



ne.com/online/index.do".HYPERLINK "http://www.uptodateonline.com/online/index.do"com HYPERLINK "http://www.uptodateonline.com/online/index.do"/HYPERLINK "http://www.uptodateonline.com/online/index.do"onlineHYPERLINK "http://www.uptodateonline.com/online/index.do"/HYPERLINK "http://www.uptodateonline.com/online/index.do"indexHYPERLINK "http://www.uptodateonline.com/online/index.do".HYPERLINK "http://www.uptodateonline.com/online/index.do"do.).

## 2. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia ou também denominados transtornos esquizofrênicos constituem um grupo de distúrbios mentais graves, sem sintomas patognomônicos, mas caracterizados por distorções do pensamento e da percepção, por inadequação e embotamento do afeto sem prejuízo na capacidade intelectual (embora ao longo do tempo possam aparecer prejuízos cognitivos). Seu curso é variável, aproximadamente 30% dos casos apresentando recuperação completa ou quase completa, com cerca de 30% com remissão incompleta e prejuízo parcial de funcionamento e 30% com deterioração importante e persistente da capacidade de funcionamento profissional, social e afetivo (1-3).

Embora não se identifique nenhum sintoma patognomônico, existe uma hierarquia de sintomas. Para fins do diagnóstico de esquizofrenia exige-se a presença de pelo menos uma das síndromes, sintomas ou sinais de um grupo de maior hierarquia, ou pelo menos dois dos sinais e sintomas de um grupo de menor hierarquia. Estes sintomas devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos um mês (ou por algum tempo durante a maioria dos dias), juntamente com a exclusão de diagnósticos de transtornos de humor, transtornos atribuíveis a doença cerebral orgânica, intoxicação, dependência ou abstinência relacionada a álcool ou outras drogas. É de importância especial para a confirmação do diagnóstico de esquizofrenia a ocorrência de uma perturbação das funções que dão à pessoa normal um senso de individualidade, unicidade e de direção de si mesmo (2).

O doente tem a sensação de que seus pensamentos, sentimentos e atos mais íntimos são sentidos ou partilhados por outros. Podem se desenvolver delírios explicativos, de que forças externas influenciam pensamentos e ações do indivíduo, de formas muitas vezes bizarras. Aspectos periféricos e irrelevantes de conceitos são utilizados conjugados com aspectos centrais. O doente pode mostrar um pensamento vago, elíptico e obscuro, acreditando que situações de vida cotidiana possuem um significado particular, em geral sinistro, relacionado unicamente com o indivíduo. Pode haver a sensação de interrupção do curso do pensamento e a sensação de que as suas ideias são retiradas por um agente exterior. O humor é caracteristicamente superficial ou incongruente, acompanhado, com frequência, de inércia, negativismo ou estupor (2).

O transtorno esquizoafetivo caracteriza-se pelas mesmas características descritas na esquizofrenia, porém acompanhadas ainda de períodos nos quais, além da psicose, ocorrem alterações no humor do paciente, isto é, períodos nos quais ele apresenta critérios para depressão, mania, ou episódio misto. Estes períodos devem ser proporcionais em duração aos períodos de psicose sem alteração do humor. Esta categoria segue sendo debatida quanto a ser um subtipo de esquizofrenia ou um subgrupo dentro da grande categoria de doenças psicóticas. Por este motivo, a grande maioria dos estudos de tratamento medicamentoso para esquizofrenia também inclui em sua amostra pacientes com transtorno esquizoafetivo. Devido a esta complexidade, está sendo proposta neste Protocolo a inclusão do transtorno esquizoafetivo conjuntamente com a esquizofrenia, pois apresentam respostas clínicas semelhantes. (4)

As causas das esquizofrenias são ainda desconhecidas. O modelo de doença de maior aceitação é o da "vulnerabilidade versus estresse". Esse conceito propõe que a presença de vulnerabilidade aumenta o risco para desenvolvimento de sintomas na presença de estressores ambientais e na falha dos mecanismos para lidar com estes. Os fatores de vulnerabilidade são baseados em um componente biológico, que inclui predisposição genética, interagindo com fatores complexos físicos, ambientais e psicológicos (5).

Os transtornos esquizofrênicos afetam aproximadamente 1% da população mundial e são responsáveis por 25% das internações psiquiátricas (6). No Brasil, foram encontradas prevalências de 0,3% a 2,4% da população para psicose em geral, em um estudo de 1992 em três capitais brasileiras (7). Em 2002, um estudo realizado em São Paulo encontrou uma prevalência de 1,7% e de 0,8% em 12 meses para psicoses não afetivas (8). Em relação à carga global das doenças, são responsáveis por 1,1% dos AVAI (anos de vida ajustados para incapacidade) e 2,8% dos AVI (anos de vida com incapacidade) (9). No estado do Rio Grande do Sul, a esquizofrenia aparecia como o principal diagnóstico em internações hospitalares no ano de 2000, mas apresenta uma tendência a diminuição com a realização das reformas na assistência psiquiátrica realizadas na última década, chegando a cerca de 20%, em 2004 (10).

Este Protocolo não utiliza as expressões comumente usadas de classificação dos antipsicóticos como a tipicidade (típicos e atípicos) ou o período de síntese (primeira e segunda geração). Esta classificação tornou-se obsoleta e incorreta na medida em que foram surgindo novas evidências de que os antipsicóticos constituem um grupo heterogêneo de medicamentos, com mecanismos de ação, eficácia, efeitos adversos e data de desenvolvimentos distintos entre si (11). Devido a isto, os medicamentos serão citados nominalmente. São considerados atípicos (ou de segunda geração), os fármacos risperidona, amisulprida, olanzapina, quetiapina, ziprasidona. Todos os demais são considerados antipsicóticos típicos. Deve-se considerar na escolha do tratamento os fármacos já utilizados, o estágio da doença, a história de resposta e adesão e risco-benefício.

Existe ampla evidência de que o uso de medicamentos antipsicóticos é superior ao seu não uso. Sabe-se também que intervenções não farmacológicas também potencializam o tratamento medicamentoso, seja a eletroconvulsoterapia (ECT) (12, 13), seja a estimulação magnética transcraniana (EMT), como opção de tratamento para alucinações auditivas refratárias aos medicamentos (14-17), ou tratamentos psicossociais, que incluem terapia cognitivo-comportamental e terapia familiar sistêmica (18). Entretanto, o tratamento da esquizofrenia e transtornos esquizoafetivos atualizado neste Protocolo refere-se apenas ao tratamento medicamentoso.

### 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- F20.0 Esquizofrenia paranoide
- F20.1 Esquizofrenia hebefrênica
- F20.2 Esquizofrenia catatônica
- F20.3 Esquizofrenia indiferenciada
- F20.4 Depressão pós-esquizofrênica
- F20.5 Esquizofrenia residual
- F20.6 Esquizofrenia simples
- F20.8 Outras esquizofrenias
- F25.0 Transtorno esquizoafetivo do tipo maníaco
- F25.1 Transtorno esquizoafetivo do tipo depressivo
- F25.2 Transtorno esquizoafetivo do tipo misto

### 4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo é clínico e baseado nos critérios diagnósticos do CID-10 (2). Esta classificação descreve critérios gerais que precisam ser atendidos, sendo o primeiro critério a presença de sintomas e o segundo critério a exclusão de determinadas condições.

O critério de sintomas é dividido em 2 tipos: sintomas mais específicos (na qual a presença de um deles é suficiente) e outros menos específicos e que ocorrem em outros transtornos, nos quais são necessários 2 ou mais. Este utiliza a letra "g" maiúscula para critérios gerais de cada grupo diagnóstico.

#### Esquizofrenia:

G1: Pelo menos uma das síndromes, sintomas e sinais listados no item 1 ou pelo menos dois dos sinais e sintomas listados no item 2 devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos um mês (ou por algum tempo durante a maioria dos dias):

#### 1) Sintomas de maior hierarquia:

- eco, inserção, roubo ou irradiação do pensamento;
- delírios de controle, influência ou passividade, claramente referindo-se ao corpo ou aos movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos; percepção delirante;
- vozes alucinatórias comentando o comportamento do paciente ou discutindo entre elas sobre o paciente ou outros tipos de vozes alucinatórias vindo de alguma parte do corpo;
- delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (p.ex. ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas).

