

# Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia

## Parte 2: Tratamento de longo prazo

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia  
Part 2: Long-term treatment

PETER FALKAI<sup>1</sup>  
THOMAS WOBROCK<sup>1</sup>  
JEFFREY LIEBERMAN<sup>2</sup>  
BIRTE GLENTHOJ<sup>3</sup>  
WAGNER F. GATTAZ<sup>4</sup>  
HANS-JÜRGEN MÖLLER<sup>5</sup>  
E FORÇA-TAREFA DA WFSBP PARA  
DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO  
BIOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA\*

### Resumo

Estas diretrizes para o tratamento biológico da esquizofrenia foram desenvolvidas pela Força-Tarefa da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP). As metas fixadas durante o desenvolvimento destas diretrizes foi a revisão sistemática de todas as evidências disponíveis referentes ao tratamento da esquizofrenia, tanto no âmbito clínico como no científico, e o estabelecimento de um consenso sobre as principais recomendações para a prática psiquiátrica. Estas diretrizes são destinadas a todos os médicos que atendem e tratam de pacientes portadores de esquizofrenia. Os dados usados para desenvolver estas diretrizes foram extraídos primariamente de vários painéis e diretrizes nacionais para o tratamento da esquizofrenia, assim como de metanálises, revisões e estudos clínicos randomizados sobre a eficácia do tratamento farmacológico e de outras intervenções terapêuticas biológicas, identificadas por uma busca nas bases de dados MedLine e na Biblioteca Cochrane. A literatura identificada

1 Departamento de Psiquiatria e Psicoterapia, Universidade de Saarland, Homburg/Saar, Alemanha.

2 Departamento de Psiquiatria, College of Physicians and Surgeons, Universidade de Columbia, New York State Psychiatric Institute, Lieber Center for Schizophrenia Research, Nova York, Estados Unidos.

3 Departamento de Psiquiatria, Universidade de Copenhagen, Bispebjerg Hospital, Dinamarca.

4 Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, Brasil.

5 Departamento de Psiquiatria e Psicoterapia, Universidade Ludwig-Maximilians, Munique, Alemanha.

\* Jeffrey Lieberman (Estados Unidos), Birte Glenthøj (Dinamarca), Wagner F. Gattaz (Brasil), Peter Falkai (Alemanha), Thomas Wobrock (Alemanha), Hans-Jürgen Möller (Alemanha), A. Carlo Altamura (Itália), Nancy Andreasen (Estados Unidos), Thomas R. E. Barnes (Reino Unido), Helmut Beckmann (Alemanha), Jorge Ciprian-Ollivier (Argentina), Tim Crow (Reino Unido), Anthony David (Reino Unido), Michael Davidson (Israel), Bill Deakin (Reino Unido), Helio Elkis (Brasil), Lars Farde (Suécia), Wolfgang Gaebel (Alemanha), Bernd Gallhofer (Alemanha), Jes Gerlach (Dinamarca), Steven Richard Hirsch (Reino Unido), Carlos R. Hojajj (Austrália), Assen Jablensky (Austrália), John Kane (Estados Unidos), Takuja Kojima (Japão), Lars von Knorring (Suécia), Patrick McGorry (Austrália), Herbert Meltzer (Estados Unidos), Driss Moussaoui (Maroccos), Franz Müller-Spahn (Suíça), Jean-Pierre Olié (França), A. Pacheco Palha (Portugal), Mitsumoto Sato (Japão), Heinrich Sauer (Alemanha), Nina Schooler (Estados Unidos), Daniel Weinberger (Estados Unidos), Shigeto Yamawaki (Japão).

Endereço para correspondência: Dr. Thomas Wobrock, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Saarland, Kirrberger Strasse, D-66421 Homburg/Saar, Germany. Tel.: 49-6841-16-24216. Fax: 49-6841-16-24270. E-mail: thomas.wobrock@unikliniksaarland.de

foi avaliada quanto à solidez das evidências a favor da eficácia de determinada intervenção, sendo, então, categorizada em quatro níveis de evidência (de A a D). A segunda parte das diretrizes abrange o tratamento de longo prazo, bem como o controle dos efeitos colaterais relevantes. Essas diretrizes são primariamente relacionadas ao tratamento biológico de adultos esquizofrênicos, incluindo medicação antipsicótica, outras opções de tratamento farmacológico, eletroconvulsoterapia, estratégias terapêuticas recentes e complementares.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Tratamento da fase aguda, Medicina baseada em evidências, Diretrizes práticas, Tratamento biológico, Antipsicóticos.

## Abstract

These guidelines for the biological treatment of schizophrenia were developed by an international Task Force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). The goal during the development of these guidelines was to review systematically all available evidence pertaining to the treatment

of schizophrenia, and to reach a consensus on a series of practice recommendations that are clinically and scientifically meaningful based on the available evidence. These guidelines are intended for use by all physicians seeing and treating people with schizophrenia. The data used for developing these guidelines have been extracted primarily from various national treatment guidelines and panels for schizophrenia, as well as from meta-analyses, reviews and randomised clinical trials on the efficacy of pharmacological and other biological treatment interventions identified by a search of the MEDLINE database and Cochrane Library. The identified literature was evaluated with respect to the strength of evidence for its efficacy and then categorised into four levels of evidence (A/D). This second part of the guidelines covers the long-term treatment as well as the management of relevant side effects. These guidelines are primarily concerned with the biological treatment (including antipsychotic medication, other pharmacological treatment options, electroconvulsive therapy, adjunctive and novel therapeutic strategies) of adults suffering from schizophrenia.

Key-words: Schizophrenia, Long-term treatment, Evidence-based medicine, Practice guidelines, Biological treatment, Antipsychotics.

## Resumo das recomendações

### Recomendações gerais

Estratégias específicas de tratamento são exigidas não apenas aos pacientes que sofrem de esquizofrenia aguda, mas também nas fases de estabilização e na fase estável da doença. O período de estabilização segue a fase aguda, constituindo-se como uma transição que ocorre num período limitado de tempo até o tratamento contínuo, na fase estável. A fase estável representa um período prolongado de tratamento e reabilitação em que os sintomas estão sob controle adequado, e o foco é a melhora das funções, é a recuperação. Os objetivos do tratamento de longo prazo têm de ser avaliados de acordo com o paciente, sempre com base no contexto da informação que foi concedida por ele e também em seus objetivos pessoais, com o intuito de encontrar um modo de estimulá-lo a participar de uma estratégia de tratamento em longo prazo (decisão compartilhada). Nesse sentido, um plano de tratamento deve ser formulado e colocado em prática. Durante a fase de estabilização, os principais objetivos do tratamento são: facilitar a redução contínua dos sintomas, consolidar a remissão, e promover o processo de recuperação. Os objetivos principais do tratamento durante a fase estável são: garantir que a remissão ou o controle dos sintomas seja mantido e que o paciente mantenha ou melhore o seu nível de funcionamento e sua qualidade de vida, prevenir as recaídas e assegurar o monitoramento para que não ocorram efeitos adversos provenientes do tratamento. O tratamento farmacológico antipsicótico deve vir acompanhado de intervenções psicossociais. Algumas abor-

tagens psicossociais, incluindo intervenção familiar, reinserção profissional assistida, tratamento assertivo na comunidade, treinamento de habilidades individuais e psicoterapia de orientação cognitivo-comportamental, têm demonstrado eficácia durante a fase estável.

A seleção dos tratamentos psicossociais adequados é guiada pelas circunstâncias e necessidades individuais de cada paciente e por seu contexto social. Do mesmo modo, o tratamento psicofarmacológico deve ser prescrito individualmente, de acordo com as necessidades e preferências do paciente, tendo como focos a prevenção de recaídas, a supressão dos sintomas e a melhora do bem-estar do indivíduo e de sua qualidade de vida.

### Recomendações específicas para o tratamento

O tratamento de longo prazo é indicado para todos os pacientes com esquizofrenia. Se o paciente melhorou com um regime de medicação específico, a continuação deste e sua monitorização são recomendados por pelo menos 6 meses na fase de estabilização. A diminuição prematura da dose do medicamento pode levar à recorrência dos sintomas e a recaídas. Efeitos adversos devem ser avaliados, e, se necessário, a farmacoterapia deve ser ajustada. Medicamentos antipsicóticos reduzem substancialmente o risco de recaída na fase estável da doença e são fortemente recomendadas num período de 1 a 2 anos em pacientes com primeiro episódio, de 2 a 5 anos para pacientes com uma recaída e de mais de 5 anos (talvez pela vida toda) em pacientes com múltiplos episódios.

A monoterapia antipsicótica deve ser a primeira escolha. Estratégias de doses contínuas demonstraram superioridade quando comparadas a estratégias de dose intermitentes. Decidir sobre a dose ideal de uma

medicação antipsicótica durante a fase estável é difícil pelo fato de ainda não haver uma estratégia confiável para identificar a dose mínima eficaz para a prevenção da recaída. Não há evidências de que as altas doses de manutenção – por exemplo, > 600 mg em equivalentes de clorpromazina (CPZ) para os antipsicóticos de primeira geração (APGs) – sejam mais eficazes na prevenção de recaídas que as doses-padrão. Pacientes com primeiro episódio podem precisar de doses menores para a prevenção da recaída em comparação àqueles com episódios múltiplos. Os antipsicóticos de segunda geração (ASGs) provaram eficácia similar ou superior na prevenção da recaída e na supressão (ou até mesmo melhora) dos sintomas se comparados aos APGs (evidência para períodos superiores a 2 anos estão disponíveis em estudos de agentes específicos). As preparações de depósito de antipsicóticos típicos ou atípicos devem ser as escolhidas quando um paciente demonstra sua preferência por tal tratamento em virtude da conveniência, ou como parte de um plano de tratamento em que evitar a não-aderência às drogas antipsicóticas é uma prioridade clínica.

As medicações antipsicóticas estão associadas a riscos diferenciados de vários efeitos colaterais, incluindo os neurológicos, metabólicos, sexuais, endócrinos, sedativos e cardiovasculares. Esses efeitos colaterais podem ter influência ainda maior na escolha da medicação no tratamento de longo prazo se comparado ao tratamento da fase aguda. A monitorização dos efeitos colaterais é baseada no perfil dos efeitos do antipsicótico prescrito. Durante a fase estável, é importante monitorar todos os pacientes rotineiramente em relação a ganho de peso, sintomas extrapiramidais (SEP) – especialmente a discinesia tardia – e efeitos colaterais cardiovasculares e metabólicos. Monitorar os problemas de saúde relacionados à obesidade (hipertensão, anormalidades lipídicas e sintomas clínicos do diabetes) e considerar intervenções apropriadas são atitudes recomendadas quando necessário. Os clínicos podem considerar a monitorização regular da glicemia em jejum ou dos níveis de hemoglobina glicolisada para diagnosticar o pré-diabetes, já que os pacientes apresentam fatores de risco múltiplos para essa doença, especialmente os obesos. Os ASGs apresentam vantagens claras em relação ao SEP (especialmente na discinesia tardia) e também podem ter vantagens na melhora dos déficits cognitivos, dos sintomas negativos e depressivos, do bem-estar e da qualidade de vida do indivíduo quando comparado aos APGs.

Essas vantagens devem ser ponderadas considerando os efeitos colaterais, como, por exemplo, o maior risco de ganho de peso e do desenvolvimento do diabetes melito com alguns agentes. É importante avaliar se os sintomas residuais negativos são de fato secundários à síndrome parkinsoniana ou à depressão maior não tratada, já que as intervenções estão disponíveis para direcionar essas causas dos sintomas negativos. Nos

sintomas negativos primários, as opções de tratamento incluem mudança para um antipsicótico atípico ou estratégias de intensificação da dose. As medicações adjuvantes são prescritas para as condições de comorbidade entre os pacientes na fase estável. A depressão maior e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) como comorbidades podem responder às medicações antidepressivas. Os estabilizadores do humor também podem direcionar uma tendência proeminente do humor. E os benzodiazepínicos são úteis para controlar a ansiedade e a insônia. Estratégias futuras de tratamento, incluindo o controle apropriado dos efeitos colaterais, são amplamente discutidas em suas respectivas seções das diretrizes a seguir.

## Aspectos gerais das diretrizes da WFSBP no tratamento da esquizofrenia em longo prazo

### Introdução

A esquizofrenia é um transtorno maior (ou um conjunto de transtornos) que representa uma grande carga para os pacientes e seus familiares. Pacientes esquizofrênicos sofrem de um estresse considerável, têm sua qualidade de vida diminuída, seja por um período de tempo variável ou contínuo, e enfrentam incapacidades prolongadas que podem impor efeitos negativos em seus empregos, nos orçamentos pessoal ou familiar, no relacionamento afetivo e na satisfação com a vida. Após passar pela fase aguda, o transtorno pode persistir, e períodos de remissão se alternam com os períodos de exacerbação. Algumas vezes, pode ser observado um número de sintomas negativos não diferentes dos sintomas da fase prodrômica. A eficácia e a efetividade do tratamento antipsicótico da esquizofrenia, não apenas na fase aguda, mas também nas fases de manutenção e estabilização, foram comprovadas por meio de pesquisas padronizadas e estudos clínicos bem estabelecidos sobre o tema (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004). Para reduzir a carga da doença, é de grande importância o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficientes, incluindo abordagens multidimensionais. O tratamento farmacológico deve sempre ser acompanhado pela intervenção psicoterapêutica e complementado por estratégias psicossociais.

Esta segunda parte das diretrizes e as presentes recomendações enfocam o tratamento da esquizofrenia em longo prazo. O intuito das diretrizes é auxiliar os clínicos e contribuir para que usuários de serviços e cuidadores fiquem cientes dos diferentes tratamentos disponíveis e tenham subsídios para avaliar as evidências relativas a eles.

### Objetivo e público-alvo das diretrizes da WFSBP

As presentes diretrizes são voltadas para o uso na prática clínica por todos os médicos que estejam investigando, diagnosticando e tratando pacientes com esquizofrenia.

Elas oferecem uma atualização do conhecimento contemporâneo sobre os vários aspectos da esquizofrenia, especialmente no que concerne às opções de tratamento. O intuito destas diretrizes é melhorar os padrões de cuidado, diminuir as variações inaceitáveis na provisão e na qualidade do cuidado e apoiar os médicos nas tomadas de decisões clínicas. Apesar de, baseadas nas evidências disponíveis, estas diretrizes favorecerem alguns tratamentos em particular, o médico prescritor continua responsável por sua própria avaliação e pela escolha do tratamento. Estas diretrizes estão primariamente preocupadas com o tratamento biológico (somático) de adultos, traçando recomendações nesse sentido. O objetivo específico destas diretrizes é avaliar o papel dos agentes farmacológicos no tratamento e no cuidado da esquizofrenia, enquanto a função das intervenções psicológicas específicas e os sistemas de serviço de distribuição específicos são abordados brevemente. A efetividade do tratamento somático é considerada.

As diretrizes foram desenvolvidas pelos autores e chegaram ao consenso junto à Força-Tarefa da WFSBP em Esquizofrenia, sendo o grupo formado por 37 especialistas internacionais nesta área.

#### Métodos de pesquisa de literatura e coleta de dados

As seguintes diretrizes, relatórios de consensos e fontes foram consideradas na elaboração destas diretrizes:

- American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia (APA, 1997), and American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, 2.ed. (APA, 2004);
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Praxisleitlinien Psychiatrie und Psychotherapie: Schizophrenie (DGPPN, 1998); Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia (Kissling, 1991);
- National Institute for Clinical Excellence, Core Interventions in the Treatment of Schizophrenia London (NICE, 2003), and National Institute for Clinical Excellence, Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia (NICE, 2002);
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for the Treatment of Schizophrenia, draft only (RANZCP, 2003), and Summary Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for the Treatment of Schizophrenia (McGorry *et al.*, 2003);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Psychosocial Interventions in the Management of Schizophrenia (SIGN, 1998);
- Task Force of the World Psychiatric Association, The Usefulness and Use of Second-Generation Antipsychotic Medications an Update (Sartorius *et al.*, 2002);
- The Expert Consensus Guideline Series, Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders (Kane *et al.*, 2003);
- The Mount Sinai Conference on the Pharmacotherapy of Schizophrenia (Marder *et al.*, 2002);
- The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) Schizophrenia Algorithms (Miller *et al.*, 1999);
- Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations (Lehman *et al.*, 1998);
- World Health Organization, WHO Guide to Mental Health in Primary Care (WHO, 2000);
- The Cochrane Library, Meta-analyses on the efficacy of different drugs and interventions used in schizophrenia (Issues, 2004);
- Revisões, metanálises e investigações clínicas randomizadas que contribuíram para as intervenções em pacientes esquizofrênicos identificados por meio de pesquisa no banco de dados do MedLine (a partir de fevereiro de 2004) e experiência clínica individual dos autores e membros da Força-Tarefa em Esquizofrenia da WFSBP.

