-100 São Paulo, SP, Brasil

Tel./Fax: (0xx11) 3060-8207/3082-2193

E-mail: kos@ifxbrasil.com.br

---