#### 2) Sintomas de menor hierarquia:

- alucinações persistentes, de qualquer modalidade, quando ocorrerem todos os dias, por pelo menos um mês, quando acompanhadas por delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais), sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por idéias superestimadas persistentes;
- neologismos, intercepções ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante;
- comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor;
- sintomas "negativos", tais como apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que estes sintomas não são decorrentes de depressão ou medicamento neuroléptico).

G2: Cláusulas de exclusão diagnóstica mais comumente usadas:

- Se o paciente também preenche os critérios para episódio maníaco, episódio depressivo ou misto os critérios listados nos itens 1 e 2 devem ter sido satisfeitos antes que a perturbação do humor se desenvolvesse;
- O transtorno não é atribuível a doença cerebral orgânica ou a intoxicação, dependência ou abstinência relacionada a álcool ou drogas. Na avaliação da presença dessas experiências subjetivas e comportamentos anormais, deve-se tomar especial cuidado para evitar avaliação falso-positiva, especialmente quando estão envolvidos modos de expressão e comportamento cultural ou subculturalmente influenciados ou um nível de inteligência abaixo do normal.

#### Transtorno Esquizoafetivo:

Este diagnóstico depende de uma criteriosa avaliação clínica que busque identificar um "equilíbrio" aproximado entre o número, gravidade e duração dos sintomas esquizofrênicos e afetivos. Quando um equilíbrio aproximado for mantido, este diagnóstico poderá ser estabelecido em mais de um grau de gravidade, caso necessário. Recomenda-se que a história clínica seja obtida, sempre que possível, com mais de uma fonte.

G1: O transtorno satisfaz os critérios de um dos transtornos afetivos de grau moderado ou grave, conforme especificado para cada subtipo de transtorno esquizoafetivo na classificação internacional de doenças (CID-10) (19).

G2: Os sintomas de pelo menos um dos grupos de sintomas listados abaixo estão claramente presentes durante a maior parte do tempo durante um período de pelo menos duas semanas (estes grupos e os da esquizofrenia são quase os mesmos):

- 1) Eco de pensamento, inserção ou retração de pensamento, irradiação de pensamento.

2) Influência de controle, influência ou passividade, claramente relacionadas a movimento de corpo ou membros ou pensamentos, ações ou sensações específicas.

3) Vozes alucinatórias fazendo comentários sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si; ou outros tipos de vozes alucinatórias advindas de alguma parte do corpo.

4) Delírios persistentes de outros tipos que são culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, porém não meramente megalomaníacos ou persecutórios. Ex.: visitou outros mundos; pode controlar as nuvens inspirando e expirando; pode comunicar-se com animais ou plantas sem falar, etc.

5) Falta totalmente irrelevante ou incoerente ou uso freqüente de neologismos.

6) O surgimento intermitente, porém freqüente, de algumas formas de comportamento catatônico, tais como postura inadequada, flexibilidade cêrea e negativismo.

G3: Critérios G1 e G2 devem ser satisfeitos dentro do mesmo episódio do transtorno e simultaneamente durante pelo menos algum tempo do episódio. Sintomas tanto dos critérios G1 como G2 devem ser proeminentes no quadro clínico.

G4: Critérios de exclusão mais comumente usados: o transtorno não é atribuível à doença cerebral orgânica ou à intoxicação, dependência ou abstinência relacionada a álcool ou drogas.

#### Transtorno esquizoafetivo tipo maníaco:

A. Os critérios gerais para transtorno esquizoafetivo devem ser satisfeitos.

B. Os critérios de um episódio maníaco (e não hipomaníaco) devem ser satisfeitos: São eles: Humor predominantemente elevado, expansivo ou irritável e definitivamente anormal para o indivíduo em questão. A alteração de humor deve ser proeminente e mantida por pelo menos uma semana (ou menos se exigir internação hospitalar) e pelo menos 3 dos seguintes sinais devem estar presentes (4 se humor irritável) levando a uma interferência com o funcionamento pessoal da vida diária: Atividade aumentada ou inquietação física; loquacidade aumentada; fuga de ideias ou experiência subjetiva de pensamentos acelerados; perda de inibições normais, com comportamento inapropriado; diminuição da capacidade de sono; auto estima inflada ou grandiosidade; distratibilidade ou mudança rápida de planos; comportamento temerário ou imprudente; energia sexual marcante ou indiscrições sexuais

#### Transtorno esquizoafetivo tipo depressivo:

A. Os critérios gerais de transtorno esquizoafetivo devem ser satisfeitos.

B. Os critérios para episódio depressivo, pelo menos de gravidade moderada, devem ser satisfeitos: São eles: Pelo menos dois dos três sintomas maiores devem estar presentes: humor deprimido em um grau anormal para o indivíduo, presente pela maior parte do dia e quase todos os dias, largamente não influenciado por circunstâncias e mantido por pelo menos 2 semanas, perda de interesse ou prazer em atividades que normalmente são agradáveis, e energia diminuída ou fadigabilidade aumentada. Além destes, pelo menos um sinal ou sintoma dos chamados menores deve estar presente, perfazendo no mínimo um total de 4: perda de confiança ou auto-estima; sentimentos irracionais de auto-reprovação ou culpa excessiva e inapropriada; pensamentos recorrentes de morte ou suicídio ou comportamento suicida; queixas ou evidências de indecisão, desatenção, diminuição da concentração; alteração da atividade psicomotora com agitação ou lentificação; alterações do sono; alteração de apetite com correspondente alteração de peso.

#### Transtorno esquizoafetivo tipo misto:

A. Os critérios gerais para transtorno esquizoafetivo devem ser satisfeitos.

B. Os critérios para episódio misto devem ser satisfeitos: ocorrência, no passado, de ao menos um episódio afetivo maníaco, hipomaníaco ou misto, e episódio atual caracterizado pela presença simultânea de sintomas maníacos e depressivos ou por uma alternância rápida de sintomas maníacos e depressivos.

### 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo:

- Diagnóstico de esquizofrenia ou de transtorno esquizoafetivo, conforme item 4;
- Presença de um familiar ou responsável legal interessado, participativo, disponível, com funcionamento global adequado e com adesão ao serviço de atendimento psiquiátrico ambulatorial ou de internação. No caso de paciente cronicamente asilado, é requerida a presença de um funcionário da instituição disponível e capaz de manejar estressores do ambiente de forma continuada.

### 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que apresentarem hipersensibilidade aos fármacos, psicose alcoólica ou tóxica, dependência ou abuso atual de fármacos psicoativos, impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado.

### 7. CASOS ESPECIAIS

Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia com risco de suicídio atual, e aqueles que desenvolverem discinesia tardia, deverão ser tratados com clozapina.

A depressão pós esquizofrenia é um subtipo de esquizofrenia peculiar, por classificar casos em que um episódio depressivo eventualmente prolongado ocorre ao fim de uma afecção esquizofrênica. Apesar de que alguns sintomas esquizofrênicos "positivos" ou "negativos" ainda devem estar presentes, estes não dominam mais o quadro clínico. Este tipo de estado depressivo se acompanha de um maior risco de suicídio. Este diagnóstico é excluído no caso do paciente não apresentar mais nenhum sintoma esquizofrênico, quando então se deve fazer um diagnóstico de episódio depressivo. Se os sintomas esquizofrênicos ainda são aparentes e proeminentes, deve-se manter o diagnóstico da forma clínica apropriada da esquizofrenia (2).