#### Classificação das recomendações baseadas em evidências

A evidência encontrada nas pesquisas em literatura e na coleta de dados foi resumida e categorizada para refletir sua suscetibilidade a determinados vieses (Shekelle, 1999). Os custos do tratamento diário não foram considerados em razão da variabilidade dos preços da medicação em todo o mundo. Cada recomendação de tratamento foi avaliada e discutida a partir da força da evidência para sua eficácia, segurança, tolerabilidade e praticidade, esclarecendo que a força de cada recomendação se deve ao nível de eficácia e não necessariamente à sua importância. Quatro categorias foram utilizadas para determinar a hierarquia das recomendações (relacionadas aos níveis de evidência descritos):

*Nível A* – Existe uma boa quantidade de evidência baseada em pesquisa para apoiar essa recomendação. A evidência foi obtida de pelo menos três investigações consideravelmente grandes, positivas, randomizadas, controladas e duplo-cegas. Além disso, pelo menos uma dessas três investigações deve consistir numa investigação bem conduzida e placebo-controlada;

*Nível B* – Existe evidência confiável e baseada em pesquisa para apoiar essa recomendação. A evidência foi obtida de pelo menos duas investigações duplo-cegas (o que pode representar dois ou mais estudos comparativos ou um estudo comparativo-controlado e um placebo-controlado), consideravelmente grandes, positivas e randomizadas, ou proveniente de um estudo duplo-cego (comparativo-controlado ou placebo-controlado), consideravelmente grande, positivo, randomizado e de pelo menos um estudo naturalístico, aberto, prospectivo, consideravelmente grande (tamanho da amostra  $\geq 50$  participantes);

*Nível C* – Existe um mínimo de evidência baseada em pesquisa para apoiar essa recomendação. A evidência foi obtida de pelo menos um estudo randomizado, duplo-cego, com tratamento comparativo e um estudo aberto/série de casos (com amostra  $\geq 10$  participantes) prospectivo e que demonstrou eficácia, ou pelo menos dois estudos/série de casos abertos e prospectivos (com amostra  $\geq 10$  participantes) e que mostraram eficácia;

*Nível D* – A evidência foi obtida a partir da opinião de especialistas (autores e membros da Força-Tarefa da WFSBP em Esquizofrenia) e confirmada por pelo menos um estudo/série de caso aberto e prospectivo (com amostra  $\geq 10$  participantes);

*Nenhum nível de evidência ou Boa Prática Clínica* (do inglês *good clinical practice*, GCP) – Essa categoria inclui relatos baseados na opinião de especialistas para procedimentos e princípios gerais do tratamento.

## Aspectos gerais do tratamento da esquizofrenia em longo prazo

### Indicações e objetivos do tratamento da esquizofrenia em longo prazo

A esquizofrenia é uma condição heterogênea que tem curso e respostas variáveis, além de atingir diversos aspectos da vida do paciente. O cuidado da maioria dos pacientes com essa doença envolve esforços múltiplos e a abordagem de uma equipe multidisciplinar para minimizar a frequência, a duração e a gravidade dos episódios, reduzir a morbidade global e a mortalidade decorrente da doença, melhorar o funcionamento psicossocial e oferecer independência e qualidade de vida.

Um tratamento específico deve ser mantido na fase de estabilização e na fase estável da esquizofrenia, e o tratamento no longo prazo é indicado para todos os pacientes com a doença. As questões clínicas consistem na prevenção da recaída e na melhora dos sintomas, incluindo a redução dos efeitos desmoralizantes provenientes dos sintomas psicóticos persistentes, o tratamento da depressão e a prevenção do suicídio, a redução do abuso de substâncias e do tabagismo, a melhora dos relacionamentos familiares e a reabilitação vocacional.

O período de estabilização (que geralmente dura entre 3 e 6 meses), ocorre após a fase aguda e constitui uma transição com tempo limitado para o tratamento contínuo na fase estável. Os objetivos primários na fase de estabilização são: a consolidação do relacionamento terapêutico, a redução dos sintomas positivos, a melhora dos sintomas cognitivos e negativos, a redução do estresse para o paciente, a melhora dos déficits sociais e a consolidação da remissão, a promoção do discernimento e da flexibilidade, o auxílio para o desenvolvimento das estratégias de enfrentamento individuais, o apoio para minimizar a probabilidade de recaída, a melhora da adaptação do paciente à vida em comunidade e a promoção do processo de recuperação. Se o paciente

apresentar melhora com um regime de medicação em particular, recomenda-se manter esse regime por pelo menos 6 meses (APA, 2004). Também é fundamental avaliar os efeitos colaterais que estiveram presentes na fase aguda e ajustar a farmacoterapia para minimizar os efeitos adversos que podem, de outra forma, levar à não-aderência ao tratamento e, conseqüentemente, à recaída.

A fase estável (que dura de meses a anos) representa um período prolongado de tratamento e reabilitação em que os sintomas estão sob um controle adequado e o foco é melhorar o funcionamento e a recuperação. O objetivo principal do tratamento durante a fase estável é garantir: que a remissão ou o controle dos sintomas seja mantido, que o paciente esteja mantendo ou melhorando o nível de funcionamento e sua qualidade de vida, que os aumentos nos sintomas ou nas recaídas sejam eficientemente tratados e que a monitorização dos possíveis efeitos adversos do tratamento continue. Durante a fase estável, para a maioria dos indivíduos com esquizofrenia, as intervenções psicossociais são recomendadas enquanto um tratamento adjuvante ao tratamento farmacológico para a melhora dos resultados. Os principais objetivos da intervenção farmacológica na fase estável são: prevenir a recaída, ajudar a manter o indivíduo suficientemente estável para viver a vida o mais normalmente possível e continuar a promover o processo de recuperação (com o intuito de manter ou dar continuidade ao tratamento).

As intenções do tratamento de longo prazo precisam ser discutidas com o paciente e, se ele concordar, também com os membros da família, outros parentes, cuidadores e, em alguns casos, representantes legais (advogados) para que se possam transmitir informações precisas sobre os objetivos individuais do paciente. Quando o consenso é atingido no contexto da tomada de decisão compartilhada, um plano de tratamento deve ser traçado e implementado. O gerenciamento farmacológico deve ser desenvolvido individualmente de acordo com as necessidades e preferências do paciente, focando a prevenção da recaída, a supressão dos sintomas e a melhora do bem-estar subjetivo e da qualidade de vida. As intervenções psicoterapêuticas continuam aconselháveis, mas podem ser menos diretas que na fase aguda. Os programas educacionais durante essa fase têm sido eficazes em ensinar a uma grande quantidade de pacientes esquizofrênicos o autocontrole da medicação (os benefícios de se tomar a medicação antipsicótica, como lidar com os efeitos colaterais), o autocontrole dos sintomas (como identificar precocemente os sinais da recaída, desenvolver um plano de prevenção contra a recaída, recusar substâncias ilícitas e bebidas alcoólicas) e as habilidades sociais básicas (APA, 1997).

### Tratamento antipsicótico

O tratamento antipsicótico deve ser mantido como parte de um pacote inclusivo de cuidados que direciona as

necessidades clínicas individuais, emocionais e sociais do paciente (NICE, 2002). As drogas antipsicóticas são uma opção de tratamento indispensável para a maioria dos indivíduos na fase de recuperação e estável da esquizofrenia. O objetivo principal aqui é prevenir a recaída e ajudar a manter um indivíduo suficientemente estável para viver o mais normalmente possível (NICE, 2002). Para que os tratamentos psicológicos sejam eficazes, os antipsicóticos também são necessários. Por outro lado, as intervenções psicossociais são sempre um elemento essencial junto à farmacoterapia (McGorry *et al.*, 2003). Os alvos do tratamento de longo prazo incluem a terapia de manutenção para estabilizar a remissão e prevenir a recaída, assim como proporcionar a supressão dos sintomas ou até mesmo a melhora contínua destes. A monitorização e a avaliação que ocorrem durante a fase estável são necessárias para determinar se o paciente aproveitará os benefícios provenientes das alterações em seu programa de tratamento (APA, 2004). Entretanto, a frequência das avaliações feitas pelo psiquiatra ou membro da equipe depende da natureza específica do tratamento e das flutuações esperadas da doença. Por exemplo, pacientes que receberam medicações antipsicóticas de depósito devem ser avaliados pelo menos mensalmente, os pacientes tratados com clozapina devem ser avaliados semanalmente nas primeiras 18 semanas, e então mensalmente, e aqueles que estão submetidos a mudanças potencialmente estressantes em suas vidas devem ser avaliados diariamente (APA, 1997).

A escolha da droga antipsicótica deve ser feita conjuntamente pelo indivíduo e pelo clínico responsável por seu tratamento com base numa discussão informada sobre os benefícios relativos das drogas e seus perfis de efeitos colaterais. As drogas antipsicóticas (atípicas ou convencionais) não devem ser prescritas concomitantemente, exceto por curtos períodos de superposição nos casos de troca, de grave resistência ao tratamento ou para combinar efeitos farmacológicos diferentes (como no tratamento combinado com APG de baixa potência para sedação) (APA, 1997 e 2004; DGPPN, 1998; Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998; NICE, 2002; McGorry *et al.*, 2003).

É importante definir alguns sintomas-alvo no tratamento de longo prazo e avaliar se sintomas residuais negativos são, de fato, secundários à síndrome parkinsoniana ou à depressão maior não tratada, já que existem intervenções específicas para abordar essas causas dos sintomas negativos. No tratamento dos sintomas negativos primários, as opções incluem troca para um antipsicótico atípico ou estratégias de intensificação da dose (ver parte 1 destas diretrizes; Falkai *et al.*, 2005). Medicamentos secundários são prescritos para as condições de comorbidade dos pacientes na fase estável. A depressão maior e o TOC como comorbidades podem responder às medicações antidepressivas. Os estabilizadores do humor também podem direcionar uma tendência do humor proeminente, e os benzodiazepínicos são

úteis no controle da ansiedade e da insônia (ver parte 1 destas diretrizes; Falkai *et al.*, 2005).

Nas tabelas 1 e 2, estão descritas as dosagens recomendadas dos antipsicóticos mais comumente utilizados no tratamento de longo prazo.

#### EFICÁCIA COMPARADA DOS ANTIPSICÓTICOS

Conforme mencionado no tratamento agudo da esquizofrenia (ver parte 1 destas diretrizes; Falkai *et al.*, 2005), ainda há um debate controverso em andamento sobre se os ASGs, como grupo, são ou não superiores aos APGs em relação à eficácia e à efetividade no tratamento da esquizofrenia em longo prazo. Metanálises recentes descreveram os pontos cruciais nos estudos controlados e randomizados (Sartorius *et al.*, 2002). Numa análise global e de meta-regressão das investigações controladas, randomizadas de curto e longo prazos, uma heterogeneidade substancial foi observada nos resultados dos estudos comparando os ASGs aos APGs, em que foi parcialmente considerada a dose utilizada pelos APGs. Com a dose de 12 mg/dia de haloperidol (ou equivalente), os antipsicóticos atípicos não mostraram benefícios em termos de eficácia ou tolerabilidade global, mas ocasionaram menos efeitos colaterais extrapiramidais (Geddes *et al.*, 2000).

Numa metanálise de investigações de eficácia randomizadas comparando os ASGs aos APGs e comparando também os diferentes ASGs, o efeito da clozapina, da amisulprida, da risperidona e da olanzapina foi maior que o dos APGs, e o efeito da zotepina foi imensamente superior, enquanto outros ASGs não revelaram nenhuma superioridade clara (Davis *et al.*, 2003). Não foram observadas diferenças de eficácia entre a amisulprida, a risperidona e a olanzapina quando comparadas diretamente entre si. Não foi encontrada nenhuma evidência de que a dose do haloperidol (ou de todos os APGs comparativos convertidos a doses equivalentes de haloperidol) tenha afetado esses resultados. Numa revisão de estudos que avaliavam a eficácia e a tolerabilidade da olanzapina, da risperidona, da quetiapina e do sertindol, a superioridade ao placebo foi verificada (Leucht *et al.*, 1999). Descobriu-se que a quetiapina e o sertindol são comparáveis ao haloperidol, enquanto a olanzapina e a risperidona demonstraram eficácia sutilmente superior no tratamento global dos sintomas esquizofrênicos. Além disso, constatou-se que a olanzapina e a risperidona demonstraram leve superioridade na melhora dos sintomas negativos. Todos os ASGs ficaram conhecidos por sua associação com menos SEP frequentes, avaliados conforme o uso de medicamentos antiparkinsonianos, quando comparados ao haloperidol. Uma metanálise de todas as investigações controladas e randomizadas em que os ASGs foram comparados aos APGs de baixa potência (equivalente ou menos potente que a CPZ) verificou que os ASGs foram moderadamente mais eficazes que os antipsicóticos de baixa potência, independentemente das doses comparativas utilizadas

**Tabela 1.** Dosagens recomendadas dos medicamentos antipsicóticos orais no tratamento de longo prazo

Antipsicótico	ID <sup>1</sup>	Pacientes com primeiro episódio (mg/dia)	Pacientes com episódios múltiplos (mg/dia)	Dosagem máxima <sup>2</sup> (aguda) (mg/dia)
<b>Antipsicóticos de segunda geração</b>				
Amisulprida	(1)-2	200	400-800	1.200
Aripiprazol	1	15	15-30	30
Clozapina	2-(4)	100-500	200-600	900
Olanzapina	1	5-20	10-20	20*
Quetiapina	2	300-600	400-750	750*
Risperidona	1-2	2-4	3-6	16
Ziprasidona	2	80-160	120-160	160*
Zotepina	2-(4)	50-150	100-200	450*
<b>Antipsicóticos de primeira geração</b>				
Clorpromazina	2-4	200-500	300-600	1.000
Flufenazina	2-3	2,5-12,5	5-15	20-(40)
Flupentixol	1-3	2-10	3-15	60
Haloperidol	(1)-2	1-5	5-10	100
Perazina	1-2	50-200	100-300	1.000
Perfenazina	1-3	6-36	12-42	56
Pimozida	1-2	2-6	2-8	16
Zuclopentixol	1-3	2-5	2-25	75

<sup>1</sup> ID: intervalo das doses. Distribuição recomendada da dose diária: uma vez (1); duas vezes (2), etc.

<sup>2</sup> As dosagens acima da média não são aprovadas em muitos países, mas, na prática clínica e em estudos clínicos, alguns ASGs (\*) apresentam doses ainda superiores a estas.

**Tabela 2.** Doses recomendadas de antipsicóticos de depósito no tratamento de longo prazo

Antipsicótico	ID (intervalo das doses) (semanas)	Pacientes de primeiro episódio (mg)	Pacientes de episódios múltiplos (mg)
<b>Antipsicóticos de segunda geração</b>			
Microesferas de risperidona	2	25	25-50
<b>Antipsicóticos de primeira geração</b>			
Decanoato de flupentixol	2-3	20-40	20-100
Decanoato de flufenazina	2-4	6,25-37,5	12,5-50
Decanoato de haloperidol	4	50-100	100-200
Decanoato de ferfenazina	2-4	12-100	50-200
Decanoato de zuclopentixol	2-4	100-200	200-400

(Leucht *et al.*, 2003a). Além disso, observou-se que os APGs de baixa potência, representados por equivalentes da CPZ, em doses inferiores a 600 mg/dia podem não induzir mais SEP que os ASGs.

Nesse contexto, é importante ressaltar que nunca se reivindicou que os ASGs sejam mais *eficazes* que os APGs, mas, sim, em termos de *efetividade global*, pois são igualmente eficientes no controle dos sintomas positivos

e também apresentam algumas vantagens na redução dos sintomas negativos, depressivos e cognitivos. A maior vantagem dos ASGs é que sua tolerabilidade, particularmente quanto aos SEP, geralmente é superior (Correll *et al.*, 2004). O perfil clínico da mesma eficácia nos sintomas positivos e o baixo risco dos efeitos colaterais extrapiramidais são os principais ingredientes do termo “neuroléptico atípico”, compreendido da melhor maneira pelo primeiro antipsicótico atípico, a clozapina (Möller, 2000 e 2004a). A discussão sobre os ASGs não deve priorizar a eficácia, mas, sim, as vantagens em termos de redução dos efeitos colaterais extrapiramidais, como também o espectro mais abrangente da eficácia. Deve-se observar que as metanálises constituem apenas uma abordagem da medicina baseada em evidências e que a tradicional revisão sistemática qualitativa dos estudos também é uma ferramenta importante (Maier e Möller, 2005).

Mantendo em mente esses pontos de vista conflitantes, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) disponíveis sobre ASGs *versus* APGs para o tratamento de longo prazo são apresentados e discutidos nestas diretrizes.