Esta condição caracteriza um transtorno pouco freqüente (não existem dados acurados de sua prevalência), com características diagnósticas diferentes dos outros subtipos de esquizofrenia, e características de tratamento diferentes (com indicação de uso de antidepressivos e de antipsicóticos). Adicionalmente, estes tratamentos possuem baixo nível de evidência em ensaios clínicos randomizados, apesar de estudos que demonstram eficácia semelhante de antipsicóticos classicamente denominados de atípicos (olanzapina e risperidona) no controle tanto de sintomas psicóticos como de sintomas depressivos (20,21).

### 8. TRATAMENTO

Foram revisados estudos que avaliaram medicamentos de ação não antipsicótica no tratamento da esquizofrenia que incluíram valproato (22) (23), carbamazepina (24, 25), lítio (26), estrogênio (27), antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina (28), antidepressivos em geral (29, 30), benzodiazepínicos (31), ácidos graxos poliinsaturados (32), L-Dopa (33), ginkgo biloba (34) inibidores da colinesterase (35), fármacos glutamatérgicos (36, 37), nicotina (38) testosterona (39). Não foram encontradas evidências que corroborem a inclusão destes medicamentos neste Protocolo. Não foram incluídos estudos de medicamentos de ação antipsicótica não liberados para uso no Brasil (zotepina, loxapina, sertindol, iloperidona, molindona, fluspirlene, benperidol, flupentixol, perfenazina, bromperidol e perazine) (40-56).

A última década do século vinte e a primeira do atual século foram palco de um debate amplo sobre a superioridade de novos componentes, e que culminaram com um consenso de que todos possuem potência semelhante na maioria dos pacientes, com a exceção da clozapina (57-75). O mesmo foi evidenciado em populações especiais, como crianças e adolescentes (76, 77) ou idosos (78), e em prescrições especiais, como uso combinado de mais de um antipsicótico (79).

Para avaliação do benefício individual de cada fármaco, foram revisadas meta-análises com comparações contra placebo ou entre si dos seguintes medicamentos: levomepromazina (80), pimozida (81) tioridazina (82), trifluoperazina (83) clorpromazina (84), flufenazina (85, 86), haloperidol (87-90), aripiprazol (91, 92), zuclopentixol (93-95), olanzapina (96-99), pipotiazina (100), amisulprida (101-104), quetiapina (88, 105-107), paliperidona (108), ziprasidona (109, 110), risperidona (97, 98, 111-115), penfluridol (116) clozapina (117) e sulpirida (118-120). Apenas uma meta-análise avaliou mais de um medicamento contra placebo ou entre si (11).

As evidências não demonstram superioridade, no tratamento da esquizofrenia e transtornos esquizoafetivos, da levomepromazina, a pimozida, tioridazina, a trifluoperazina, o zuclopentixol, a amisulprida, a paliperidona, o penfluridol e a sulpirida. A pipotiazina pertence ao mesmo grupo farmacológico do haloperidol, não se evidenciando vantagem na utilização do mesmo em relação ao haloperidol. Como medicamento depot, a flufenazina surge apenas como alternativa à utilização do haloperidol. A risperidona depot também não tem evidências que justifiquem a sua inclusão neste Protocolo. O aripiprazol é muito semelhante em eficácia aos demais antipsicóticos em estudos de esquizofrenia em geral, e nos casos de esquizofrenia refratária também não demonstrou superioridade em relação aos demais para justificar sua inclusão neste Protocolo (73,74, 121).

A clozapina é considerada superior para pacientes não responsivos a outros antipsicóticos (122-128), e permanece a sua indicação para estes casos, demonstrando superioridade (129). Inexistente evidência de que a adição de um segundo antipsicótico, após a indicação de clozapina, possa trazer benefícios aos pacientes (128, 130-134). A lamotrigina foi recentemente estudada em pacientes refratários a clozapina (135, 136), sendo que sua inclusão ainda não pode ser recomendada neste Protocolo devido a necessidade de maiores evidências.

Em resumo, a análise da evidência dos diferentes tratamentos para esquizofrenia e transtornos esquizoafetivos demonstra que não há diferença de eficácia entre eles.

Indicações para haloperidol, clorpromazina, risperidona, quetiapina, ziprasidona ou olanzapina:

Todos os antipsicóticos, com exceção da clozapina, podem ser utilizados no tratamento, sem ordem de preferência, de todos os pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que preencham critérios de inclusão. Os tratamentos devem ser feitos com um medicamento de cada vez (monoterapia), com decisão de acordo com o perfil de segurança e tolerabilidade do paciente. Em caso de falha terapêutica (definida como o uso do fármaco por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas, sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (British Psychiatric Rating Scale - BPRS (137-139) a qualquer destes medicamentos, um segundo tratamento com algum outro antipsicótico deverá ser tentado.

Caso haja intolerância por efeitos extrapiramidais, estará indicado, após ajuste de dose, o uso de biperideno ou de propranolol (1) para tratamento dos mesmos. No caso de persistência dos mesmos depois desta alternativa, estará indicada a substituição por outro antipsicótico com menor perfil de efeitos extrapiramidais, como a olanzapina, quetiapina ou ziprasidona. Recomenda-se o registro dos sintomas extrapiramidais pelas escalas Simpson-Angus Rating Scale (SAS), Barnes Akathisia Rating Scale, e a Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) (140-142). Os sintomas extrapiramidais motores devem descrever a ocorrência de pelo menos um dos grupos de sintomas: distonia, discinesia, acatisia e parkinsonismo (tremor, rigidez e bradicinesia). Devem também ter ocorrido dentro dos três primeiros meses de tratamento, normalmente nas primeiras semanas.

No caso da intolerância a risperidona ser por aumento de prolactina (nível sérico superior a 25 ng/ml nas mulheres e 20 ng/ml nos homens) acompanhado ou não de galactorreia, irregularidades menstruais ou alterações da libido, já haverá indicação de uso de outro antipsicótico. O risco-benefício da troca do antipsicótico deverá ser avaliado pelo médico clínico responsável juntamente com o paciente (1).

Indicações para clozapina:

A clozapina poderá ser considerada se houver refratariedade a pelo menos 2 medicamentos utilizados por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas, e não houver melhora de pelo menos 30% na escala BPRS (137-139). Também pode ser utilizada em caso de risco alto de suicídio e discinesia tardia de repercussão significativa, (143, 144), mesmo antes de completar 6 semanas ou de se observar melhora de 30% na escala BPRS.

Caso haja intolerância a clozapina por agranulocitose, após a indicação da mesma por refratariedade, a troca poderá ser por olanzapina, quetiapina ou ziprasidona, preferencialmente aquelas que não foram utilizadas nos dois tratamentos iniciais (1).

Indicação de Decanoato de Haloperidol:

Na impossibilidade de adequada adesão ao uso oral de qualquer dos medicamentos acima (145, 146) será indicado o uso de medicamento de depósito como decanoato de haloperidol

8.1 FARMACOS

Clorpromazina: comprimidos de 25 e 100 mg; solução oral de 40 mg/ml

Risperidona: comprimidos de 1, 2 e 3 mg;

Haloperidol: comprimido de 1 e 5 mg solução oral 2 mg/mL

Quetiapina: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg

Ziprasidona: cápsulas de 40 e 80 mg

Olanzapina: comprimidos de 5 e 10 mg

Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg

Decanoato de haloperidol: solução injetável 50 mg/mL

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO (147, 148)

Risperidona: iniciar com 1 mg de risperidona duas vezes ao dia para evitar efeito de primeira dose (bloqueio alfa-adrenérgico). A dose pode ser aumentada em 1 mg duas vezes ao dia até que uma dose-alvo de 6 mg por dia (3 mg duas vezes ao dia) seja alcançada no terceiro dia. As doses recomendadas de manutenção são de 3 a 6 mg/dia (149-151). Se descontinuada, a risperidona deve ser reiniciada conforme primeira dose (acima). Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a dose máxima recomendada é de 3 mg/dia. A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do medicamento.