#### DURAÇÃO DO TRATAMENTO DE LONGO PRAZO

A esquizofrenia é uma doença crônica e recorrente. Um dos objetivos principais do tratamento antipsicótico em longo prazo é a prevenção de recaídas. As definições de recaída variam entre os estudos: a recaída já foi definida pela necessidade de hospitalização em função de exacerbação da psicopatologia (Tran *et al.*, 1998); como aumento dos sintomas positivos (três ou mais itens da Brief Psychiatry Rating Scale, BPRS) que não respondem à intensificação da dose do medicamento (Speller *et al.*, 1997); ou ainda por critérios múltiplos, como hospitalização, nível de cuidado aumentado e 20% de aumento na Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), automutilação, suicídio ou ideação homicida, comportamento violento e pontuação superior a 6 na Clinical Global Impression (CGI) (Csernansky *et al.*, 2002). A grande maioria dos pacientes que não se submetem a qualquer forma de tratamento antipsicótico vivencia uma recaída no período de 3 a 5 anos. Como consequência desse fato, o tratamento neuroléptico contínuo é recomendado durante vários anos (Kissiling, 1991).

Quando são examinados os efeitos das drogas antipsicóticas descontinuadas, mesmo após um episódio psicótico agudo ou durante o tratamento de longo prazo, o índice de recaída subsequente parece ser similar. Os indivíduos que estão bem estabilizados com os medicamentos de manutenção demonstram altas taxas de recaída quando seu medicamento antipsicótico é descontinuado ou substituído por placebo (NICE, 2002). Cerca de 20% dos indivíduos experimentarão apenas um único episódio (Möller, 2004), enquanto uma porcentagem parecida apresentará recaída apesar do tratamento contínuo com antipsicóticos. No entanto, uma vez que não há indicadores confiáveis de prognóstico sobre a

resposta à medicação, a prevenção farmacológica da recaída deve ser considerada para todo paciente diagnosticado com esquizofrenia. As exceções aplicam-se aos indivíduos com episódios psicóticos muito breves, sem conseqüências psicossociais negativas, assim como certos pacientes para os quais todos os antipsicóticos disponíveis representam um risco considerável de saúde (NICE, 2002). A eficácia dos antipsicóticos na prevenção da recaída foi bem estabelecida a partir dos ECRs placebo-controlados e dos estudos de descontinuação do tratamento (Nível A) (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004). O tratamento de longo prazo eficaz pode ser limitado, não raro, pela opção do paciente em favor da descontinuação da medicação e pelo número de efeitos colaterais relatados.

#### ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

O método tradicional do tratamento medicamentoso para esquizofrenia em longo prazo é a manutenção do tratamento neuroléptico por 1 ano ou mais. Outras táticas, como o tratamento com doses intermitentes de agentes neurolépticos e reduções progressivas da dose até a descontinuação (método conhecido como *tapering off*) ou a observação cuidadosa do paciente com incrementos de dosagem aos primeiros sinais de exacerbação da doença, são menos eficazes que o tratamento contínuo, uma vez que acarretam recaídas e readmissões hospitalares mais freqüentemente (Nível A) (Schooler, 1993; Schooler *et al.*, 1997; Gaebel *et al.*, 2002).

### Aspectos peculiares do tratamento da esquizofrenia em longo prazo

#### Prevenção da recaída em pacientes com primeiro episódio

Aproximadamente 20% dos pacientes que apresentaram um primeiro episódio esquizofrênico não vivenciarão outros novos sintomas psicóticos na evolução. Contudo, não há indicadores de prognósticos claros ou fatores que permitam uma estimativa sobre a resposta ao tratamento farmacológico e seu curso em longo prazo. Num estudo de seguimento de 5 anos, apenas 13,7% dos pacientes com primeiro episódio se encaixaram no critério de recuperação total por 2 anos ou mais (Robinson *et al.*, 2004). A remissão foi precedida por um curto período de psicose anterior ao início do estudo e melhora do funcionamento cognitivo. Apesar de haver poucos estudos sobre os fatores relacionados à manutenção do estado de remissão, as evidências sugerem que os antipsicóticos são altamente eficazes na prevenção de recaídas (APA, 2004). Nos pacientes para os quais os antipsicóticos são prescritos, o risco de recaída em 1 ano varia de 0% a 46%, sendo as taxas de recaída entre os pacientes que pararam de tomar a medicação 5 vezes maior do que naqueles que continuaram o tratamento (Nível A) (Kane *et al.*, 1982; Crow *et al.*, 1986; McCreadie *et al.*, 1989; Robinson *et al.*, 1999b). Os níveis variáveis de recaídas encontradas



nesses estudos podem ocorrer em razão das diferenças nos critérios utilizados para a definição da recaída, das diferentes populações de estudo e dos diferentes períodos de seguimento e poderiam ser explicados, em parte, pelos diferentes graus de aderência ao tratamento. As recaídas são comuns mesmo durante os primeiros 5 anos após o primeiro episódio de psicose, numa fase chamada de “período crítico” (McGorry *et al.*, 2003). Num estudo, 82% dos pacientes com primeiro episódio apresentaram recaída no período de 5 anos (Robinson *et al.*, 1999b). É essencial que uma atenção biopsicossocial intensiva e de alta qualidade seja providenciada contínua e assertivamente durante esse período crítico. Em adição à manutenção da medicação antipsicótica, outras estratégias potenciais para manter a recuperação nos pacientes com primeiro episódio remitidos incluem o gerenciamento do estresse e a eliminação de qualquer tipo de contato com canabinóides e psicoestimulantes (APA, 2004). Os psiquiatras podem ser pressionados por pacientes e seus familiares para interromper a medicação antipsicótica após a recuperação do paciente de um primeiro episódio de esquizofrenia, mas estudos de seguimento indicam que as taxas de recaída após o primeiro episódio são relativamente altas. Cerca de 40% a 60% dos pacientes não tratados têm uma recaída no prazo de 1 ano após a recuperação. Nesse sentido, a continuação do medicamento pode ter um papel importante na prevenção de recaídas.

#### EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

Existem apenas alguns poucos estudos randomizados e controlados disponíveis que compararam APGs ao placebo durante o tratamento de manutenção e prevenção da recaída em pacientes esquizofrênicos após o primeiro episódio psicótico. Uma revisão sistemática identificou seis estudos randomizados e controlados avaliando o tratamento de manutenção nesses pacientes, apontando a eficácia destes na prevenção da recaída (Nível A) (Bradford *et al.*, 2003). O tratamento de manutenção com o decanoato de flufenazina revelou eficácia superior na prevenção da recaída quando comparado ao placebo (taxa de recaída em 1 ano: 0% com flufenazina *versus* 41% com placebo) (Kane *et al.*, 1982). Em outro estudo, houve um número significativamente menor de pacientes com recaída entre os tratados com o decanoato de flupentixol (pelo menos 40 mg/mês por via intramuscular), clorpromazina (pelo menos 200 mg/dia), haloperidol (pelo menos 3 mg/dia), pimozida (pelo menos 4 mg/dia) ou trifluoperazina (pelo menos 5 mg/dia), quando comparados aos que receberam placebo, num período de 6 a 24 meses (46% *versus* 62%) (Crowe *et al.*, 1986).

#### EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

Num estudo multicêntrico randomizado e duplo-cego em andamento, a risperidona está sendo comparada ao haloperidol em baixa dosagem durante o primeiro ano de tratamento. E, no segundo ano de tratamento,

o uso contínuo de antipsicótico será comparado ao método de intervenção precoce com base em sintomas prodromáticos (tratamento intermitente). Resultados iniciais demonstraram que o tratamento de manutenção após o primeiro episódio de esquizofrenia é eficaz para ambos os antipsicóticos. Entretanto, esses pacientes correm o risco de desistir do tratamento (Gaebel *et al.*, 2004). A partir dos resultados e das fases de extensão dos estudos de tratamento agudo em pacientes com primeiro episódio e dos resultados de pacientes em estudos de manutenção com ASGs, concluiu-se que os ASGs apresentam eficácia similar ou superior quando comparados aos APGs no cuidado de longo prazo do primeiro episódio de esquizofrenia.

Num estudo duplo-cego randomizado comparando a risperidona e o haloperidol, os escores psicopatológicos e a gravidade da doença melhoraram significativamente, sem diferenças representativas entre os grupos (Schooler *et al.*, 2005). O tempo médio para a recaída foi significativamente maior no grupo com risperidona. No grupo que recebeu haloperidol, houve mais sinais extrapiramidais significativos, sintomas e uso de medicamentos adjuvantes, e a elevação maior da prolactina foi observada no grupo com risperidona. Contudo, ECRs para essa população comparando outros ASG ao placebo ou aos APGs ainda são necessários, e a evidência para a eficácia dos ASGs em termos de prevenção da recaída em pacientes de primeiro episódio é limitada (Nível B). Atualmente, alguns ensaios clínicos randomizados comparando ASGs com APGs no tratamento de manutenção em pacientes de primeiro episódio estão sendo desenvolvidos (entre eles, o European First Episode Schizophrenia Trial, EUFEST).

#### DOSAGEM

Se um paciente apresentou melhora com a utilização de determinado regime medicamentoso, a continuação deste e a monitorização dos efeitos são recomendadas por pelo menos 6 meses (fase de estabilização) ou 1 ano, com a diminuição da dose se possível (DGPPN, 1998; APA, 2004). A diminuição prematura da dose pode acarretar recorrência dos sintomas e ocorrência de recaída. A maioria das diretrizes recomenda dosagens menores que as indicadas para pacientes crônicos ou com episódios múltiplos quando se trata do primeiro episódio de esquizofrenia, embora a base empírica para essa recomendação seja esparsa. Essa estratégia pode resultar nos efeitos colaterais elevados observados em pacientes com primeiro episódio, especialmente uma vulnerabilidade maior aos SEP. Conseqüentemente, na terapêutica de manutenção, as doses recomendadas devem estar no limite inferior do intervalo de doses.

#### DURAÇÃO DO TRATAMENTO

Recomenda-se pelo menos 1 ou 2 anos de tratamento de manutenção com medicação antipsicótica para pacientes que entraram em remissão após o primeiro episódio (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004). Embora isso

possa exigir mais tempo que a prática habitual, essa recomendação é, em muitos sentidos, enfatizada, pois a deterioração social e as perdas potenciais que acompanham a recaída podem ser graves. Embora tenha sido elaborada por um consenso de especialistas na área, a base empírica para essa estratégia é atualmente esparsa e continuará assim até que sejam conduzidos mais estudos bem desenhados, duplo-cegos e randomizados sobre o primeiro episódio de esquizofrenia (Gaebel *et al.*, 2004). Entretanto, dados recentes sugerem que, mesmo em pacientes que inicialmente respondem bem ao tratamento, o risco de recaída é inaceitavelmente alto (Schooler *et al.*, 2005). Existem considerações de que a gravidade do primeiro episódio e o nível de remissão possam ser parâmetros adicionais, determinando a duração recomendada do tratamento durante o primeiro episódio de esquizofrenia. Pacientes com remissão total podem ter a dose da medicação reduzida progressivamente até a descontinuação total (*tapering off*) após 12 meses (Gaebel *et al.*, 2002), e pacientes que vivenciaram um episódio mais grave ou demoraram a responder à medicação devem ser mantidos por 24 meses ou até mesmo por mais tempo (Nível D). Com base no argumento da alta taxa de recaída, a prevenção com maior duração por meio da continuação do regime com a medicação antipsicótica está sendo discutida (Robinson *et al.*, 2004; Schooler *et al.*, 2005).

#### PREVENÇÃO DA RECAÍDA EM PACIENTES COM EPISÓDIOS MÚLTIPLOS

Em pacientes com episódios múltiplos, as estratégias de prevenção da recaída e a duração do tratamento podem ser diferentes daquelas indicadas para pacientes com primeiro episódio. A probabilidade de se alcançar a remissão total pode ser reduzida após um certo número de recaídas.

#### EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

A eficácia das medicações antipsicóticas típicas na prevenção da recaída foi demonstrada em diversos estudos. Cerca de 70% dos pacientes que não receberam tratamento antipsicótico vivenciaram uma recaída no ano subsequente, enquanto a taxa de recaídas nos pacientes tratados com agentes neurolépticos convencionais foi de quase 30% (Davis, 1975). Após 2 anos, aproximadamente 80% dos pacientes não tratados e 50% dos pacientes tratados sofreram recaída (APA, 1997; NICE, 2002). Numa metanálise de 35 ECRs, a recaída foi relatada em 55% daqueles que foram randomizados para receber placebo, mas em apenas 21% dos que receberam tratamento com antipsicóticos convencionais (Nível A) (Davis *et al.*, 1993). Revisando estudos de descontinuação dos antipsicóticos, a taxa cumulativa média de recaída nos grupos de descontinuação foi de 53% (seguimento de 6 a 10 meses) comparados a 16% (seguimento de 8 meses) durante o tratamento de manutenção (Nível A) (Gilbert *et al.*, 1995). O tratamento contínuo por vários anos, com antipsicóticos convencionais pode reduzir em mais de dois terços o risco de recaídas (Kissling, 1991).

#### EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

Uma metanálise incluindo 6 ECRs duplo-cegos que comparavam os ASGs ao placebo demonstrou claramente a eficácia dos ASGs na prevenção de recaídas (Nível A) (Leucht *et al.*, 2003b). Em geral, na prevenção da recaída, os medicamentos antipsicóticos atípicos são notadamente superiores como grupo quando comparados ao placebo. Esta superioridade foi demonstrada, em estudos individuais, para a olanzapina, a ziprasidona e a zotepina, mas não para a amisulprida (NICE, 2002).

Ao comparar os ASGs às medicações antipsicóticas típicas, uma metanálise de 11 ECRs duplo-cegos revelou pouca, porém significativa, superioridade das medicações antipsicóticas atípicas como um grupo quanto à sua eficácia na prevenção da recaída quando comparadas aos APGs (Nível A) (Leucht *et al.*, 2003b). A redução do risco adicional anual de recaídas é de 8% (35% de redução do risco relativo para recaídas) se as medicações psicóticas atípicas forem utilizadas em vez das típicas. Não ficou claro se as vantagens das medicações psicóticas atípicas na prevenção da recaída eram decorrentes de sua melhor eficácia, sua melhor tolerabilidade ou à melhor aderência ao tratamento. Para os dados reunidos de estudos individuais, apenas a risperidona (Csernansky *et al.*, 2002; Marder *et al.*, 2003) e a olanzapina (Tran *et al.*, 1998), mas não a clozapina (Essock *et al.*, 1996a e 1996b; Rosenheck *et al.*, 1999a, 1999b e 2000; Tamminga *et al.*, 1994) ou a amisulprida (Speller *et al.*, 1997), mostraram ser significativamente superiores aos APGs (Leucht *et al.*, 2003b). Embora o índice de recaída não fosse significativamente menor, o tratamento com a clozapina se mostrou associado à permanência mais longa na comunidade (Leucht *et al.*, 2003b) e a menores taxas de readmissão hospitalar (Essock *et al.*, 1996a e 1996b).

Num estudo naturalístico, o momento para readmitir pacientes que receberam alta hospitalar com neurolépticos atípicos (risperidona, olanzapina) e típicos foi avaliado no período de 2 anos (Nível C) (Rabinowitz *et al.*, 2001). A taxa de readmissão favoreceu os antipsicóticos de segunda geração. Houve significativamente menos recaídas com a risperidona e a olanzapina quando comparadas ao haloperidol, mas não em comparação a outras medicações antipsicóticas atípicas (Leucht *et al.*, 2003b). Num estudo naturalístico de 3 anos, a risperidona e a olanzapina demonstraram taxas inferiores de recaída em relação ao haloperidol e à quetiapina (Nível C) (Dossenbach *et al.*, 2005).

#### DOSAGEM

Uma série de estudos investigou regimes de tratamento em que dosagens inferiores de APGs foram utilizadas no tratamento de manutenção em comparação ao tratamento agudo. Os resultados apontam que, comparadas ao tratamento contínuo, as taxas de recaída aumentaram levemente de acordo com os limites aceitáveis (Nível A) (Hogarty *et al.*, 1988; Dixon *et al.*, 1995). As dosagens

inferiores foram, contudo, associadas a um perfil mais favorável de efeitos colaterais e à melhor aderência ao tratamento. Uma estratégia futura é a utilização contínua de antipsicóticos de depósito em baixas doses, com a administração adicional de medicação oral quando houver ocorrência dos sinais prodrômicos de recaída. Esse método parece ser adequado para tornar os tratamentos de baixa dose mais seguros e eficazes (Nível D) (Marder *et al.*, 1994).

#### DURAÇÃO DO TRATAMENTO

Após a primeira recaída, o tratamento de manutenção deve durar pelo menos de 2 a 5 anos (Nível D) (NICE, 2002; APA, 2004). Essa recomendação se baseia na experiência clínica, em estudos de descontinuação do medicamento e em estudos de seguimento mostrando que, após um episódio agudo, o período de 5 anos pode ser crítico para a ocorrência de uma nova recaída. Entretanto, não existem na literatura estudos com duração superior a 5 anos, assim como a experiência clínica relativa a pacientes individuais tratados pelo mesmo médico também é escassa. Todavia, a duração do tratamento deve ser determinada numa base individual, considerando a motivação do paciente, sua situação psicossocial e o cuidado extra que está recebendo. A continuação das medicações antipsicóticas por tempo indeterminado é recomendada para pacientes com histórico de tentativas de suicídio, comportamento violento ou agressivo e recaídas muito frequentes.

#### INTERVENÇÃO PRECOCE

Quando surgem os sintomas prodrômicos, a intervenção precoce pode ser eficaz na prevenção da recaída e da re-hospitalização, além de fazer parte do cuidado psiquiátrico. Estudos constataram que a recaída geralmente é precedida pelo surgimento dos sintomas prodrômicos, que podem durar alguns dias, diversas semanas ou até mesmo períodos mais longos. A fase prodrômica da recaída geralmente consiste em sintomas disfóricos moderados a graves, como tensão e nervosismo, falta de apetite, dificuldade para se concentrar e lembrar das coisas, problemas para dormir, depressão e algumas vezes sintomas psicóticos e comportamentos idiossincráticos. Essas mudanças que precedem a recaída podem indicar tanto o surgimento de novos sintomas quanto o aumento daqueles já existentes. Em adição aos sintomas, mudanças nos comportamentos observados são citadas por alguns pacientes e por seus familiares. Os exemplos incluem retraimento social, uso excessivo de maquiagem ou aplicação desta de modo bizarro e perda do discernimento sobre a própria aparência (APA, 1997). Estudos controlados demonstraram que programas específicos para educar pacientes e seus familiares sobre os sintomas prodrômicos e a intervenção precoce quando os sintomas ocorrem podem ser úteis na redução dos índices de recaída (Nível B) (APA, 1997 e 2004). Uma parte da intervenção precoce também pode ser a reintrodução do tratamento farmacológico quando este

tiver sido previamente descontinuado ou o aumento da dose da medicação antipsicótica de uso corrente. Apesar dos neurolépticos, o uso dos benzodiazepínicos pode ser útil na redução da ansiedade e da tensão, sintomas freqüentemente associados ao início da recaída (Nível C) (Carpenter *et al.*, 1999; APA, 2004).

#### Melhora dos sintomas

Além da prevenção das recaídas, os objetivos do tratamento de longo prazo são assegurar que o controle dos sintomas seja mantido, que o paciente esteja mantendo ou melhorando seu nível de funcionamento e sua qualidade de vida, que os aumentos nos sintomas ou nas recaídas sejam efetivamente tratados e que o monitoramento dos efeitos adversos do tratamento continue. Como consequência desses objetivos do tratamento de longo prazo, muitos estudos não somente avaliaram a eficácia dos antipsicóticos em termos de prevenção da recaída, mas também em termos de melhora sintomática.

#### EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

Metanálises envolvendo ECRs duplo-cegos revelaram eficácia superior na melhora dos sintomas e na resposta clínica global com o haloperidol (Joy *et al.*, 2004) e com a clorpromazina (Thornley *et al.*, 2004) quando comparados ao placebo. Diversas diretrizes fazem menção a este resultado (APA, 1997).

#### EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

A amisulprida (400 a 1.000 mg/dia) demonstrou eficácia similar à da risperidona (4 a 10 mg/dia) na melhora dos sintomas positivos e da psicopatologia global no período de 6 meses, apontando resposta global superior (Sechter *et al.*, 2002). Foram observados resultados similares, incluindo melhora superior nos sintomas negativos num ECR duplo-cego com duração 12 meses feito com amisulprida (200 a 800 mg/dia) *versus* haloperidol (5 a 20 mg/dia) (Colonna *et al.*, 2000). No ECR que envolveu pacientes com sintomatologia predominantemente negativa, a amisulprida em baixas doses também foi superior em melhorar os sintomas negativos (Speller *et al.*, 1997). Por conseguinte, concluiu-se que a amisulprida é mais eficaz que o haloperidol no controle dos sintomas psicóticos e na melhora da qualidade de vida e do funcionamento social (Lecrubier *et al.*, 2002). Além disso, outro ECR revelou melhora similar com a amisulprida quando comparada à olanzapina (Mortimer *et al.*, 2004). Em síntese, é possível afirmar que existem evidências consistentes demonstrando a eficácia da amisulprida na melhora dos sintomas na esquizofrenia crônica (Nível A).

Em ECRs com 6 a 12 meses de duração, o aripiprazol (15 a 30 mg/dia) revelou superioridade na melhora dos sintomas quando comparado ao placebo (Pigott *et al.*, 2003) e eficácia similar nos sintomas positivos quando comparado ao haloperidol (Kasper *et al.*, 2003) e à olanzapina (Kujawa *et al.*, 2004). Nas doses de 30 mg/dia, demonstrou melhora levemente superior na sintomatologia negativa quando comparado ao halope-

ridol (Kasper *et al.*, 2003). Em suma, há boa evidência para comprovar a eficácia do aripiprazol no tratamento da esquizofrenia crônica (Nível A).

A clozapina revelou superioridade na melhora dos sintomas positivos durante ECR de longo prazo (mais de 6 meses), em que foi comparada ao haloperidol (Kane *et al.*, 2001), efeito que seria confirmado futuramente em estudos abertos (Essock *et al.*, 1996a e 1996b; Rosenheck *et al.*, 1999a e 1999b). A clozapina demonstrou habilidade para melhorar significativamente os sintomas negativos quando comparada aos APGs num estudo aberto com duração de 1 ano (Meltzer *et al.*, 1989). Pode-se concluir que existe evidência confiável baseada em pesquisa para comprovar a eficácia da clozapina na melhora dos sintomas em pacientes que já são esquizofrênicos crônicos há um longo período (Nível B).

A quetiapina demonstrou melhora dos sintomas e eficácia contínua em estudos abertos envolvendo tratamento de longo prazo, incluindo melhora da sintomatologia negativa (Buckley, 2004; Cheer e Wagstaff, 2004; Kasper *et al.*, 2004), além de eficácia similar, por exemplo, à risperidona (Mullen *et al.*, 2001). Contudo, ECRs duplo-cegos não oferecem todos os dados necessários. Sobre a eficácia da quetiapina no tratamento da esquizofrenia em longo prazo (Nível C), há apenas uma evidência bastante limitada.

A superioridade da olanzapina (5 a 20 mg/dia), comparada ao haloperidol (5 a 20 mg/dia), na melhora dos sintomas positivos também foi descrita (Tollefson *et al.*, 1997). Além disso, dois estudos com fase de extensão mostraram melhora superior nos sintomas negativos, na qualidade de vida e no funcionamento social (Revicki *et al.*, 1999; Hamilton *et al.*, 2000). Foram constatadas eficácia comparável nos sintomas positivos e superioridade nos sintomas negativos em comparação à risperidona (dose média de 7 mg/dia) (Tran *et al.*, 1997), mas, em relação à sintomatologia negativa, esses dados não foram confirmados num estudo posterior de 12 semanas que utilizou uma dosagem inferior de risperidona (Conley e Mahmoud, 2001). Comparada à flufenazina, a olanzapina mostrou efeito superior nos sintomas positivos e na psicopatologia global (Dossenbach *et al.*, 2004). Assim, conclui-se que há evidência convincente sobre a eficácia da olanzapina no tratamento de longo prazo (Nível A).

Além disso, a risperidona demonstrou superioridade com uma opção de dosagem flexível (Csernansky *et al.*, 2002) ou eficácia comparável ao haloperidol em dois ECRs duplo-cegos de 2 anos. Num estudo aberto não-comparativo envolvendo pacientes com primeiro episódio, concluiu-se que a risperidona em baixa dosagem (< 6 mg/dia) é eficaz e bem tolerada, e melhoras significativas podem ser mantidas no período de 1 ano de tratamento (Huq *et al.*, 2004). Em suma, existe boa evidência para corroborar a eficácia da risperidona no tratamento de longo prazo (Nível A).

Num ECR com duração de 28 semanas, a ziprasidona (80 a 160 mg/dia), comparada ao haloperidol (5

a 15 mg/dia), demonstrou resultado semelhante em relação aos sintomas positivos e superioridade na melhora dos sintomas negativos (Hirsch *et al.*, 2002). Um ECR duplo-cego comparando a ziprasidona ao placebo mostrou vantagens significativas para a ziprasidona em pacientes com sintomatologia negativa predominante após 1 ano de tratamento (Arato *et al.*, 2002). Em síntese, pode-se afirmar que existem evidências baseadas em pesquisa que comprovam a eficácia da ziprasidona no tratamento de longo prazo dos pacientes esquizofrênicos crônicos (Nível B).

Em outro ECR com duração de 26 semanas, a zotepina, comparada ao placebo, revelou efeito superior nos sintomas positivos, mas não nos negativos (Cooper *et al.*, 2000). Comparada ao haloperidol, a zotepina demonstrou redução superior na sintomatologia negativa (Barnas *et al.*, 1992). Em suma, as evidências existentes sobre a eficácia da zotepina no tratamento de longo prazo de pacientes esquizofrênicos crônicos são limitadas (Nível B).

Num ECR com duração de 18 meses, comparando a efetividade relativa da perfenazina, um antipsicótico de primeira geração, com vários antipsicóticos atípicos (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, CATIE Study), o tempo para a descontinuação do tratamento por qualquer motivo (na maioria das vezes por ineficácia ou efeitos colaterais) foi significativamente maior no grupo com olanzapina (7,5 a 30 mg/dia) do que no grupo com quetiapina (200 a 800 mg/dia) ou risperidona (1,5 a 6 mg/dia). Porém, o mesmo não ocorreu no grupo com ferfenazina (8 a 32 mg/dia) ou ziprasidona (40 a 160 mg/dia). Assim, concluiu-se que a olanzapina foi mais eficaz quanto aos índices de descontinuação, e a eficácia do agente antipsicótico convencional ferfenazina indicou similaridade à quetiapina, à risperidona e à ziprasidona (Lieberman *et al.*, 2005). As conclusões desse estudo dão margem a questionamentos pelo fato de que esses resultados podem ser influenciados pelos pacientes com discinesia tardia, que foram excluídos do grupo com ferfenazina após a randomização. Por essa razão, as vantagens dos ASGs sobre o APG em questão (ferfenazina) podem ter sido subestimadas.

### Medicação de depósito com longa ação

A baixa aderência ou a aderência parcial ao tratamento antipsicótico é o maior problema enfrentado no controle da esquizofrenia. Demonstrou-se uma associação direta entre a má aderência à medicação e o risco de hospitalização (Weiden *et al.*, 2004). O desenvolvimento de antipsicóticos de depósito com longa ação se configurou, portanto, como uma importante opção no controle da aderência parcial.

Os antipsicóticos de depósito com longa ação consistem principalmente em um éster do agente neuroléptico em solução oleosa, que precisa ser administrada por meio de injeção intramuscular profunda. Após a injeção, a droga é liberada lentamente a partir do local

em que foi aplicada, permitindo que níveis plasmáticos relativamente estáveis da droga possam ser mantidos durante longos períodos e que as injeções sejam aplicadas em intervalos de 2 a 4 semanas. As desvantagens da formulação de depósito são a menor flexibilidade de administração, sendo o ajuste para a dosagem ótima um processo incerto e prolongado, e também os riscos de reações no local da aplicação (como dor, edema, prurido e, algumas vezes, a formação de granuloma palpável). No entanto, algumas pessoas que recebem os antipsicóticos de depósito os preferem em detrimento das opções de administração oral, principalmente porque consideram sua posologia mais conveniente (Nível A) (Walburn *et al.*, 2001).

Enquanto, nos estudos placebo-controlados, só foi comprovada a eficácia do decanoato de flufenazina e das microesferas de risperidona para a prevenção da recaída (Adams *et al.*, 2001; Kane *et al.*, 2003), a evidência para outras formulações de depósito é considerada porque suas fórmulas orais demonstraram eficácia suficiente na prevenção da recaída no tratamento de longo prazo, como, por exemplo, o haloperidol (Joy *et al.*, 2004). Uma revisão sistemática concluiu que o número de hospitalizações diminuiu após o início do tratamento com medicação de depósito para pacientes esquizofrênicos que estavam recebendo previamente apenas antipsicóticos orais (Nível C) (Davis *et al.*, 1994). Numa metanálise, não se encontrou nenhuma evidência clara de que os antipsicóticos de depósito se diferenciam significativamente dos antipsicóticos orais convencionais em termos de taxas de recaída, número de participantes que desistem do estudo ou efeitos colaterais (Nível A) (David e Adams, 2001). A metanálise incluiu estudos de curta duração (6 semanas), não podendo refletir os aspectos reais do tratamento de longo prazo com uma medicação de longa ação. Os antipsicóticos de depósito com longa ação não parecem estar associados ao risco aumentado de transtornos do movimento quando comparados aos antipsicóticos convencionais orais. Resultados posteriores dessa meta-revisão, referindo-se a 92 ECRs que envolveram cinco preparações de depósito (decanoato de flupentixol, decanoato de flufenazina, decanoato de haloperidol, palmitato de pipotiazina e decanoato de zuclopentixol), indicam que as evidências existentes são limitadas para sugerir que as medicações de depósito, quando comparadas aos antipsicóticos orais convencionais, conferem algumas vantagens em termos de funcionamento global. Não foi observada nenhuma evidência convincente para comprovar a superioridade de nenhum tipo de medicamento de depósito, embora alguma evidência limitada sugira que o decanoato de zuclopentixol possa estar associado a menor risco de recaída em comparação ao decanoato de flupentixol ou ao decanoato de haloperidol. Além disso, o uso do decanoato de flufenazina pode estar associado ao maior risco de transtornos do movimento (como indicado pelo uso de drogas anticolinérgicas) em relação a outros me-

dicamentos de depósito. Observou-se ainda que o uso de preparações de depósito de baixa dose é menos eficaz que as doses-padrão, mas os medicamentos de depósito de alta dose não parecem ser mais eficazes.

Uma abordagem farmacocinética poderia ser particularmente valiosa, pois existe uma alta variabilidade interindividual nos níveis plasmáticos com o uso das dosagens-padrão das preparações de longa ação, como no caso do decanoato de haloperidol (Altamura *et al.*, 2003). Quando se muda da versão oral para a parenteral do mesmo antipsicótico (por exemplo, o haloperidol), níveis plasmáticos comparáveis podem não ser atingidos, podendo resultar na recaída precoce ou numa reposta precária ao tratamento antipsicótico de longa ação (Altamura *et al.*, 1990). Além disso, os níveis plasmáticos podem ser úteis para prever e explicar efeitos colaterais indesejados dos antipsicóticos de depósito (Altamura *et al.*, 1985).

A risperidona de longa ação é o primeiro e, até o momento em que estas diretrizes foram elaboradas, o único antipsicótico atípico disponível nas formulações de depósito. A preparação consiste numa suspensão aquosa de microesferas, incluindo a risperidona e um copolímero biodegradável, sendo o intervalo das aplicações de 2 semanas. Com esse novo mecanismo, a liberação significativa da risperidona começa 3 semanas após a primeira injeção, sendo seguida pela liberação gradual e prolongada por 4 a 6 semanas após a primeira aplicação (Harrison e Goa, 2004). Existem evidências de sua eficácia superior quando comparada ao placebo (Nível C) (Kane *et al.*, 2003b), mas não há diferenças significativas quando comparada à risperidona oral em ECRs de curto a médio prazos (Nível C) (Harrison e Goa, 2004). Há evidências limitadas para sua eficácia em longo prazo a partir de um estudo aberto com duração de 1 ano comparando duas doses diferentes (25 *versus* 50 mg) de risperidona de longa ação (Fleischhacker *et al.*, 2003). Entretanto, ainda são necessários estudos de longo prazo comparando a risperidona de longa ação aos antipsicóticos orais.

### Resumo das recomendações para o tratamento de longo prazo

As medicações antipsicóticas reduzem substancialmente o risco de recaída na fase estável da doença e são fortemente recomendadas. A escolha da medicação para o tratamento de longo prazo deve ser feita entre o paciente e o clínico com base na informação adequada sobre os benefícios e os efeitos colaterais (NICE, 2002; APA, 2004). Se possível e quando solicitado, os membros da família, os cuidadores e, em alguns casos, os advogados devem ser incluídos no processo de decisão. No tratamento de longo prazo, deve-se escolher a medicação antipsicótica capaz de proporcionar remissão com o perfil mais favorável de efeitos colaterais. É difícil decidir sobre a dose durante a fase estável pelo fato de ainda não haver uma estratégia disponível e confiável

para identificar a dose mínima eficaz para a prevenção de recaídas. Não existem evidências de que altas doses de manutenção (por exemplo, > 600 mg de CPZ em equivalentes a APGs) sejam mais eficazes na prevenção da recaída do que as doses-padrão. Os pacientes com primeiro episódio podem precisar de doses inferiores quando comparados aos pacientes com episódios múltiplos na prevenção da recaída. A menor dose deve ser escolhida quando, preferencialmente, não ocorrem efeitos colaterais. Com essa estratégia, o risco de recaída parece ser eficientemente reduzido, e, se os sintomas continuarem presentes, a supressão destes deve ser otimizada. Os efeitos colaterais devem ser avaliados, e, se necessário, a farmacoterapia deve ser ajustada.