Quetiapina: iniciar com 25 mg, 2 vezes ao dia, por via oral, com aumentos de 25 a 50 mg por dose por dia, com o objetivo de alcançar 300 a 600 mg/dia (152). A dose total poderá ser dividida em 2 ou 3 vezes ao dia. A dose deve ser alcançada entre o quarto e o sétimo dia de tratamento. O ajuste pode ser feito com incrementos (ou diminuições) de 25 a 50 mg, 2 vezes ao dia ou num intervalo de 2 dias. A dose máxima situa-se entre 750 a 800 mg/dia.

Ziprasidona: iniciar com 40 mg, 2 vezes ao dia, por via oral e administrado com os alimentos. Aumentos de dose deverão ser com intervalos superiores a 2 dias até a dose máxima de 160 mg/dia (80 mg 2x/dia). A dose de manutenção ideal é de 40 mg administrados 2 vezes ao dia.

Olanzapina: iniciar com 5 mg à noite. Pode-se aumentar a dose em 5 mg após pelo menos 7 dias até uma dose de 15 mg/dia. Não há evidências de que doses acima de 20 mg/dia para a maioria dos pacientes sejam mais eficazes (123). Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal ou hepática. Pacientes debilitados fisicamente e emagrecidos deverão receber no máximo 5 mg/dia. Na ocorrência de efeitos adversos graves da clozapina (agranulocitose, cardiopatia e oclusão intestinal), a olanzapina poderá ser utilizada em doses de 20 a 30 mg/dia (153-155).

Clozapina: iniciar com 12,5 mg à noite. Pode-se aumentar a dose em 25 mg a cada 1 a 2 dias até atingir 300-400 mg/dia. Após 30 dias sem melhora, aumentar 50 mg a cada 3-4 dias até atingir 800 mg/dia. Doses acima de 400 mg poderão ser divididas para aumentar a tolerância do paciente.

Clorpromazina: Iniciar com doses pequenas, entre 50 e 100 mg, 2 a 3 vezes ao dia, para atenuar possíveis efeitos adversos, embora pela meia vida de 24 horas possa ser administrada 1x/dia. Doses médias variam entre 400 e 800 mg, sendo a dose máxima recomendada de 1 g. Doses inferiores a 150 mg estão relacionadas a maior chance de recaída (156). Tem equilíbrio plasmático alcançado em 2 a 5 dias de tratamento. Café, cigarro e antiácidos diminuem sua absorção, devendo-se considerar a administração de doses maiores nestes pacientes.

Haloperidol: Inicia-se com doses fracionadas, embora tenha meia vida de 24 horas, para minimizar efeitos adversos, até a dose máxima de 15 mg/dia em situações agudas, e 10 mg/dia para manutenção. Doses superiores parecem não ter benefício, e aumentam a incidência de efeitos adversos.

Decanoato de haloperidol: Indica-se uma dose entre 150 a 200 mg/mês para a maioria dos casos, aplicadas a cada 4 semanas. A meia vida do decanoato de haloperidol é de cerca de 3 semanas, levando entre 3 a 6 meses para a estabilização da concentração plasmática. Por este motivo, pode-se iniciar em doses superiores (até 400 mg/mês) e com maior frequência (até semanalmente) nos primeiros meses, ou iniciar com doses usuais e suplementar com haloperidol oral, conforme a tolerância, principalmente no primeiro mês.

Para todos os medicamentos, obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dose na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico com escores trimestrais (escala BPRS-A).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Situações especiais:

- Discensia tardia e tentativa de suicídio: troca por clozapina (143, 144)

- Má adesão: troca por haloperidol decanoato (90, 145, 146)

Comorbidades clínicas após o uso: hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, diabetes (DM), desenvolvimento de síndrome metabólica em uso de olanzapina e quetiapina considerar troca por ziprasidona. (157-159)

- Para risperidona: terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que após 6 semanas de uso de dose máxima não apresentar melhora clínica, não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A), apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos intoleráveis, hiperprolactinemia ou sintomas extrapiramidais resistentes ao tratamento com biperideno ou propanolol ou gravidez/lactação.

- Para olanzapina e quetiapina: terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 semanas de uso de até 20 mg/dia (olanzapina) ou 800 mg/dia (quetiapina) não apresentar melhora clínica, não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A), apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos intoleráveis ou ganho de peso com desenvolvimento de obesidade (IMC acima de 30), cintura maior que 94 cm, HAS, dislipidemia, DM, resistência insulínica ou gravidez/lactação.

- Para ziprasidona: terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 semanas de uso de até 160 mg/dia não apresentar melhora clínica, não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos intoleráveis.

- Para clozapina: em função da clozapina ter mecanismo de ação diferente (mais lento) terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 meses de uso de 300-800 mg/dia não apresentar melhora clínica, não aderir ao tratamento e avaliações (escalas) ou apresentar a qualquer tempo, efeitos adversos como convulsões, citopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm3 ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm3 ou plaquetas abaixo de 100.000/mm3) ou conforme avaliação médica especializada. O paciente que por qualquer das razões acima tiver seu tratamento com clozapina interrompido, poderá iniciar tratamento com quetiapina, ziprasidona, olanzapina ou risperidona.

- Para haloperidol e clorpromazina: terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 semanas de uso de 300-1.000 mg/dia de clorpromazina ou 5-15 mg de haloperidol não apresentar melhora clínica, não aderir ao tratamento e avaliações ou apresentar distonia significativa, extrapiramidalismo intolerável, ou efeitos adversos intoleráveis.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A. (137-139)

9. MONITORIZAÇÃO

Antes do início do tratamento de qualquer um dos medicamentos é obrigatória a avaliação dos seguintes aspectos:

- Idade, medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal e do quadril), 3 medidas de pressão arterial em datas diferentes, exames sanguíneos de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum. Registrar história familiar ou prévia de síndrome neuroléptica maligna, distonia/discinesia, suicídio, obesidade, HAS, DM e outras comorbidades clínicas.

Para monitorização dos efeitos adversos devem ser repetidas as medidas antropométricas e de pressão arterial em 3, 6 e 12 meses. Os exames laboratoriais (perfil lipídico e glicemia de jejum) devem ser repetidos em 3 e 12 meses. Após estes períodos esta monitorização deve ser repetida anualmente (1, 157, 160, 161). Em caso de alteração, uma avaliação com clínico deverá ser feita e o risco-benefício discutido conjuntamente com o clínico, família e paciente.

Para clozapina, recomenda-se a realização de um hemograma completo semanalmente nas primeiras 18 semanas e mensalmente, enquanto estiver em uso do medicamento.

A dosagem do nível sérico de prolactina deverá ser solicitada sempre que houver relato de sintomas compatíveis com alterações hormonais como diminuição da libido, alterações menstruais, impotência e galactorreia.

Devem ser observadas as contraindicações relativas e o risco-benefício nas seguintes situações:

Risperidona: síndrome neuroléptica maligna; discinesia tardia; prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma; doença cardiovascular ou cerebrovascular que predisponha à hipotensão ortostática; hipotermia ou hipertermia; diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina; insuficiência renal; insuficiência hepática; doença de Parkinson; história de convulsão ou epilepsia; história de tumor cerebral; gravidez ou situação potencial de gravidez ou lactação; idade inferior a 18 anos; hiperprolactinemia.

Quetiapina: doença de Alzheimer; pacientes portadores com história de câncer de mama; doenças cardiovasculares; doenças cerebrovasculares; condições que predisponham a hipotensão (desidratação e hipovolemia); insuficiência hepática ou renal; hipotireoidismo; história de convulsões; catarata; doença de Parkinson com falência autonômica periférica. Obesidade, cintura maior que 94 cm, HAS, dislipidemia, DM ou resistência insulínica (síndrome metabólica) exigem consentimento, por escrito, do médico assistente, dando ciência da avaliação do risco benefício no paciente. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade de uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, sugere-se teste de gravidez antes do início do tratamento.

Ziprasidona: história de cardiopatia, especialmente arritmias; hipertensão arterial sistêmica (ziprasidona pode aumentar o efeito de anti-hipertensivos); doença de Parkinson (apesar de apresentar baixa incidência de efeitos extrapiramidais, a ziprasidona pode antagonizar os efeitos de levodopa e de agonistas dopaminérgicos); condições que podem indicar a presença de torsade de points como tonturas, palpitações e síncope; história de uso de drogas de abuso e dependência química; hipotensão postural; uso concomitante de fármacos que potencialmente possam produzir desequilíbrio hidroeletrólítico. Pacientes com risco de convulsões com história passada de epilepsia, trauma

craniano, lesões cerebrais, alcoolismo ou uso concomitante de fármacos que reduzam o limiar convulsivante. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade de uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, sugere-se teste de gravidez antes do início do tratamento. Também não se recomenda o uso durante a lactação.

Olanzapina: pacientes portadores ou com história de tumor cerebral; epilepsia ou condições que diminuam o limiar convulsivante; pacientes portadores ou com história de câncer de mama; glaucoma; ileo paralítico ou história de; hiperplasia prostática significativa; doença cardíaca ou cerebrovascular ou condições que predisponham à hipotensão; risco de pneumonia de aspiração; risco de suicídio; história de síndrome neuroléptica maligna; gravidez ou situação potencial de gravidez, e ou lactação; idade inferior a 18 anos. Obesidade, cintura maior que 94 cm, HAS, dislipidemia, DM ou resistência insulínica (síndrome metabólica) exigem consentimento por escrito, do médico assistente, dando ciência da avaliação do risco benefício no paciente.

Clozapina: epilepsia precedendo o diagnóstico de esquizofrenia para pacientes com convulsões e/ ou retardo mental deve ser incluído, obrigatoriamente, um parecer de um neurologista. Parecer favorável permite a entrada ou a manutenção do paciente no protocolo; Recomenda-se realização de hemograma completo a intervalos semanais e a cada aumento de dose nas primeiras 18 semanas de tratamento e a intervalos mensais ao longo de todo o tempo de tratamento. Citopenia caracterizada por leucopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000 ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm<sup>3</sup>) ou por plaquetopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000 por mm<sup>3</sup>): para os pacientes que apresentarem citopenia o medicamento deve ser suspenso e tanto a inclusão no protocolo quanto a continuidade do tratamento deverão ser avaliadas por hematologista. Risco grave de suicídio dispensar o medicamento somente para o responsável legal, com registro claro de alerta para a dose letal (2,5 g); Durante a lactação ou em situações em que a gravidez não pode ser adequadamente prevenida, o tratamento deve ser evitado. Recomenda-se a avaliação do risco-benefício nestes casos e a suspensão da lactação se necessário.

Haloperidol: alergia ao fármaco, depressão grave do SNC, coma, DPOC, síndrome de Sjogren, transtornos convulsivos, diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina; bexiga neurogênica, hipertrofia de próstata, gravidez e amamentação, doença de Parkinson.

Clorpromazina: depressão grave do SNC, estados comatosos, doença cardiovascular grave, angina pectoris, glaucoma de ângulo fechado, doença de Parkinson, úlcera péptica, retenção urinária, síndrome de Reye, síndrome neuroléptica maligna; doença cardiovascular ou cerebrovascular que predisponha à hipotensão ortostática, diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina; insuficiência hepática; doença de Parkinson; história de convulsão ou epilepsia; história de tumor cerebral; hiperprolactinemia, antecedentes de discrasias sanguíneas.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

O tratamento da esquizofrenia não tem período de tempo determinado. O período de reavaliação é de 6 meses. Na reavaliação, o médico avaliará a eficácia e segurança do tratamento. A duração indeterminada segue apoiado por um estudo de meta-análise avaliando o efeito da suspensão do uso da clorpromazina em pacientes esquizofrênicos estáveis. Estudos prévios mostravam que 25% dos pacientes que tem apenas I quadro psicótico não têm mais episódio depois de tratada a crise. Avaliados 10 estudos, com 1.042 pacientes estáveis com esquizofrenia, foi evidenciado que aqueles que permaneceram em uso de clorpromazina, em curto, médio e longo prazo tiveram menos chance de terem uma recaída comparando com o grupo que suspendeu o uso (162).

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

O atendimento dos doentes deve seguir os critérios, normas e diretrizes terapêuticas estabelecidas pelo Ministério da Saúde para a Rede de Atenção à Saúde Mental.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo de tratamento medicamentoso, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso. Devem também ser observadas as condições de boa adesão e acompanhamento contínuo apresentadas pelo paciente e seu familiar (ou responsável legal).

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Psychopharmacology Algorithm Project. [cited 2010 15-05-2010]; www.ipap.org ].

2. CID-10: Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Critérios diagnósticos para pesquisa. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1998.

3. Diretrizes do tratamento da esquizofrenia. formulação e implementação de um plano terapêutico. Association AP, editor. Porto Alegre: Editora Artes Médica; 2000.

4. Jager M, Haack S, Becker T, Frasch K. Schizoaffective disorder-an ongoing challenge for psychiatric nosology. Eur Psychiatry Jun 18;2010:18.