Os antipsicóticos de segunda geração provaram eficácia similar ou superior na prevenção da recaída e na supressão dos sintomas (ou até mesmo na melhora de ambos) quando comparados aos APGs (estudos disponíveis de agentes específicos oferecem evidências para períodos maiores que 2 anos). Os antipsicóticos de segunda geração devem ser preferidos nos tratamentos de longo prazo em razão da menor incidência de SEP (especialmente discinesia tardia). Como observado na maioria dos estudos, os ASGs têm maior eficácia no controle dos sintomas negativos, cognitivos e depressivos, além de eficácia no mínimo similar na prevenção das recaídas (para alguns agentes, como a risperidona e a olanzapina, a eficácia pode até ser superior) (NICE, 2002). A mudança de um agente antipsicótico típico para outro atípico não é recomendada se já houver um bom controle dos sintomas, na ausência de efeitos colaterais importantes (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004). Contudo, a provável diminuição do risco de discinesia tardia quando se muda para um agente atípico deve ser discutida com o paciente. Já que as estratégias de doses contínuas revelaram superioridade quando comparadas às estratégias de doses intermitentes, a administração oral contínua do antipsicótico é preferível às outras estratégias de tratamento. Em todos os casos, sinais prodrômicos de recaída devem ser monitorados regularmente, e o ajuste da dose deve ser feito na iminência de recaída. Na remissão estável, e se houver razões válidas contra a medicação contínua no longo prazo (por exemplo, pela falta de aceitação por parte do paciente), a prevenção da recaída com o tratamento antipsicótico intermitente, associado à intervenção precoce baseada nos sinais prodrômicos, pode ser uma opção interessante, especialmente nos pacientes com primeiro episódio e prognóstico favorável. Nesse tipo de estratégia, é importante que o paciente detecte os sinais precoces de aviso por meio da troca de experiências em grupos de auto-ajuda e pelo desenvolvimento de uma rede individual de gerenciamento da crise.

As preparações de depósito típicas ou atípicas devem ser uma opção de tratamento quando o paciente expressar sua preferência por esse tipo de tratamento, movido por sua própria conveniência ou como parte

essencial do plano de tratamento em que evitar a não-aderência à medicação antipsicótica é uma prioridade clínica (Nível D). Em consequência dos efeitos colaterais, ou após uma longa discussão com o paciente, a escolha pela medicação contínua de depósito em baixa dose pode ser aconselhável, acrescentando-se o medicamento oral no caso de sinais prodrômicos de recaída (Nível D). Para alcançar a efetividade ótima na prevenção da recaída, as preparações de depósito devem ser prescritas de acordo com a dosagem-padrão e os intervalos de administração recomendados (Nível A). Em nome da boa prática clínica, recomenda-se que, antes de iniciar a medicação de depósito, sejam aplicados testes com a forma oral do mesmo medicamento para que se evitem efeitos colaterais inesperados. São necessários ainda estudos randomizados com grupos-controle para determinar as vantagens das preparações de depósito dos neurolépticos atípicos comparados aos depósitos de neurolépticos típicos. No momento, só se pode presumir que as vantagens dos neurolépticos atípicos também estejam presentes em sua formulação de depósito.

## Considerações especiais no tratamento de longo prazo

### Sintomas negativos

Os sintomas negativos podem freqüentemente dominar o curso da esquizofrenia no longo prazo, sendo mais relevantes para os resultados que os sintomas positivos. Para estratégias terapêuticas futuras, é importante diferenciar a sintomatologia negativa em: sintomas negativos primários; sintomas negativos secundários (em consequência dos sintomas positivos, como o afastamento social por causa de idéias paranoides); decorrentes de SEP (como acinesia induzida por neuroléptico); sintomas depressivos (como depressão pós-psicótica ou farmacogênica); ou fatores ambientais (como falta de estimulação social decorrente de hospitalização) (Carpenter *et al.*, 1985). O tratamento da esquizofrenia com predomínio de sintomas negativos já foi descrito em outras fontes (ver parte 1 destas diretrizes; Falkai *et al.*, 2005). Infelizmente, a maioria das pesquisas foi realizada com pacientes que tinham exacerbações agudas ou apresentavam uma mistura de sintomas negativos e positivos, e, ainda, a melhora dos sintomas negativos poderia ser interpretada, pelo menos parcialmente, como uma diminuição dos sintomas negativos secundários (Möller, 2003). Na próxima seção, serão apresentados os aspectos relevantes para a eficácia do tratamento dos sintomas negativos em longo prazo.

### EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

Na maioria dos estudos de longo prazo, observou-se melhora dos sintomas negativos com os APGs. Porém, os estudos focaram principalmente os sintomas positivos (Nível A) (Davis *et al.*, 1989; Dixon *et al.*, 1995). Não

foram realizados estudos em pacientes com sintomas predominantemente negativos comparando os APGs ao placebo.

#### EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

Num estudo de manutenção, duplo-cego e randomizado, com duração de 1 ano e com doses flexíveis (Colonna *et al.*, 2000), a amisulprida foi associada à melhora superior na sintomatologia negativa quando comparada ao haloperidol. Um estudo randomizado, duplo-cego e de longo prazo, que selecionou pacientes com sintomas predominantemente negativos e comparou seis níveis de dose da amisulprida com o haloperidol, verificou resultado superior (mas não estatisticamente significativo) sobre os sintomas negativos após 1 ano de tratamento em favor da amisulprida (Speller *et al.*, 1997). Além disso, dois ECRs de curto prazo demonstraram eficácia superior da amisulprida no tratamento dos sintomas negativos comparada ao placebo numa amostra de pacientes sofrendo predominantemente de sintomatologia negativa persistente (Palliere-Martinet *et al.*, 1995; Danion *et al.*, 1999). Em três ECRs pequenos comparando a amisulprida aos APGs em pacientes com sintomas predominantemente negativos (Pichot e Boyer, 1989; Speller *et al.*, 1997), havia apenas uma tendência a favor da amisulprida, mas nenhuma diferença estatisticamente significativa. Todavia, em relação aos estudos placebo-controlados, existem evidências de que o tratamento com a amisulprida é eficaz em melhorar os sintomas negativos numa dose que varia de 50 a 300 mg/dia nos resultados de longo prazo (Nível A).

O aripiprazol demonstrou eficácia superior no controle dos sintomas negativos por 6 meses durante um ECR placebo-controlado (Pigott *et al.*, 2003). Dados reunidos compilados de dois ECRs com duração de 52 semanas comparando o aripiprazol (30 mg/dia) ao haloperidol (10 mg/dia) apontou melhora superior na sintomatologia negativa em favor do aripiprazol (Kasper *et al.*, 2003). Em suma, apesar de haver evidências sobre a eficácia do aripiprazol no tratamento de sintomas negativos em longo prazo (Nível A), não existe experiência clara com essa droga em pacientes com sintomas predominantemente negativos.

A clozapina foi apontada como eficaz em estudos abertos não-comparativos (de curto prazo) no tratamento de pacientes refratários sofrendo principalmente de esquizofrenia crônica com sintomas negativos predominantes (Meltzer *et al.*, 1989; Lindenmayer *et al.*, 1994). A clozapina também foi considerada superior num estudo duplo-cego quando comparada à clorpromazina (Kane *et al.*, 1988). Contudo, não foi considerada como superior ao haloperidol em outro estudo (Breier *et al.*, 1994), embora tenha se mostrado modestamente superior num ECR duplo-cego, multicomparativo e de curto prazo realizado mais recentemente (Volavka *et al.*, 2002). Num estudo aberto e prospectivo com duração de 6 meses (Spivak *et al.*, 2003) e em outro estudo duplo-cego com duração de 12 meses (Rosenheck *et al.*, 1998), a cloza-

pina revelou superioridade na redução dos sintomas negativos quando comparada ao haloperidol. Enquanto uma metanálise descobriu um leve indício de evidência para a superioridade da clozapina comparada aos APGs no tratamento dos sintomas negativos (Wahlbeck *et al.*, 1999), outra revisão metanalítica relatou uma vantagem da clozapina a esse respeito ao avaliar sua eficácia no tratamento de pacientes resistentes (Chakos *et al.*, 2001), ambas se baseando principalmente em estudos de curto prazo. Em síntese, é possível afirmar que, embora exista uma evidência sobre a eficácia em tratar os sintomas negativos (Nível A), ainda é limitada a experiência com a clozapina em pacientes com sintomas predominantemente negativos, havendo pouca experiência no tratamento dos sintomas negativos em longo prazo.

A olanzapina demonstrou eficácia no tratamento de sintomas negativos num estudo com duração de 24 semanas, mas não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre a olanzapina e o haloperidol na redução dos sintomas negativos (Hamilton *et al.*, 1998). Outra análise envolvendo estudos de fase aguda constatou que a maioria das mudanças se refere aos sintomas negativos primários da esquizofrenia, não podendo ser explicada pelo efeito em outros componentes da síndrome negativa (sintomas positivos, depressão, SEP) (Tollefson *et al.*, 1997). Um ECR de 28 semanas demonstrou a superioridade da olanzapina (dose média de 17,2 mg/dia) na melhora dos sintomas negativos quando comparada à risperidona (dose média de 7,2 mg/dia) (Tran *et al.*, 1997). Concluiu-se que, embora existam evidências a favor da eficácia da olanzapina no tratamento dos sintomas negativos (Nível A), não há experiências claras em pacientes com sintomas predominantemente negativos, e apenas uma experiência limitada no tratamento dos sintomas negativos em longo prazo foi registrada até o momento (Nível B).

Comparada ao placebo, a quetiapina proporcionou resultados significativamente melhores sobre os sintomas negativos em ECRs de fase aguda (Arvanitis *et al.*, 1997; Small *et al.*, 1997). A quetiapina mostrou melhora nos sintomas e eficácia contínua em estudos abertos no tratamento de longo prazo, incluindo sintomatologia negativa (Buckley, 2004; Cheer e Wagstaff, 2004; Kasper *et al.*, 2004), e eficácia comparável à da risperidona (Mullen *et al.*, 2001). Em geral, a evidência existente sobre a eficácia da quetiapina no tratamento dos sintomas negativos em longo prazo é muito limitada (Nível C).

Num estudo de manutenção, a risperidona mostrou eficácia superior na sintomatologia negativa quando comparada ao haloperidol (Csernansky *et al.*, 2002) e eficácia inferior à da olanzapina (Tren *et al.*, 1997). Uma metanálise dos resultados reunidos de seis ECRs duplo-cegos de fase aguda, comparando a risperidona aos APGs, mostrou que a risperidona está associada à melhora significativamente maior nos sintomas negativos (Carman *et al.*, 1995), e existem evidências de estudos abertos múltiplos e de longo prazo sobre a eficácia da risperidona na sinto-

matologia negativa. Em suma, existem evidências sobre a eficácia da risperidona em tratar os sintomas negativos (Nível B), mas sem experiência clínica em pacientes com sintomas predominantemente negativos.

A ziprasidona se mostrou superior ao placebo quanto aos sintomas negativos num estudo de extensão, duplo-cego e randomizado, com 1 ano de duração, incluindo pacientes com esquizofrenia crônica apresentando predominantemente sintomas negativos (dosagens de 40, 80 e 160 mg/dia) no final do seguimento (Arato *et al.*, 2002). É possível concluir que há uma evidência limitada sobre a eficácia de se tratar os sintomas negativos em longo prazo em pacientes com sintomas predominantemente negativos (Nível C).

A zotepina revelou eficácia inconsistente sobre os sintomas negativos quando comparada aos APGs em ECRs de fase aguda (Möller, 2003). Um estudo placebo-controlado em pacientes com sintomas predominantemente negativos falhou ao demonstrar a eficácia da zotepina (Möller *et al.*, 2004). Um ECR duplo-cego para a prevenção de recaídas não mostrou nenhuma diferença significativa sobre o placebo em relação à sintomatologia negativa no período de 26 semanas (Cooper *et al.*, 2000). Em suma, não há evidência sobre a eficácia da zotepina no tratamento dos sintomas negativos em longo prazo e em pacientes com sintomas predominantemente negativos.

#### EFICÁCIA DOS AGENTES ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos são utilizados como tratamento adjuvante aos agentes antipsicóticos atípicos em pacientes com sintomas predominantemente negativos (APA, 2004). O papel dessa estratégia ainda continua sem esclarecimentos, pois os estudos disponíveis (a maioria deles realizada com inibidores seletivos da recaptção de serotonina, ISRS) são inconsistentes e freqüentemente faltam padrões metodológicos de alta qualidade (Siris, 2003; Möller, 2004b). Um ECR anterior indicou, por exemplo, que, aliada aos APGs de longa ação, a imipramina pode oferecer benefícios nos sintomas negativos em pacientes externos estáveis (Siris *et al.*, 1991). Num estudo cruzado e duplo-cego, a maprotilina não revelou diferença significativa (Waehrens e Gerlach, 1980). Entre seis estudos placebo-controlados com ISRS no tratamento dos sintomas negativos, um relatou modesta vantagem da fluoxetina (20 mg/dia) aliada à medicação antipsicótica injetável de longa ação (Goff *et al.*, 1995), e outro indicou melhora significativamente superior nos sintomas negativos com a fluoxetina (Spina *et al.*, 1994). Os quatro estudos restantes não demonstraram nenhuma vantagem quanto aos ISRS quando comparados ao placebo em pacientes recebendo fluoxetina combinada à clozapina, que já estava sendo administrada previamente (Buchanan *et al.*, 1996), e a fluoxetina (Arango *et al.*, 2000), o citalopram (Salokangas *et al.*, 1996) ou a sertralina (Lee *et al.*, 1998) associados aos APGs.

Quatro estudos controlados envolvendo a fluvoxamina (100 mg/dia) como adjuvante do tratamento antipsicótico apontou resultados positivos (Silver e

Nassar, 1992; Silver e Shmugliakov, 1998; Silver *et al.*, 2000 e 2003), enquanto não houve benefícios para a maprotilina (100 mg/dia) aliada ao tratamento antipsicótico (Silver e Shmugliakov, 1998). Num estudo duplo-cego, placebo-controlado, a mirtazapina demonstrou melhora superior na sintomatologia negativa após 6 semanas (Berk *et al.*, 2001). Em contraste, a reboxetina (8 mg/dia) não demonstrou efeitos nos sintomas negativos num estudo duplo-cego, placebo-controlado (Schutz e Berk, 2001). Em geral, a evidência sobre a eficácia dos antidepressivos no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia é limitada (Nível C), especialmente quando se considera o fato de que, em alguns casos, é difícil diferenciar a melhora nos sintomas depressivos daquela verificada nos sintomas negativos. Já que a maioria dos estudos foi realizada juntamente aos APGs, é possível que os dados resultantes possam ser diferentes com os ASGs, embora essa possibilidade pareça improvável (APA, 2004).

#### EFICÁCIA DE OUTRAS MEDICAÇÕES

Relatos anteriores indicaram que o acréscimo de lítio aos antipsicóticos melhorou especificamente os sintomas negativos (Small *et al.*, 1975; Growe *et al.*, 1979), mas esse achado não foi confirmado em estudos posteriores e metanálises (Leucht *et al.*, 2004). Há alguma evidência sobre a adição de agentes glutamatérgicos, por exemplo, d-cicloserina (Möller, 2003; APA, 2004), e também sobre a combinação da d-serina aos APGs ou à risperidona no tratamento dos sintomas negativos (Tsai *et al.*, 1998). Além disso, não há evidência clara sobre a eficácia do acréscimo de estrógenos ou de inibidores das colinesterases, mas estudos preliminares demonstraram resultados encorajadores sobre a melhora.

#### RECOMENDAÇÕES

Os ASGs devem ser preferidos para o tratamento dos sintomas negativos em longo prazo (Nível A). Entre os compostos atípicos, a amisulprida demonstrou vantagens em pacientes com sintomas predominantemente negativos (Nível A), mas existe apenas uma experiência limitada no tratamento de longo prazo. Em casos de resposta inadequada à associação de ISRS (Nível B), a adição de mirtazapina (Nível C) pode ser benéfica. As interações farmacocinéticas com os ISRS têm de ser consideradas cuidadosamente. Terapias de acréscimo com agentes glutamatérgicos ou estrógenos devem ser discutidas como abordagens experimentais.

#### Sintomas cognitivos

Déficits neurocognitivos têm sido reconhecidos com uma importante característica, ou mesmo um déficit central, da esquizofrenia. A função cognitiva é um correlato do prognóstico funcional global e específico na esquizofrenia, e o prejuízo cognitivo é responsável por uma variância significativa nas medidas do estado funcional (Green, 1996). Os ASGs têm sido relatados como mais benéficos sobre o funcionamento cognitivo do que os



APGs. No entanto, a metodologia empregada para avaliar os déficits cognitivos na esquizofrenia tem se mostrado deficiente em muitos estudos clínicos (Harvey e Keefe, 2001). A melhora dos déficits neurocognitivos é considerada como o alvo principal do tratamento de longo prazo, com importância crescente nos últimos anos.

#### EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÕES

Nas revisões e na maioria dos estudos, os APGs demonstraram apenas poucos efeitos benéficos na cognição (Cassens *et al.*, 1990; Sharma, 1999), e muitas variações inapropriadas de dose, combinadas com SEP ou com medicação anticolinérgica concomitante, podem ter exercido um efeito negativo na cognição. Numa metanálise que incluiu estudos comparando os efeitos dos APGs àqueles do placebo ou da não-medicação apontaram ganhos modestos a moderados nos domínios cognitivos múltiplos para os APGs (Mishara e Goldberg, 2004). Uma metanálise que envolveu 20 estudos clínicos (consistindo de 11 estudos de alteração da medicação, 4 estudos comparativos abertos e randomizados e 5 estudos duplo-cegos e randomizados) revelou evidências de que os ASGs propiciam melhora superior nos aspectos essenciais da cognição quando comparados aos APGs (Nível A) (Harvey e Keefe, 2001). Isso poderia ser confirmado para alguns domínios cognitivos num estudo duplo-cego, randomizado, comparando a olanzapina, a risperidona, a clozapina e o haloperidol em pacientes com histórico de resposta subótima aos antipsicóticos convencionais (Bilder *et al.*, 2002). Uma revisão sistemática apontou efeitos benéficos superiores na neurocognição em pacientes tratados com ASGs (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina e zotepina) comparados aos APGs, embora alguns estudos ofereceram resultados conflitantes, e houve uma variedade de limitações metodológicas (Weiss *et al.*, 2002). Além disso, um estudo duplo-cego e randomizado demonstrou efeitos cognitivos elevados comparáveis em relação ao tratamento prévio (a maioria com haloperidol ou risperidona) de pacientes muito debilitados tratados com olanzapina ou ziprasidona (Harvey *et al.*, 2004).

Em contraste com os resultados apresentados anteriormente, a risperidona (6 mg/dia) comparada ao haloperidol em baixa dose (5 mg/dia) não mostrou melhora superior dos déficits cognitivos num período de 2 anos em um estudo duplo-cego e randomizado (Green *et al.*, 2002). Numa investigação duplo-cega e randomizada, envolvendo indivíduos com o primeiro episódio de psicose, a olanzapina (média de 9,6 mg/dia) demonstrou apenas uma pequena vantagem em relação aos déficits neurocognitivos quando comparada ao haloperidol de baixa dose (média de 4,6 mg/dia) (Keefe *et al.*, 2004).

#### RECOMENDAÇÕES

Em pacientes esquizofrênicos com déficits cognitivos, os ASGs proporcionam ao menos um modesto efeito benéfico nas funções neurocognitivas quando comparados aos APGs (Nível A), embora alguns estudos

tenham revelado resultados conflitantes. Medicamentos adjuvantes, tratamentos prévios e doses de APGs têm de ser considerados antes de se decidir pela mudança para ASGs, com o intuito de melhorar a neurocognição.

#### Sintomas depressivos

Os sintomas depressivos podem ocorrer em todas as fases da esquizofrenia, especialmente na depressão pós-psicótica, podendo contribuir para os sintomas residuais da doença, segundo os quais a proporção de pacientes com esquizofrenia que também manifestam a depressão varia de 7% a 75% (Siris, 2000). Os sintomas depressivos precisam ser diferenciados dos efeitos colaterais das medicações antipsicóticas (incluindo a disforia induzida pela medicação, a acinesia e a acatisia), e dos sintomas negativos primários da esquizofrenia (APA, 2004). Alguns APGs (como a tioridazina) (Dufresne *et al.*, 1993) e os ASGs são indicados como eficazes no tratamento dos sintomas depressivos da esquizofrenia. Sugere-se que os ASGs sejam superiores em relação aos APGs nesse sentido. Porém, a evidência existente é limitada (Tollefson *et al.*, 1998; Peuskens *et al.*, 2000; Möller, 2005a e 2000b).

O tratamento com antidepressivos acrescentados como adjuvantes aos antipsicóticos é indicado quando os sintomas atingem o critério sindrômico para um transtorno depressivo maior ou são graves e causam problemas significativos (como quando acompanhados por ideação suicida) ou interferem no funcionamento do indivíduo (DGPPN, 1998; APA, 2004; Möller, 2005c). Os antidepressivos tricíclicos (ADT) têm sido avaliados primariamente no tratamento da depressão pós-psicótica (Nível B) (Siris *et al.*, 2000). Também se descobriu que outros antidepressivos (como os ISRS e os duplos inibidores da recaptção) são úteis no tratamento da depressão na esquizofrenia (Nível B) (Siris, 2000). Ainda, em outro ECR, não foi observada nenhuma vantagem significativa com a sertralina quando comparada ao placebo, havendo alto índice de resposta ao placebo (Addington *et al.*, 2002). Um pequeno ECR comparando a sertralina e a imipramina no tratamento da depressão pós-psicótica revelou eficácia similar, porém com início mais rápido, para a sertralina (Kiri e Caliskan, 1998). Contudo, poucos estudos avaliaram os efeitos dos antidepressivos em pacientes tratados com ASG, tornando difícil a avaliação da real utilidade dos agentes antidepressivos adjuvantes. Quando prescritos, os antidepressivos devem ser utilizados nas mesmas doses em que no tratamento do transtorno depressivo maior (APA, 2004). Entretanto, existem interações farmacocinéticas potenciais com certas medicações antipsicóticas: por exemplo, os ISRS (como a fluoxetina, a paroxetina e a fluvoxamina), que são inibidores das enzimas do citocromo P450, podem aumentar os níveis plasmáticos de determinados antipsicóticos. Similarmente, os níveis sanguíneos de alguns antidepressivos podem ser elevados pela administração concomitante de medicações antipsicóticas.

## RECOMENDAÇÕES

Quando os sintomas depressivos atingem o critério síndrome para o transtorno depressivo maior ou são graves e causam danos significativos, é indicado o tratamento com antidepressivos, que devem ser adicionados aos antipsicóticos. Certos agentes antidepressivos (como os ISRS, os duplos inibidores de recaptção ou os antidepressivos tricíclicos) são eficazes no tratamento da depressão associada à esquizofrenia (Nível B) e devem ser escolhidos pelo perfil apresentado na sintomatologia depressiva (como agitação concomitante e insônia *versus* apatia e perda de energia), nas interações farmacológicas e nos efeitos colaterais relevantes.

## Qualidade de vida

Além da melhora da psicopatologia e da função social, a otimização do bem-estar individual do paciente e da qualidade de vida deve ser o objetivo central do manejo da esquizofrenia. Como ainda faltam consensos sobre a definição do termo “qualidade de vida”, essa construção é subjetiva. Uma série de instrumentos, como o Subjective Well-Being under Neuroleptic Treatment (SWN), a Quality of Life Scale (QLS), o Sickmess Impact Profile (SIP), o Medical Outcomes Study: Short-Form 36 Item Questionnaire (SF-36), foi desenvolvida para avaliar individualmente os aspectos da qualidade de vida do paciente submetido ao tratamento neuroléptico. Até agora, apenas poucos estudos randomizados controlados relataram o impacto dos antipsicóticos na qualidade de vida. O uso de diferentes instrumentos de avaliação limita a realização de uma análise comparativa confiável (Awad e Voruganati, 2004).

## EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÕES

Um estudo aberto, randomizado, apontou melhora superior da qualidade de vida (por meio da Social Functioning Scale, QLS) em pacientes submetidos ao tratamento com amisulprida, comparada ao haloperidol ou ao placebo (Saleem *et al.*, 2002). Outro estudo aberto, randomizado, comparando a amisulprida e o haloperidol revelou resultados similares (Collona *et al.*, 2000). Numa investigação duplo-cega, com duração de 16 semanas, a qualidade de vida (avaliada pela QLS e pelo Functional Status Questionnaire) melhorou quando os indivíduos foram submetidos à amisulprida, comparada ao haloperidol (Carriere *et al.*, 2000). Num estudo duplo-cego, randomizado, com duração de 6 meses (Mortimer *et al.*, 2004), não houve melhora significativa na qualidade de vida com o uso da amisulprida e da olanzapina.

Um estudo aberto comparando a clozapina aos APGs no tratamento da esquizofrenia refratária indicou melhora similar na qualidade de vida (Essock *et al.*, 1996b). Num estudo de seguimento duplo-cego, randomizado, com duração de 1 ano, pacientes refratários ao tratamento demonstraram melhora significativamente superior na qualidade de vida (QLS), apresentaram melhor aderência à medicação e se mostravam mais

dispostos a participar dos programas psicossociais de reabilitação com a clozapina do que com o haloperidol (Rosenheck *et al.*, 1997, 1998 e 1999b).

Pacientes tratados com doses médias (7,5 a 12,5 mg/dia) ou altas (10 a 20 mg/dia) de olanzapina obtiveram, após 24 semanas, melhora significativa na qualidade de vida (QLS) quando comparados a pacientes tratados com haloperidol ou placebo numa investigação de fase aguda, duplo-cega e randomizada (Hamilton *et al.*, 1999). Esse resultado foi reaplicado em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos e randomizados, com fase de extensão em longo prazo, em que os pacientes tratados com a olanzapina, em comparação ao haloperidol, vivenciaram melhora superior na qualidade de vida (QLS, SF-36) na fase aguda e melhora contínua na fase de extensão (Revicki *et al.*, 1999; Hamilton *et al.*, 2000). Em contrapartida, numa investigação duplo-cega, randomizada, com duração de 12 meses, não foi observada nenhuma vantagem para a olanzapina quando comparada ao haloperidol (Rosenheck *et al.*, 2003). Numa investigação multicêntrica duplo-cega, randomizada, realizada recentemente (Naber *et al.*, 2005), observou-se que a olanzapina não foi inferior à clozapina na melhora da qualidade de vida (SWN e Quality of Life Dimension List). Na área psicológica da escala WHO Quality of Life (WHOQOL), aplicada num estudo aberto randomizado (Ritchie *et al.*, 2003), os pacientes idosos com esquizofrenia que mudaram dos APGs para a olanzapina tiveram uma resposta melhor do que aqueles que trocaram para a risperidona. Numa investigação duplo-cega, randomizada, com duração de 30 semanas, pacientes tratados com olanzapina apresentaram significativamente mais melhoras em alguns aspectos da qualidade de vida (QLS, SF-36) quando comparados àqueles que receberam risperidona (Gureje *et al.*, 2003).

Dados de um estudo transversal demonstraram a superioridade da quetiapina comparada aos APGs na melhora da qualidade de vida, e um estudo de longo prazo de troca de medicação mostrou melhora similar na qualidade de vida entre a quetiapina, a risperidona e a olanzapina (Awad e Voruganti, 2004).

Um estudo duplo-cego, randomizado, mostrou melhora similar na qualidade de vida em pacientes esquizofrênicos tratados com risperidona e olanzapina e avaliados pela QLS (Tran *et al.*, 1997). Numa investigação controlada, randomizada, pacientes recebendo risperidona demonstraram melhora significativa na qualidade de vida, avaliada pelo SF-36 e pela Quality of Life Interview (QoLI), em relação aos pacientes tratados com APGs (Mahmoud *et al.*, 1999). Num estudo simples-cego, naturalístico e transversal, que envolveu pacientes estáveis e comparou a risperidona, a olanzapina, a clozapina e a quetiapina aos APGs, observou-se melhora nos escores de qualidade de vida obtidos por escalas de auto-avaliação, mas não em escalas preenchidas pelos clínicos entre os pacientes tratados com APGs (Voruganti *et al.*, 2000). Um estudo simples-cego e naturalístico em que os

pacientes tiveram suas medicações alteradas dos APGs para risperidona, olanzapina ou quetiapina, observou-se melhora significativa em diversos aspectos da qualidade de vida com 1 ano de seguimento (Voruganti *et al.*, 2002). Nenhuma diferença significativa na qualidade de vida subjetiva (avaliada pela Quol-Visual Analogue Scale) foi detectada numa investigação duplo-cega comparando o flupentixol e a risperidona, enquanto a habilidade para lidar com o estresse, atingir um objetivo e se sentir relaxado melhorou significativamente no grupo com flupentixol (Hertling *et al.*, 2003).

Num estudo aberto, analisado em corte transversal, com uma pequena amostra de indivíduos, a zotepina promoveu maior melhora da qualidade de vida (avaliada pela Munich Quality of Life Dimension) que os APGs. Porém, esse índice foi menor em relação à clozapina e à risperidona (Franz *et al.*, 1997) e superior ao placebo (SF-36) numa investigação duplo-cega, randomizada, com duração de 8 semanas (Möller *et al.*, 2004). Ainda não estão disponíveis investigações com a zotepina em longo prazo avaliando os parâmetros da qualidade de vida.

#### RECOMENDAÇÕES

Embora alguns estudos sejam inconclusivos e seus resultados sejam inconsistentes, há uma tendência clara indicando a superioridade da amisulprida (Nível B), da clozapina, da olanzapina, da risperidona (Nível A), da zotepina (Nível B) e da quetiapina (Nível C), se comparadas aos APGs na melhora da qualidade de vida. Dados que envolvem os parâmetros da qualidade de vida durante o tratamento de longo prazo estão apenas disponíveis para a amisulprida (Nível B), a clozapina, a olanzapina e a risperidona (Nível A), e muito pouco se sabe sobre a quetiapina (Nível C). Em suma, os estudos citados podem funcionar como argumentos extras na preferência pelos ASGs em relação aos aspectos da qualidade de vida.

### Outras estratégias de tratamento biológico

#### Eletroconvulsoterapia

A avaliação que precede a eletroconvulsoterapia (ECT), os procedimentos, a aplicação e a eficácia global da ECT foi descrita anteriormente (ver parte 1 destas diretrizes; Falkai *et al.*, 2005). Embora os achados nos pacientes com depressão sugiram que a colocação do eletrodo unilateral, e talvez bifrontal, possa estar associada a efeitos colaterais cognitivos menores e que a eficácia com a colocação do eletrodo unilateral possa depender de quanto a intensidade do estímulo ultrapassa o limiar convulsivo, a aplicabilidade dessas observações aos pacientes com esquizofrenia ainda é incerta (APA, 2004). Um resultado de metanálises sobre a eficácia da ECT em pacientes com esquizofrenia crônica sugere que o tratamento antipsicótico isoladamente produz resultados melhores no curto prazo quando comparado ao tratamento com a ECT isoladamente (Nível A) (Força-Tarefa APA, 2001;

Tharyan e Adams, 2004). Também existem evidências de pelo menos três estudos em que a ECT possibilitou uma impressão global significativamente melhor quando comparada ao tratamento com placebo (*sham* ECT) (Nível A) (Tharyan e Adams, 2004). Todavia, outras revisões não encontraram vantagem significativa para a ECT em relação ao placebo sobre o estado mental, além de existirem diferentes opiniões sobre o assunto (APA, 2004). Na maioria dos estudos, mas não em todos eles, verificou-se que o tratamento combinado com ECT e APGs é mais eficiente que o tratamento com a ECT isoladamente (APA, 2004). Não existem estudos disponíveis com grandes amostras comprovando a eficácia da ECT em longo prazo.

Em síntese, exceto nos casos de catatonia, a eletroconvulsoterapia deve ser apenas utilizada em casos excepcionais, no tratamento da esquizofrenia refratária, já que nenhuma vantagem foi demonstrada consistentemente quando se compara a ECT aos tratamentos farmacológicos (Nível C). A maioria dos estudos com ECT não realizou uma comparação direta com a monoterapia com antipsicóticos atípicos. A ECT deve ser considerada para os pacientes com sintomas afetivos graves, já que há evidências clínicas e experimentais, ainda que limitadas, que sustentam sua eficácia em tais casos (Nível C) (APA, 2004; Tharyan e Adams, 2004).

#### Estimulação magnética transcraniana repetitiva

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é uma técnica não-invasiva que estimula os neurônios corticais por meio de indução magnética, utilizando um campo magnético breve e de alta intensidade. Essa nova técnica somática tem sido estudada para muitas doenças neuropsiquiátricas, mas ainda não é uma terapia aprovada para o seu tratamento (Burt *et al.*, 2002). Na esquizofrenia, os sintomas-alvo da EMTr têm sido as alucinações auditivas persistentes e os sintomas negativos. Nesses estudos, a estimulação magnética transcraniana repetitiva foi aplicada como terapia adjuvante ao tratamento antipsicótico que já estava sendo administrado.

Foram observadas melhoras nas alucinações auditivas após a estimulação do córtex parietal esquerdo temporal aliada ao tratamento antipsicótico em duas investigações duplo-cegas, randomizadas, placebo-controladas e num estudo cruzado, duplo-cego, randomizado, cada um deles com pequenas amostras (Hoffman *et al.*, 2000 e 2003; Poulet *et al.*, 2005). Duas outras investigações randomizadas e controladas por simulação com placebo (*sham*) não puderam confirmar esses resultados positivos nem constataram diferença significativa entre a estimulação simulada e a estimulação real (*verum*) (McIntosh *et al.*, 2004; Schoenfeld-Lecuona *et al.*, 2004).

Num estudo placebo-controlado, duplo-cego e randomizado que envolveu 35 pacientes com psicose esquizofrênicas ou esquizoafetivas utilizando EMTr de baixa frequência no córtex pré-frontal direito, não foi

detectada nenhuma diferença significativa entre os grupos, exceto pelo uso dos estabilizadores de humor por 4 participantes do grupo que recebeu a estimulação real (*verum*) (Klein *et al.*, 1999). Em outro estudo placebo-controlado, duplo-cego, randomizado, a EMTr de alta frequência no córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo resultou em melhora significativa, quando comparada à estimulação simulada, no escore BPRS médio em 12 pacientes esquizofrênicos (Rollnik *et al.*, 2000; Huber *et al.*, 2003). Outro estudo apontou uma tendência para melhora temporária imediatamente após a aplicação de uma única sessão de 20 Hz de EMTr, persistindo até o dia seguinte (Nahas *et al.*, 1999). Isso foi destacado por um estudo que relatou melhora significativa dos sintomas negativos em 20 pacientes esquizofrênicos tratados com 10 Hz de EMTr de alta frequência comparada à simulação da estimulação (Hajak *et al.*, 2004). Em contraste com esses resultados encorajadores, um estudo publicado recentemente não mostrou efeito significativo com 10 Hz de EMTr no córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo em 22 pacientes esquizofrênicos crônicos que estavam hospitalizados em comparação à simulação (Holi, 2004). A gravidade da doença e a dosagem da medicação foram discutidas como possíveis explicações para a ausência de resultados. Além dos estudos placebo-controlados e randomizados mencionados aqui, três investigações clínicas abertas e um relato de caso demonstraram mais de 33% de melhora nos sintomas negativos com a EMTr de alta frequência aplicado no córtex pré-frontal esquerdo (Cohen *et al.*, 1999; Rollnik *et al.*, 2001).

Em suma, a EMTr de alta frequência parece ser uma técnica promissora para melhorar os sintomas negativos da esquizofrenia (Nível B), embora sua eficácia precise ser comprovada em investigações controladas e randomizadas com amostras maiores. Os resultados de estudos para a aplicação da EMTr de baixa frequência na redução das alucinações auditivas persistentes ainda são inconsistentes.

### Controle dos efeitos colaterais relevantes

As medicações antipsicóticas estão associadas a diferentes riscos de uma variedade de eventos adversos, incluindo efeitos neurológicos, metabólicos, sexuais, endócrinos, sedativos e cardiovasculares. Esses efeitos colaterais podem ter influência ainda maior na escolha da medicação para o tratamento em longo prazo do que para o tratamento na fase aguda. A monitorização clínica deve basear-se no perfil dos efeitos colaterais do antipsicótico prescrito. Durante a fase estável, é importante monitorar rotineiramente todos os pacientes em relação a ganho de peso, sintomas extrapiramidais (especialmente discinesia tardia), efeitos colaterais cardiovasculares e metabólicos. A monitorização de problemas de saúde relacionados à obesidade (hipertensão, anormalidades lipídicas e sintomas clínicos do diabetes) e a consideração de intervenções apropriadas

são recomendadas se necessário. Os clínicos podem considerar a monitorização regular da glicemia de jejum ou dos níveis de hemoglobina glicosilada para diagnosticar diabetes iminente, já que os pacientes frequentemente apresentam fatores de risco múltiplos para o diabetes, especialmente os pacientes obesos. Os ASGs apresentam vantagens claras em relação aos SEP (especialmente na discinesia tardia) e podem também ter vantagens na melhora dos déficits cognitivos, dos sintomas negativos e positivos, do bem-estar e da qualidade de vida quando comparados aos APGs. Essas vantagens precisam ser consideradas em relação aos outros efeitos colaterais, como, por exemplo, risco maior de ganho de peso e diabetes melito com alguns agentes. Um controle adequado dos efeitos colaterais pode contribuir para a aderência superior ao tratamento e melhores resultados. Portanto, as estratégias para o controle dos efeitos colaterais incapacitantes serão revisadas e recomendadas na seção a seguir. Um breve resumo sobre as opções terapêuticas para o gerenciamento dos efeitos colaterais relevantes é apresentado nas tabelas 3 e 4.

### Efeitos colaterais neurológicos

#### EFEITOS COLATERAIS EXTRAPIRAMIDAIIS

Os efeitos colaterais extrapiramidais podem ser divididos em *agudos* (reações distônicas agudas, parkinsonismo e acatisia) e *crônicos* (acatisia, discinesia tardia). Os efeitos colaterais extrapiramidais agudos são sinais e sintomas que ocorrem nos primeiros dias ou semanas da administração da medicação antipsicótica, são dose-dependentes e reversíveis com a redução da dose da medicação ou sua descontinuação (APA, 1997).

#### REAÇÕES DISTÔNICAS AGUDAS

As reações distônicas agudas respondem dramaticamente à administração de um agente anticolinérgico ou anti-histamínico (APA, 1997). A administração parenteral terá um resultado de ação mais rápido que a administração oral. A clozapina e os antipsicóticos atípicos mais modernos não parecem desencadear distonia. Uma dose menor de antipsicóticos típicos e a administração profilática de agentes anticolinérgicos provavelmente reduzem o risco da distonia aguda.

#### PARKINSONISMO

O parkinsonismo induzido por antipsicótico geralmente é resolvido após a descontinuação da medicação, embora alguns casos de sintomas persistentes já tenham sido relatados (Melamed *et al.*, 1991). O tratamento primário do parkinsonismo induzido por neurolépticos consiste na redução das doses preventivas e terapêuticas dos antipsicóticos típicos ou na troca destes por antipsicóticos atípicos. Caso isso não seja possível, a administração de agentes anticolinérgicos ou agonistas da dopamina deve ser considerada. Contudo, os agonistas da dopamina trazem em si um risco potencial de exacerbar a psicose, e as drogas anticolinérgicas podem causar efeitos colaterais

**Tabela 3.** Opções terapêuticas para controlar os efeitos colaterais dos antipsicóticos

Efeito colateral	Prevenção	Tratamento
<b>Sintomas extrapiramidais</b>		
Reações distônicas agudas	- Selecionar um ASG com baixa taxa de SEP	- Aplicação oral ou intravenosa da droga anticolinérgica, por exemplo, 2,5 a 5 mg de biperideno, se necessário repetir o procedimento após 30 minutos, continuar com o biperideno oral (máximo de 12 mg/dia) - Mudar para um ASG
Parkinsonismo	- Começar com baixa dose - Aumentar a dose aos poucos e gradualmente - Selecionar um ASG - Aumentar a dose aos poucos e gradualmente	- Redução da dose - Aplicação oral de droga anticolinérgica (como biperideno 4 a 12 mg/dia) - Mudar para um ASG
Acatisia	- Selecionar um ASG - Aumentar a dose aos poucos e gradualmente	- Redução da dose 1. Aplicação oral de agente betabloqueador (como propranolol 30 a 90 mg/dia) 2. Aplicação oral de benzodiazepínicos (como o diazepam) 3. Tentar introduzir uma droga anticolinérgica (como biperideno, no máximo de 12 mg/dia) - Mudar para um ASG
Discinesia tardia	- Selecionar um ASG - Avaliar os fatores de risco para discinesia tardia - Instituir suplementação com vitamina E	- Mudar para a clozapina (alternativamente a outro ASG, como a olanzapina, a quetiapina e o aripiprazol) - Aplicação oral da tiaprida - Aplicação oral de baclofeno (20 a 120 mg/dia) ou valproato (500 a 1.200 mg/dia) - Tentar suplementação com vitamina E (400 a 1.600 IE/dia)
<b>Síndrome neuroléptica maligna</b>		
Síndrome neuroléptica maligna	- Selecionar um ASG	- Controle do cuidado intensivo - Interromper o tratamento antipsicótico - Aplicação do dantrolene intravenoso (2,5 a 10 mg/kg do peso corporal diariamente) - Aplicação do lorazepam 4 a 8 mg/dia IV - Alternar bromocriptina, lisurida, amantadina ou clonidina - Em casos únicos, submeter à ECT

anticolinérgicos. Assim, doses excessivas e uso crônico desses agentes devem ser evitados ou minimizados.

#### ACATISIA

Diversas estratégias têm sido utilizadas para diminuir a acatisia. Não existe uma investigação controlada e randomizada que ofereça evidência para o uso de drogas anticolinérgicas no tratamento da acatisia. Em casos graves de acatisia, sustenta-se a administração de medicamentos anticolinérgicos (Lima *et al.*, 2004). Os benzodiazepínicos (clonazepam oral até 2,5 mg/dia) foram utilizados em dois estudos controlados e randomizados para reduzir a acatisia (Kutcher *et al.*, 1989; Pujalte *et al.*, 1994). O tratamento da acatisia consiste na redução de dose dos antipsicóticos ou na administração de betabloqueadores. Em contraste com a clozapina,

as medicações antipsicóticas atípicas mais modernas têm um risco menor de desencadear acatisia. Elas são, entretanto, as drogas de escolha na acatisia intolerável, que pode ocorrer com as medicações antipsicóticas típicas. Os tratamentos eficazes para a acatisia incluem os betabloqueadores de ação central, como o propranolol em baixa dose (30 a 90 mg/dia) (Fleischhacker *et al.*, 1990). Quando essas medicações são administradas, a pressão arterial e a pulsação devem ser monitoradas nas mudanças de dose. Benzodiazepínicos como o lorazepam e o clonazepam também são eficazes em diminuir os sintomas da acatisia (APA, 1997).

#### DISCINESIA TARDIA

A administração da clozapina é recomendada nas formas graves, mas o efeito antidiscinético desse agente ainda

**Tabela 4.** Opções terapêuticas para controlar os efeitos colaterais dos antipsicóticos

Efeito colateral	Prevenção	Tratamento
Ganho de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seleção de um antipsicótico com risco menor de ganho de peso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suplementação dietética, atividade física</li> <li>- Terapia cognitivo-comportamental ou psicoeducação</li> <li>- Mudança para outro antipsicótico</li> <li>- Adicionar um bloqueador do receptor de H2 (como nizatidina ou ranitidina)</li> <li>- Combinar com o topiramato</li> </ul>
Hiperlipidemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pesquisar por fatores de risco, colesterol e triglicérides (TG)</li> <li>- Seleção de um antipsicótico com baixo risco de induzir hiperlipidemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Controle da dieta</li> <li>- Tratamento farmacológico específico (como colesterol e redutor de TG)</li> <li>- Mudança para um antipsicótico com menor risco de desencadear a hiperlipidemia</li> </ul>
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pesquisar por fatores de risco relacionados ao diabetes, avaliar a glicemia no sangue em jejum e, em alguns casos, a hemoglobina A1c</li> <li>- Selecionar um antipsicótico com pouca possibilidade de induzir o diabetes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Controle alimentar</li> <li>- Procurar por um diabetólogo para instituir tratamento farmacológico adequado para o diabetes</li> <li>- Trocar o antipsicótico por outro com pouca possibilidade de induzir o diabetes</li> </ul>
Hipotensão ortostática	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Começar com dose baixa, aumentar a dose aos poucos e gradualmente</li> <li>- Selecionar um antipsicótico com baixo perfil de receptor alfa-adrenérgico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atividade física</li> <li>- Aplicação de diidroergotamina oral (máximo de 6 mg/dia) ou etilefrina (20 a 60 mg/dia)</li> <li>- Mudar para outros antipsicóticos (devido ao perfil do receptor)</li> </ul>
Prolongação do intervalo QTc	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Selecionar um antipsicótico com baixo risco de prolongação do intervalo QTc</li> <li>- Avaliação do risco cardíaco</li> <li>- Controle das interações farmacológicas</li> <li>- Controle do ECG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se o QTc for maior que 480 a 520 ms ou tenha aumentado mais que 60 ms, a mudança para outro antipsicótico é indicada</li> </ul>
Boca seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prescrever baixas doses</li> <li>- Selecionar um antipsicótico com menos risco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingerir pequenas quantidades de líquido frequentemente</li> <li>- Mascar chiclete ou balas sem açúcar</li> <li>- Redução da dose</li> </ul>
Sialorréia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Selecionar um antipsicótico com risco reduzido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação de pirenzepina 25 a 50 mg/dia</li> <li>- Redução da dose (por exemplo, da clozapina)</li> </ul>
Disfunção sexual	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Selecionar um antipsicótico com nenhuma ou mínima elevação da prolactina</li> <li>- Avaliar o nível da prolactina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mudar para outro antipsicótico com menor risco de elevação da prolactina</li> </ul>
Constipação	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Selecionar um antipsicótico com menor risco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suplementação dietética, atividade física</li> <li>- 5 a 10 mg/dia de lactulose, 13 a 40 mg/dia de macrogol ou 5 a 10 mg/dia de picosulfato de sódio</li> </ul>
Retenção urinária	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Selecionar um antipsicótico com baixos índices de efeitos colaterais anticolinérgicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução da dose</li> <li>- Mudança para outro antipsicótico</li> <li>- Aplicação de 1 a 4 mg/dia do carbacol por via oral. Se necessário, 0,25 mg IM ou SC</li> <li>- Aplicação de 2,5 a 5 mg/dia de brometo de distigmina VO</li> </ul>
Leucopenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Controle da contagem de células brancas no sangue (<i>white blood cell count</i>, WBC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em caso de agranulocitose (&lt; 1.000 granulócitos), interromper imediatamente o tratamento antipsicótico</li> <li>- Trabalhar em conjunto com um hematologista</li> <li>- Prevenir infecções, monitorar WBC</li> <li>- Em alguns casos, indica-se a aplicação de GM-CSF/G-CSF</li> <li>- O tratamento com a clozapina terá de ser interrompido no caso de leucócitos &lt; 3.500 ou granulócitos &lt; 1.500</li> </ul>

está em discussão, assim como a possibilidade de se evitar o risco cumulativo. Não há dados disponíveis com base em estudos controlados e randomizados para esclarecer o papel dos neurolépticos no tratamento da discinesia tardia (DT). Isso inclui os mais recentes antipsicóticos atípicos e a clozapina, embora exista alguma evidência preliminar derivada de investigações controladas e não-randomizadas apontando que a clozapina é um tratamento eficaz para a DT (McGrath e Soares-Weiser, 2004). Apesar do fato de que a pausa neuroléptica seja frequentemente uma recomendação de primeira linha, essa afirmação não se baseia em dados derivados de ECRs (McGrath e Soares-Weiser, 2004). Dois estudos descobriram uma redução na DT associada à redução dos neurolépticos (Kane *et al.*, 1983; Cookson, 1987), embora o risco de recaída psicótica deva ser levado em consideração quando se diminui a dose do antipsicótico (Gilbert *et al.*, 1995).

O uso de agentes colinérgicos (como a lecitina, o deanol ou o meclofenoxato) no tratamento da discinesia tardia induzida por neurolépticos não é recomendado em razão da falta de evidência e também por seus efeitos adversos (Tammenmaa *et al.*, 2004). Não há evidências compiladas de que os benzodiazepínicos diminuam a discinesia tardia de modo satisfatório (Walker e Soares, 2004). Duas investigações randomizadas, controladas e com pequenas amostras não apontaram vantagem clinicamente relevante para os benzodiazepínicos (com doses médias de 12 a 48 mg/dia para o diazepam e de 7,2 mg/dia para o alprazolam) quando comparados a nenhum outro tratamento específico além dos cuidados-padrão ou ao placebo (Weber *et al.*, 1983; Csernansky *et al.*, 1988).

Na falta de evidências confiáveis, os possíveis benefícios dos bloqueadores dos canais de cálcio no tratamento da discinesia tardia precisam ser balanceados em relação aos efeitos adversos potenciais, como, por exemplo, a diminuição da pressão sanguínea e até mesmo a intensificação dos sintomas da discinesia tardia (Soares-Weiser e Rathbone, 2004).

Uma tendência para reduzir os sintomas da DT foi relatada no tratamento com drogas agonistas GABA (baclofen e progabide 20 a 40 mg/kg/dia, valproato de sódio 500 a 1.200 mg/dia ou tetraidroisoxazopiridina), mas uma melhora clínica importante (redução de mais de 50% em qualquer escala de DT) não foi demonstrada em três investigações controladas, randomizadas e comparadas com placebo (Soares *et al.*, 2004). Em estudos cruzados, uma melhora significativa foi relatada em dois estudos com baclofen 20 a 120 mg/dia (Gerlach *et al.*, 1978; Ananth *et al.*, 1987), com valproato de sódio 900 mg/dia (Linnoila, 1976) e com tetraidroisoxazopiridina 60 a 120 mg/dia (Thaker *et al.*, 1987), mas essas investigações também apontaram variações moderadas a graves dos efeitos colaterais. Em outro estudo cruzado, não foram descritos benefícios nem efeitos colaterais com mais de 90 mg/dia de baclofen durante o período de seguimento (Nair *et al.*, 1978).

Pequenas investigações cuja qualidade da randomização foi incerta indicaram que a vitamina E pode proteger contra a deterioração da DT, mas não há evidências de que a vitamina E melhore os sintomas de DT (Soares e McGrath, 2004).