5. Silva RCBd. ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO. Psicologia USP2006;17(4):263-85.

6. NJ B. Psiquiatria no hospital geral: histórico e tendências. In: NJ B, editor. *Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência*. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 2006. p. 15-30.
7. Naomar de Almeida Filho; Jair de Jesus Mari; Evandro Coutinho ea. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em área urbanas brasileiras( Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Revista ABP-APAL*1992;14(3):9-104.
8. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*2002 Jul;37(7):316-25.
9. Organization WH, editor. *World Health Report 2001, Mental Health: New Understanding*, New Hope. Geneva: World Health Organization; 2001.
10. Candiago RH, Belmonte de Abreu P. [Use of Datasus to evaluate psychiatric inpatient care patterns in Southern Brazil]. *Rev Saude Publica*2007 Oct;41(5):821-9.
11. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*2009 Feb;166(2):152-63.
12. Painuly N, Chakrabarti S. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: the Indian evidence. A review and a meta-analysis. *J ECT*2006 Mar;22(1):59-66.
13. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2005(2):CD000076.
14. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*2007 Mar;68(3):416-21.
15. Dlabac-de Lange JJ, Kneegting R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*2010 Apr;71(4):411-8.
16. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*2010 Jul;71(7):873-84.
17. Blumberger DM, Fitzgerald PB, Mulsant BH, Daskalakis ZJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation for refractory symptoms in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*2010 Mar;23(2):85-90.
18. Chisholm D, Gureje O, Saldivia S, Villalon Calderon M, Wickremasinghe R, Mendis N, et al. Schizophrenia treatment in the developing world: an interregional and multinational cost-effectiveness analysis. *Bull World Health Organ*2008 Jul;86(7):542-51.
19. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Saúde OMD, editor. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1993.
20. MICALLEF, J.; FAKRA, E.; BLIN, O. [Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression]. *Encephale*, v. 32, n. 2 Pt 1, p. 263-9, Mar-Apr 2006. ISSN 0013-7006 (Print)
21. DOLLFUS, S. et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of post-psychotic depression in schizophrenic patients. In: (Ed.). *Schizophr Res*. Netherlands, v.78, 2005. p.157-9. ISBN 0920-9964 (Print)
22. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2008(3):CD004028.
23. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2004(1):CD004028.
24. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J Clin Psychiatry*2002 Mar;63(3):218-24.
25. Leucht Stefan KW, McGrath John, White Paul. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
26. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*2004 Feb;65(2):177-86.
27. Chua WL, de Izquierdo SA, Kulkarni J, Mortimer A. Estrogen for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2005(4):CD004719.
28. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*2007 Apr;68(4):604-10.
29. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006;3:CD005581.
30. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res*2005 Dec 1;80(1):85-97.
31. Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2007(1):CD006391.
32. Irving Claire B M-CR, Joy L A. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011(08).
33. Jaskiw GE, Popli AP. A meta-analysis of the response to chronic L-dopa in patients with schizophrenia: therapeutic and heuristic implications. *Psychopharmacology (Berl)*2004 Feb;171(4):365-74.
34. Singh V, Singh SP, Chan K. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*2010 Mar;13(2):257-71.
35. Ribeix SR, Bassitt DP, Arrais JA, Avila R, Steffens DC, Bottino CM. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and cholinergic disorder: a review and meta-analysis of the literature. *CNS Drugs*2010 Apr;24(4):303-17.
36. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006(2):CD003730.
37. Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Kraus MF, et al. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*2007 Fall;19(4):406-12.
38. Punnoose S, Belgamwar MR. Nicotine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006;25(1):CD004838.
39. Elias A, Kumar A. Testosterone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2007;18(3):CD006197.
40. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Schmid F, Lewis R, et al. Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2009(2):CD006752.
41. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, et al. Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2010(1):CD006628.
42. Kane JM, Lauriello J, Laska E, Di Marino M, Wolfgang CD. Long-term efficacy and safety of iloperidone: results from 3 clinical trials for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*2008 Apr;28(2 Suppl 1):S29-35.
43. Weiden PJ, Cutler AJ, Polymeropoulos MH, Wolfgang CD. Safety profile of iloperidone: a pooled analysis of 6-week acute-phase pivotal trials. *J Clin Psychopharmacol*2008 Apr;28(2 Suppl 1):S12-9.
44. Bagnall A, Fenton M, Kleijnen J, Lewis R. Molindone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*2007(1):CD002083.
45. Abhijnan A, Adams CE, David A, Ozbilen M. Depot fluspirilene for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2007(1):CD001718.
46. Leucht S, Hartung B. Perazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006(2):CD002832.
47. Citrome L. Iloperidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly commercialised second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*2009 Aug;63(8):1237-48.
48. DeSilva P, Fenton M, Rathbone J. Zotepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006(4):CD001948.
49. Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2005(3):CD001715.
50. Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, et al. Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*;6(10):CD006628.
51. Purgato M, Adams CE. Bromperidol decanoate (depot) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*;9(7):CD001719.
52. Hartung B, Wada M, Laux G, Leucht S, David A, Quraishi S, et al. Perphenazine for schizophrenia  
Depot perphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2005;25(1):CD003443.
53. David Anthony QSN, Rathbone John. Depot perphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
54. David Anthony ACE, Quraishi Seema N. Depot flupenthixol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
55. Chakrabarti A, Bagnall A, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, et al. Loxapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2007;17(4):CD001943.
56. Schwarz Christian HB, Leucht Stefan. Benperidol for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
57. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*2000 Dec 2;321(7273):1371-6.
58. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*2003 May 10;361(9369):1581-9.
59. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*2003 Jun;60(6):553-64.
60. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*2003 Jul;160(7):1209-22.
61. Davis JM, Chen N. Dose Response and Dose Equivalence of Antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology*2004;24(2):192-208.
62. Davis JM, Chen N. Old versus new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics. *Eur Psychiatry*2005 Jan;20(1):7-14.
63. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*2005 Sep 22;353(12):1209-23.
64. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, and Ziprasidone in Patients With Chronic Schizophrenia Following Discontinuation of a Previous Atypical Antipsychotic. *Am J Psychiatry*2006 April 1, 2006;163(4):611-22.
65. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*2006 Oct;63(10):1079-87.
66. Citrome L, Stroup TS. Schizophrenia, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and number needed to treat: how can CATIE inform clinicians? *Int J Clin Pract*2006 Aug;60(8):933-40.
67. Martin JL, Perez V, Sacristan M, Rodriguez-Artalejo F, Martinez C, Alvarez E. Meta-analysis of drop-out rates in randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatry*2006 Jan;21(1):11-20.
68. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*2008 Mar 29;371(9618):1085-97.
69. Rabinowitz J, Levine SZ, Barkai O, Davidov O. Dropout Rates in Randomized Clinical Trials of Antipsychotics: A Meta-analysis Comparing First- and Second-Generation Drugs and an Examination of the Role of Trial Design Features. *Schizophrenia Bulletin*2009 July 1, 2009;35(4):775-88.
70. Leucht S, Corves C, Arbtter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*2009 Jan 3;373(9657):31-41.
71. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*2005 Sep;8(3):457-72.
72. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*2004 May 15;55(10):1013-22.
73. Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*2007 June 1, 2007;64(6):633-47.
74. Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006(1):CD005580.
75. Hamann Johannes KW, Leucht Stefan, Rummel-Kluge Christine. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
76. Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*2006 Mar;15(3):141-8.
77. Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2007;18(3):CD004027.
78. Arunpongpaial S, Ahmed I, Aqeel N, Suchat P. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2003;2(2):CD004162.
79. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*2009 Mar;35(2):443-57.
80. Sivaraman P, Rattehalli RD, Jayaram MB. Levomepromazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*;6(10):CD007779.
81. Rathbone John MT. Pimozide for schizophrenia or related psychoses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
82. Fenton M, Rathbone J, Reilly J, Sultana A. Thioridazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2007(3):CD001944.
83. Marques LO, Lima MS, Soares BG. Trifluoperazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2004;1(1):CD003545.
84. Adams CE, Awad G, Rathbone J, Thornley B. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2007(2):CD000284.
85. Matar HE, Almerie MQ. Oral fluphenazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2007(1):CD006352.
86. David Anthony ACE, Eisenbruch Maurice, Quraishi Seema N, Rathbone John. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
87. Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006(4):CD003082.
88. Schulz SC, Thomson R, Brecher M. The efficacy of quetiapine vs haloperidol and placebo: a meta-analytic study of efficacy. *Schizophr Res*2003 Jul 1;62(1-2):1-12.
89. Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, Kane J, Leucht S, Quraishi S, et al. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia  
Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2008;23(1):CD004278.
90. Quraishi Seema N DA, Brasil Marco A, Alheira Flávio V. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
91. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2009(4):CD006569.
92. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006(2):CD004578.

93. Kumar A, Strech D. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2005(4):CD005474.
94. Gibson RC, Fenton M, Coutinho ES, Campbell C, Coutinho E, Quraishi S. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*2004;3(3):CD000525.
95. da Silva Freire Coutinho Evandro FM, Quraishi Seema N. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
96. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2005(2):CD001359.
97. Jayaram MB, Hosalli P. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2005(2):CD005237.
98. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006(2):CD005237.
99. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2010(3):CD006654.
100. Dinesh M, David A, Quraishi SN. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2004(4):CD001720.
101. Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*2004 Mar;7 Suppl 1:S15-20.
102. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*2002 Feb;159(2):180-90.
103. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2010(1):CD006624.
104. Silveira da Mota Neto Joaquim I SB, Silva de Lima Mauricio. . Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
105. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2010(1):CD006625.
106. Buckley PF. Maintenance treatment for schizophrenia with quetiapine. *Hum Psychopharmacol*2004 Mar;19(2):121-4.
107. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2004;2(2):CD000967.
108. Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2008(2):CD006369.
109. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PS, Kissling W, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2009(4):CD006627.
110. Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*2000;4(4):CD001945.
111. Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Schizophr Bull*2010 May;36(3):448-9.
112. Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2010(1):CD006918.
113. Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2003;4(4):CD004161.
114. Hunter Robert KE, Song Fujian, Gadon Lisa, Irving Claire B. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
115. Gilbody Simon BA-M, Duggan Lorna, Tuunainen Arja. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011(08).
116. Soares BG, Lima MS. Penfluridol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006(2):CD002923.
117. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*;10(11):CD006633.
118. Soares Bernardo GO FM, Chue Pierre. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
119. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2010(1):CD008125.
120. Omori IM, Wang J. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2009;15(2):CD007811.
121. Bhattacharjee J, El-Sayeh HG, Rathbone J, McMonagle T, Soares BG, Fenton M, et al. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia Pimozide for schizophrenia or related psychoses Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2008;16(3):CD006617.
122. Essali Adib A-HHN, Li Chunbo, Rathbone John. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2011(08).
123. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*2001 Apr;158(4):518-26.
124. Moncrieff J. Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. *Br J Psychiatry*2003 Aug;183:161-6.
125. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*2006 Apr;163(4):600-10.
126. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*2006 Oct;32(4):715-23.
127. Tuunainen Arja WK. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011(08).
128. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2009(3):CD006324.
129. Oh PI, Iskedjian M, Addis A, Lancot K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. *Can J Clin Pharmacol*2001 Winter;8(4):199-206.
130. Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull*2009 Mar;35(2):458-68.
131. Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*2007 Apr;27(2):198-204.
132. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic--a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand*2009 Jun;119(6):419-25.
133. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*2006 Sep;256(6):350-5.
134. Zink M. Augmentation of olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*2005 Nov;30(6):409-15.
135. Premkumar TS, Pick J. Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2006(4):CD005962.
136. Tiitonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*2009 Apr;109(1-3):10-4.
137. Elkis H AT, Eizenman I. Reliability and validity of the Brazilian version of the BPRS Anchored. *Schizophrenia Research*1999;36(7).
138. Romano FE, Helio. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - versão Ancorada (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr*1996;45:43-9.
139. Zuardi AWL, Sonia R.; Rodrigues, Claudio R. C.; Correa, Alexandre J.; . Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada. *Revista ABP-APAL*1994 Apr-Jun 1994;16(2):63-8.
140. Chouinard G, Ross-Chouinard, A., Annable, L., Jones, B. Extrapyramidal Symptom Rating Scale. *Can J Neurol Sci*1980;7:234.
141. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*1989 May;154:672-6.
142. Guy WA. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). In: *Welfare USDoHEA, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington, DC1976. p. 534- 7.
143. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*2003 Jan;60(1):82-91.
144. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*2005 Mar 1;73(2-3):139-45.
145. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*2001 Oct;179:290-9.
146. Knapp M, Ilson S, David A. Depot antipsychotic preparations in schizophrenia: the state of the economic evidence. *Int Clin Psychopharmacol*2002 May;17(3):135-40.
147. Medicina Jbd. DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. São Paulo: Editora de Publicações Científicas; 2009.
148. Cordioli AV. Psicofármacos: consulta rápida. 3º edição ed. Porto Alegre: E Artes Médicas; 2004.
149. Li C, Xia J, Wang J. Risperidone dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2009(4):CD007474.
150. Ezewuzie N, Taylor D. Establishing a dose-response relationship for oral risperidone in relapsed schizophrenia. *J Psychopharmacol*2006 Jan;20(1):86-90.
151. Kim CY, Shin YW, Joo YH, Hong JP, Lee GH, Choi SK. Risperidone dosing pattern and clinical outcome in psychosis: an analysis of 1713 cases. *J Clin Psychiatry*2005 Jul;66(7):887-93.
152. Sparshatt A, Jones S, Taylor D. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. *CNS Drugs*2008;22(1):49-68; discussion 9-72.
153. Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*2008 Feb;69(2):274-85.
154. Kumra S, Krazler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry*2008 Mar 1;63(5):524-9.
155. Citrome L, Kantrowitz JT. Olanzapine dosing above the licensed range is more efficacious than lower doses: fact or fiction? *Expert Rev Neurother*2009 Jul;9(7):1045-58.
156. Liu X, De Haan S. Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*2009(2):CD007778.
157. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry*2004 Feb;65(2):267-72.
158. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*2004 Dec 1;71(2-3):195-212.
159. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev*;8(12):CD006629.
160. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*2008 Jun;192(6):406-11.
161. Cavazzoni P, Mukhopadhyay N, Carlson C, Breier A, Buse J. Retrospective analysis of risk factors in patients with treatment-emergent diabetes during clinical trials of antipsychotic medications. *Br J Psychiatry Suppl*2004 Apr;47:S94-101.
162. Almerie MQ, Alkhateeb H, Essali A, Matar HE, Rezk E. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine. *Cochrane Database Syst Rev*2007(1):CD006329.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Risperidona, clozapina, quetiapina, ziprasidona e olanzapina.

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do (s) medicamento risperidona, clozapina, quetiapina, ziprasidona e olanzapina indicados para o tratamento da esquizofrenia e transtornos esquizoafetivos.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do

médico que prescreve).

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a), de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- redução dos sintomas e da frequência das crises;
- redução das internações hospitalares.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- clozapina é classificada na gestação como categoria B (pesquisas em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável);

- olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona são classificadas na gestação como categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);

- todos os medicamentos são contra-indicados em casos de alergia aos componentes da formulação.

- a clozapina é contra-indicada nos casos de leucopenia (contagem de células brancas do sangue inferior a 3500 células/mm<sup>3</sup>). São necessários controles periódicos de hemograma (semanal nas primeiras 18 semanas e mensal após).

Os efeitos adversos mais comumente relatados são:

- risperidona: agitação nervosismo, alterações de visão, disfunção sexual, tonturas, alterações na menstruação, tremores, movimentos involuntários, insônia, distúrbios urinários, agressividade, diminuição da concentração e da memória, vermelhidão e coceira na pele, fraqueza, cansaço, prisão de ventre, tosse, boca seca, diarreia, sonolência, dor de cabeça, má digestão, náuseas, ganho de peso.

- clozapina: aumento da frequência cardíaca, palpitações, tonturas, prisão de ventre, febre, dor de cabeça, cansaço, sonolência, produção aumentada ou diminuída de saliva, aumento de suor, náuseas, vômitos, enjôo, visão turva e aumento de peso, alteração das células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia).

- quetiapina: prisão de ventre, vertigens, sonolência, boca seca, indigestão, aumento de peso, tontura ao levantar.

- ziprasidona: sonolência, insônia, tonturas, pressão baixa, tremores, alterações cardíacas, fraqueza, dor de cabeça, prisão de ventre, boca seca, aumento da salivagem, náuseas, vômitos, nervosismo, agitação.

- olanzapina: dor de cabeça, sonolência, insônia, agitação, nervosismo, ansiedade, boca seca, tonturas ao levantar, taquicardia, inchaço, amnésia, febre, vermelhidão na pele, inquietação, prisão de ventre, dor abdominal, ganho de peso, aumento do apetite, rigidez na nuca, dores no corpo.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente podem ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a desenvolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- risperidona
- clozapina
- quetiapina
- ziprasidona
- olanzapina

Local: Data:
Nome do paciente:
Cartão Nacional de Saúde:
Nome do responsável legal:

Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

Observação: Este Termo é obrigatório para solicitação do medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Escala BPRS Ancorada com sugestão de perguntas:

Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica

Versão Ancorada (BPRS-A (Woerner, 1998, trad. Romano e Elkis, 1996) + Entrevista Clínica Estruturada

Paciente:	Número	Data
Entrevistador:		Fase
Instruções: A escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4,7, 13,14,16,17,18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação		
RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia a relato do paciente.		
Início da entrevista: comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação)		
Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?):		
Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje? (semana- mês- ano)?		

1	RELATO DO PACIENTE	Preocupação Somática: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários)
Pergunta-Guia: Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve a sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?		
		0 Não relatado 1 Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas. 2 Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada, ou freqüentemente fica levemente apreensivo. 3 Moderado: Ocasionalmente muito preocupado ou moderadamente preocupado com freqüência. 4 5 6  Moderadamente Grave: Freqüentemente muito preocupado. Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo. Muito Grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.
2	RELATO DO PACIENTE	ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.
Pergunta-Guia: Você está preocupado com alguma coisa? Você tem se sentido tenso ou ansioso a maior parte do tempo? (quando se sente assim, você consegue saber o porque? De que forma as suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia-dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?).		
		0 Não relatado 1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso. 2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou freqüentemente se sente levemente ansioso. 3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou freqüentemente se sente moderadamente ansioso. 4 Moderadamente Grave: Freqüentemente se sente muito ansioso 5 Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.
3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETRAIAMENTO AFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual são pontuados deficiências na expressão facial, gestualidade, e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
		0 Não observado 1 Muito leve: Ex:ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador. 2 Leve: Ex.: como acima, porém mais freqüente. 3 Moderado: Ex: demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões. 4 5 6  Moderadamente Grave: Ex: olha fixamente no chão e afasta-se do entrevistador mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista. Grave: E: como acima, porém mais persistente e disseminado. Muito Grave: Ex: parece estar "aéreo", "nas nuvens" ou "viajando" (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não-envolvido u não-comprometido com situação da entrevista (Não pontuar se explicado pela desorientação)
4	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (p.ex, associações frouxas, incoerência, fuga de idéias, neologismos). NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (p.ex: "Meus pensamentos estão voando", "Não consigo manter o pensamento", "Meus pensamentos se misturam todos"). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.
		0 Não observado. 1 Muito leve: Ex: levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa. 2 Leve: Ex: freqüentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista. 3 Moderado: Ex: ocasionalmente faz afirmações irrelevantes; uso infreqüente de neologismos; ou associações moderadamente frouxas. 4 5 6  Moderadamente Grave: Como acima, porém mais freqüente. Grave:Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil. Muito Grave: Muito pouca informação coerente pode ser obtida.

5	RELATO DO PACIENTE	SENTIMENTOS DE CULPA: Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.
Pergunta-Guia: Nos últimos dias você tem se sentido um peso pára sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que você está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?)		
		0 Não relatado 1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado. 2 Leve Ocasionalmente se sente moderadamente culpado; ou freqüentemente se sente levemente culpado. 3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado; ou freqüentemente se sente moderadamente culpado 4 5 6  Moderadamente Grave: freqüentemente se sente muito culpado. Grave: Sente-se muito culpado a maior parte o tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado. Muito Grave: Sentimento de culpa angustiante e constante; ou delírios de culpa disseminados.
6	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	TENSÃO: Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. Não pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (p.ex.: discinesia tardia).
		0 Não observado. 1 Muito leve:Ex: ocasionalmente agitado 2 Leve: Ex: freqüentemente agitado. 3 Moderado: Ex: agita-se constantemente ou freqüentemente. Torce as mãos e puxa a roupa. 4 5 6  Moderadamente Grave: Ex: agita-se constantemente. Torce as mãos e puxa a roupa. Grave: Ex: não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar. Muito Grave: anda de maneira frenética
7	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	MANEIRISMOS E POSTURA: comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento; não pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar freqüência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.
		0 Não observado 1 Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa, por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infreqüentes. 2 Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro, por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimenta os dedos de maneira anormal intermitentemente. 3 4 5 6

		Moderado: Ex: adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo. Moderadamente Grave: Como acima, porém mais freqüente, intenso ou disseminado. Grave: Como acima, porém mais freqüente, intenso ou disseminado. Muito Grave: Ex: postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.
8	RELATO DO PACIENTE	IDEIAS DE GRANDEZA: Auto-Estima (autoconfiança) exagerada, ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. Não pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (p. ex.: "sou o pior pecador do mundo", "todo o país está tentando me matar") a menos que a culpa/persecutoriedade esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se o paciente nega talentos, poderes, etc, mesmo que ele afirme que outros digam que ele possui estas qualidades, este item não deve ser pontuado Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-Guia	Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?
		0 Não relatado 1 Muito leve: Ex: è mais confiante que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica. 2 Leve: Auto-estima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias. 3 Moderado: Auto-estima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza. 4 5 6 Moderadamente Grave: Ex.: um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos). Grave: Ex: um único e claros delírios/ sistema delirantes ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado. Muito Grave: Ex: como acima, mas a quase-totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente
9	RELATO DO PACIENTE	HUMOR DEPRESSIVO:Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, "estar na fossa", etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de identificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-Guia	Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (como esse sentimento tem afetado o seu dia-dia?)
		0 Não relatado 1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido. 2 Leve Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido, ou freqüentemente se sente levemente deprimido. 3 Moderado. Ocasionalmente se sente muito deprimido, ou freqüentemente se sente moderadamente deprimido. 4 5 6 Moderadamente Grave Freqüentemente se sente muito deprimido Grave Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo. Muito Grave Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.
10	RELATO DO PACIENTE	HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdenho por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.
	Pergunta-Guia	Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos?)
		0 Não relatado 1 Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva. 2 Leve: Freqüentemente sente um pouco de raiva, ou ocasionalmente sente raiva moderada. 3 Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva; ou freqüentemente sente raiva moderada. 4 5 6 Moderadamente Grave: Freqüentemente sente muita raiva. Grave: Atuou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões. Muito Grave: Atuou sua raiva em várias ocasiões.
11	RELATO DO PACIENTE	DESCONFIANÇA: Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação a paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-Guia	Você tem tido a impressão de que as outras pessoas estão falando o rindo de você? (de que forma você percebe isso?) Você tem achado que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçado para lhe causar problemas? (Quem? Por que? Como você sabe disso?)
		0 Não relatado 1 Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade. 2 Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade. 3 4 5 6 Moderado: Desconfiança mais freqüente; ou déias de referência passageiras. Moderadamente Grave: Desconfiança disseminada; ou idéias de referência freqüentes. Grave: claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (p. ex. um delírio encasulado). Muito Grave: como acima, porém mais abrangente, freqüente, ou intenso.
12	RELATO DO PACIENTE	COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO (ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável.Pontuar apenas as experiências que ocorrem na última semana: Não pontuar "vozes na minha cabeça", ou "visões em minha mente" a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.
	Pergunta-Guia	Você tem tido experiências incomuns, que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir?(você estava acordado neste momento? O que você ouvia [barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si]? Com que freqüência? Interferem no seu dia-dia?) Você tem visto coisas que a maioria das pessoas não podem ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via [luzes, formas, imagens]? Com que freqüência ? Interferem no seu dia-dia?)
		0 Não relatado 1 Muito leve Apenas se suspeita de alucinação 2 Leve: alucinações definidas, porém insignificantes, infreqüentes, ou transitórias. 3 Moderado Como acima, porém mais freqüentes (p. ex.: freqüentemente vê a cara do diabo; duas vezes travam uma longa conversa) 4 5 6 Moderadamente Grave: As alucinações são experienciadas quase todo o dia, ou são fontes de incômodo extremo. Grave: Como acima e exerceu impacto moderado no comportamento do paciente (p.ex: dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho). Muito Grave: como acima, com grave impacto (p. Ex.: tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).
13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. Não pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.
		0 Não observado 1 Muito leve: Significação clínica duvidosa. 2 Leve: Ex conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos. 3 Moderado.: Ex: conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada. 4 5 6 Moderadamente Grave: Ex: conversa é arrastada, movimenta-se muito lentamente. Grave: Ex: é difícil manter a conversa, quase não se movimenta. Muito Grave: Ex: conversa é quase impossível, não se move durante toda a entrevista.
14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com o entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. Não pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.
		0 Não observado 1 Muito leve: Ex.: não parece motivado. 2 Leve: Ex.: parece evasivo em certos assuntos. 3 Moderado: Ex: monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente. 4 5 6 Moderadamente Grave: Ex: expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista. Grave: Ex.: recusa-se a responder à algumas questões. Muito Grave Ex.: recusa-se a responder à maior parte das questões
15	RELATO DO PACIENTE	ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO-DELÍRIOS:Gravidade de qualquer tipo de delírio - considerar convicção e seu efeito em ações.Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-Guia	Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mande mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?
		0 Não relatado 1 Muito leve: suspeita-se ou há probabilidade de delírio. 2 Leve:às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais). 3 Moderado: Plena convicção delirante porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento. 4 5 6 Moderadamente Grave: Plena convicção delirante porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento. Grave: Delírios têm efeito significativo; por exemplo, negligência responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus. Muito Grave: Delírios têm impacto marcante, por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada.
16	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por déficits na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
		0 Não observado 1 Muito leve Ex.: ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção. 2 Leve: Ex.: expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada. 3 Moderado: Ex: como acima, porém mais intenso, prolongado ou freqüente. 4 5 6