#### RECOMENDAÇÕES

As reações distônicas agudas devem ser tratadas com medicação anticolinérgica (Nível D). Quando graves e no caso de emergência, os anticolinérgicos devem ser administrados parenteralmente. Para evitar o parkinsonismo grave induzido por antipsicóticos, recomendam-se doses menores de APGs, e o tratamento pode consistir na redução da dose do APG. O parkinsonismo induzido por antipsicóticos pode ser tratado efetivamente com medicação anticolinérgica (Nível D). A acatisia pode ser tratada com agentes betabloqueadores (como o propranolol), incluindo a monitorização cardiovascular, ou com benzodiazepínicos (Nível C). Para a discinesia tardia, a mudança para a clozapina pode ser o tratamento mais efetivo (Nível A), mas, caso não seja possível, a redução da dose neuroléptica é recomendada (Nível B).

#### SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é caracterizada por distonia, rigidez, febre, instabilidade autonômica (taquicardia), delírio, mioglobulinúria e níveis elevados de creatinoquinase, de leucócitos e de enzimas hepáticas. Se a SNM ocorrer, o tratamento antipsicótico deve ser imediatamente interrompido, as funções vitais precisam ser estabilizadas sob monitorização constante e a hipertermia, adequadamente tratada. Apesar das opções gerais de tratamento, abordagens farmacológicas específicas ou somáticas devem ser consideradas. A eletroconvulsoterapia oferece alguns benefícios, mas estudos controlados e randomizados ainda precisam ser realizados (Supprian, 2004).

O dantrolene mostrou-se eficaz na dosagem de 2,5 a 10 mg/kg/dia, aplicado por via endovenosa, e ofereceu maior redução na mortalidade quando comparado ao tratamento com bromocriptina ou amantadina (Sakkas *et al.*, 1991). Existem diversos relatos de caso sobre o tratamento bem-sucedido com a amantadina em doses de 200 a 400 mg/dia (Susman, 2001). Agentes dopaminérgicos, como a própria levodopa (em combinação ou sem a carbidopa) e a apomorfina, mostraram alguma eficácia no tratamento da SNM em relatos de caso (Wang e Hsieh, 2001). Alguns relatos de caso recomendam o uso da bromocriptina em doses de 7,5 a 45 mg/dia (Susman, 2001). A lisurida também foi indicada como uma droga eficaz e tem algumas vantagens sobre a bromocriptina, pois pode ser administrada de forma adjuvante pelas vias intravenosa e subcutânea. Os benzodiazepínicos são tradicionalmente recomendados, tendo sido particularmente utilizados nos casos de difícil diagnóstico diferencial entre SNM e catatonia (situação conhecida como “dilema catatônico”). Especialmente nos casos menos graves, não foram descritos efeitos adversos im-

portantes quando o tratamento com benzodiazepínicos foi iniciado (por exemplo, lorazepam em doses de 4 a 8 mg/dia) (Susman, 2001). O tratamento com a clonidina demonstrou sucesso e melhorou o curso da SNM (como a redução da permanência na unidade de terapia intensiva) (Gregorakos *et al.*, 2000). A administração de agentes anticolinérgicos foi relatada como benéfica, mas, como podem causar piora da hipertermia, os anticolinérgicos não são recomendados no tratamento da SNM (Caroff *et al.*, 2000).

Em estudos abertos e relatos de caso, o tratamento com ECT demonstrou eficácia na SNM (Davis *et al.*, 1991) quando comparado a um grupo-controle. No entanto, antes de se instituir a ECT, uma tentativa com o dantrolene pode ser útil (Nisijima e Ishiguro, 1999). Após o tratamento do SNM, a reintrodução do tratamento antipsicótico é recomendada, e o uso de antipsicóticos atípicos parece não estar associado de forma relevante ao risco de SNM.

#### RECOMENDAÇÕES

A SNM precisa de cuidado intensivo, com monitorização dos sinais vitais. Se houver suspeita de SNM, o tratamento antipsicótico deve ser interrompido e os benzodiazepínicos devem ser administrados (Nível D). No caso da SNM provável ou clinicamente definida, o tratamento adicional com o dantrolene deve ser iniciado e, não havendo melhora dos sintomas, a ECT deve ser considerada (Nível C).

#### CRISES EPILÉPTICAS

As crises epiléticas ocorrem numa média de 0,5% a 0,9% dos pacientes que estão recebendo medicações antipsicóticas, sendo os tratamentos com clozapina e zotepina associados às maiores taxa de incidência (mais de 17%), em geral com padrão dose-dependente. As crises epiléticas podem ser efetivamente tratadas com benzodiazepínicos, assim como com agentes anticonvulsivantes (como a fenitoína ou o ácido valpróico) (APA, 1997). A carbamazepina não deve ser usada concomitantemente à clozapina devido a seu potencial de ocasionar neutropenia e agranulocitose. Em geral, na presença das crises convulsivas, a redução da dose é recomendada, ou eventualmente a mudança da clozapina ou da zotepina para outra medicação antipsicótica caso a opção anterior não seja justificada por razões clínicas e psicopatológicas.

#### EFEITOS COLATERAIS COGNITIVOS

Embora as medicações antipsicóticas possam melhorar efetivamente as funções cognitivas em pacientes esquizofrênicos, os problemas de memória e os transtornos cognitivos representam possíveis efeitos colaterais do tratamento antipsicótico e estão particularmente associados às propriedades anticolinérgicas de determinadas medicações antipsicóticas ou ao uso de agentes anticolinérgicos como o biperideno. Os transtornos cognitivos induzidos por drogas têm sido mais frequentemente relatados durante o tratamento com medicações antipsicóticas típicas (Harvey e Keefe, 2001).

A sedação é um efeito colateral comum dos APGs, assim como de diversos ASGs, e pode estar relacionada ao antagonismo sobre os receptores histaminérgicos, adrenérgicos e dopaminérgicos. A sedação ocorre mais frequentemente com as medicações antipsicóticas típicas de baixa potência e com a clozapina. A sedação é mais pronunciada nas fases iniciais do tratamento, já que a maioria dos pacientes desenvolve alguma tolerância aos efeitos sedativos com a administração contínua. A diminuição da dose diária, a consolidação das doses divididas em uma dose única noturna ou ainda a mudança para uma medicação antipsicótica menos sedativa pode ser eficaz na redução da gravidade da sedação. Não há dados sistemáticos sobre as intervenções farmacológicas específicas para a sedação, mas a cafeína pode ser uma opção relativamente segura. Algumas formas de psicoestimulantes (como o modafinil) também têm sido utilizadas no tratamento da sonolência durante o dia. Entretanto, houve relatos de caso sobre a toxicidade da clozapina associada ao modafinil e a outros tratamentos psicoestimulantes, o que indica que essa combinação deve ser cuidadosamente avaliada e utilizada com precaução. Se o tratamento anticolinérgico for necessário para prevenir ou melhorar os SEP (por exemplo, sob tratamento com os APGs) e se os efeitos colaterais cognitivos possam resultar desse tratamento, a mudança para os ASGs deve ser considerada.

#### Obesidade e ganho de peso

Os pacientes devem ser alertados sobre o risco de ganho de peso durante o tratamento antipsicótico. O manejo do ganho de peso induzido por drogas em pacientes esquizofrênicos nos remete à fisiopatologia multifatorial desse fenômeno. Comportamento e estilo de vida são aspectos importantes para a manutenção do peso entre os pacientes psiquiátricos. Os médicos devem incentivar os pacientes a aumentar suas atividades físicas gradualmente, aliando a isso restrições alimentares para que se possa atingir um balanço energético negativo (Ananth *et al.*, 2004).

Infelizmente, a eficácia das intervenções psicológicas para a perda de peso em pacientes esquizofrênicos parece ser baixa, embora cinco estudos com técnicas dietéticas e cognitivo-comportamentais, anteriores aos ASGs, tenham sugerido que pacientes com doença mental podem mudar seu estilo de vida e apresentar perda de peso (Birt, 2003). São fatores que afetam o gerenciamento do ganho de peso: presença de sintomas negativos, comprometimento cognitivo, baixo nível econômico, preferências por alimentos calóricos, saciedade prejudicada, nível de sedação e reduzida habilidade para lidar com problemas diários (como fazer compras e cozinhar) (Sharpe e Hills, 2003). Entre os pacientes hospitalizados com doenças metabólicas ou físicas preexistentes tratados com clozapina, a restrição alimentar proporcionou uma perda média de 7,1 kg entre os homens e de 0,5 kg entre as mulheres, contra um ganho de peso de 2 kg entre os



homens e de 6,1 kg entre as mulheres que não fizeram dieta no período de 6 meses (Heimberg *et al.*, 1995). Em ambiente residencial, uma dieta hipocalórica e com baixo percentual de gordura não se mostra capaz de alterar a média de peso corporal por 2 anos, mas os pacientes tratados com clozapina e olanzapina que ganharam peso emagreceram durante esse programa de aconselhamento nutricional (Aquilla e Emanuel, 2000). Um programa educacional com base na comunidade falhou ao tentar instituir a perda de peso entre pacientes tratados com a clozapina, enquanto os tratados com a olanzapina tiveram alguns benefícios (Wirshing *et al.*, 1999b).

Numa pequena amostra de pacientes externos tratados com olanzapina, um programa do Vigilantes do Peso com 10 sessões semanais proporcionou perda de peso moderada entre os homens, mas raramente se observaram resultados positivos entre as mulheres que participaram dessa intervenção (Ball *et al.*, 2001). Uma reversão de sucesso do ganho de peso induzido por antipsicóticos, realizada no período de 6 meses, foi descrita numa amostra de pacientes participando de um programa de perda de peso desenhado especialmente para doentes mentais, que consistia de aconselhamento nutricional, programa de exercícios e automonitorização (Centorrino *et al.*, 2002). A eficácia de um programa de controle de peso multimodal e intensivo, consistindo de exercícios, intervenções nutricionais e comportamentais, foi demonstrada por meio de uma perda de peso significativa, pelo aumento do conhecimento nutricional e pelos resultados do tratamento de 12 meses de pacientes recebendo diferentes antipsicóticos atípicos comparados a um grupo-controle emparelhado (Menza *et al.*, 2004). Num programa psicoeducacional intensivo e randomizado, com desenho experimental e sessões semanais de 1 hora de duração com o foco na nutrição e no esporte durante um período total de 4 meses, demonstrou-se a superioridade na prevenção do ganho de peso induzido pela olanzapina em comparação aos cuidados usuais (aconselhamento nutricional e exercícios físicos) (Littrell *et al.*, 2003).

Uma abordagem cognitivo-comportamental incluindo de 7 a 9 sessões individuais e 10 sessões em grupo bissemanais, seguidas por 6 sessões em grupo sobre manutenção do peso, possibilitou uma queda significativa no índice de massa corporal média numa pequena amostra de pacientes externos tratados com clozapina e olanzapina, mas o sucesso no longo prazo não foi atingido (Umbricht *et al.*, 2001). Uma revisão sistemática das intervenções comportamentais em casos de ganho de peso induzido por antipsicóticos que incluiu 13 estudos constatou que a restrição calórica em ambiente controlado, a orientação estruturada aliada à TCC, o aconselhamento sobre o estilo de vida e o fornecimento de recompensas podem facilitar a perda de peso. No entanto, esse resultado é limitado em razão da fraca metodologia utilizada nos estudos. Além disso, entre as sete investigações com grupo-controle, apenas duas obtiveram resultados significativos (Werneke *et al.*, 2003).

Embora as abordagens farmacológicas, como redução da dose ou mudança para um ASG com menor propensão a ganho de peso, prometam ser intervenções de sucesso para o emagrecimento, essa estratégia deve ser considerada em relação ao alto risco e ao risco potencial de recaída quando se muda de um agente eficaz para outro agente de eficácia desconhecida em função de eventos adversos (Sharpe e Hills, 2003). Num estudo aberto com duração de 8 semanas, a mudança de outros antipsicóticos para o aripiprazol resultou em emagrecimento significativo (Casey *et al.*, 2003b). Num estudo aberto incluindo 12 pacientes esquizofrênicos estáveis, além de pacientes com transtorno esquizoafetivo e bipolar, demonstrando ganho de peso excessivo com a olanzapina, foi feita a substituição pela quetiapina. Os pacientes apresentaram redução média no peso de 2,25 kg em 10 semanas (Gupta *et al.*, 2004). Num estudo aberto paralelo, com duração de 6 semanas, a mudança para a ziprasidona promoveu uma redução significativa do peso corporal médio em pacientes que vinham fazendo uso de risperidona (mudança média de 0,9 kg) e olanzapina (mudança média de 1,8 kg). Por outro lado, também provocou um leve aumento de peso (média de 0,3 kg) em pacientes que vinham fazendo uso de APGs numa grande amostra de pacientes ambulatoriais estáveis com sintomas persistentes ou efeitos desagradáveis (Weiden *et al.*, 2003a e 2003b). Em todos esses estudos, não foi observada piora da psicopatologia.

Em populações não-psiquiátricas, o tratamento da obesidade com medicamentos específicos é recomendado exclusivamente como parte de um plano de tratamento integral em pacientes com índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup> ou quando estão presentes fatores de risco ou doenças associadas à obesidade em indivíduos com IMC > 27 kg/m<sup>2</sup> (Zimmermann *et al.*, 2003). Um relato de caso descreveu emagrecimento moderado após a prescrição do orlistat, um inibidor da lipase intestinal que reduz a absorção de gordura, em associação à amisulprida (Anghelescu *et al.*, 2000). Um estudo aberto envolvendo 19 pacientes pediátricos tratados com olanzapina, risperidona, quetiapina ou valproato revelou diminuição na massa corporal média (2,9 kg após 12 semanas) após a inclusão da metformina, uma droga antidiabética, na dose de 500 mg 3 vezes ao dia (Morrison *et al.*, 2002). Em contraste, não foi relatado nenhum efeito da metformina em 5 pacientes que estavam sendo submetidos ao tratamento de longo prazo com haloperidol, flufenazina, trifluoperazina ou risperidona (Baptista *et al.*, 2001).

Redução do peso foi relatada num tratamento aberto com a inclusão da amantadina, após 2 semanas, em 10 pacientes que estavam recebendo previamente APGs (Correa *et al.*, 1987). O efeito da perda de peso foi confirmado por meio de um tratamento de inclusão com 100 a 300 mg/dia de amantadina por 3 a 6 meses em 12 pacientes que ganharam peso excessivamente enquanto recebiam olanzapina (Floris *et al.*, 2001) e

numa investigação duplo-cega, com duração de 16 semanas, avaliando 60 pacientes com esquizofrenia, psicose esquizofreniforme ou transtorno bipolar, comparados ao grupo-placebo (Deberdt *et al.*, 2005). A amantadina, um agonista dopaminérgico, pode exacerbar os sintomas psicóticos (Ananth *et al.*, 2004). A nizatidina, um bloqueador de receptores histamínicos H2 periférico, que provavelmente age pela indução da saciedade relacionada ao aumento da secreção de colecistocinina e da diminuição da produção de ácido gástrico, tem sido citada por diminuir o ganho de peso quando administrada em doses de 300 mg/dia entre os pacientes que recebem olanzapina (Sachetti *et al.*, 2000). Em estudos placebo-controlados, randomizados e duplo-cegos, com duração de 8 semanas, a nizatidina confirmou seu efeito emagrecedor em pacientes tratados com olanzapina (emagrecimento médio de 1 kg) (Atmaca *et al.*, 2003) e bloqueou a perda de peso entre os pacientes tratados com quetiapina (Atmaca *et al.*, 2004). Num ECR duplo-cego, realizado posteriormente com pacientes tratados com olanzapina (5 a 20 mg/dia), a associação com nizatidina (200 mg 2 vezes ao dia por 4 semanas) se mostrou significativamente associada a menor ganho de peso, sem apresentar diferenças representativas nos efeitos adversos (Cavazzoni *et al.*, 2003). No entanto, essa diferença não se manteve após 16 semanas.

Num estudo aberto e randomizado, com duração de 16 semanas, efeitos positivos na prevenção do ganho de peso foram observados com a ranitidina (300 a 600 mg/dia) associada à olanzapina (Lopez-Mato *et al.*, 2003). Em contrapartida, a famotidina falhou em demonstrar efeitos representativos num estudo duplo-cego e placebo-controlado (Poyurovsky *et al.*, 2004). Já foram publicados quatro relatos de caso sugerindo que o anticonvulsivante topiramato (aliado ao valproato), a carbamazepina, a quetiapina e a olanzapina demonstram benefícios na perda de peso (Birt, 2003). Além disso, administrado na dose de 125 mg/dia por um período de 5 meses, o topiramato possibilitou perda de peso em 1 paciente tratado com clozapina (Dursun e Devrajani, 2000). O uso de substâncias que contêm agentes anorexígenos em indivíduos com doenças mentais deve ser feito com cautela. Entre estas, estão incluídas a fentermina, a clorfentermina, a sibutramina ou a fenilpropanolamina, que podem exacerbar os sintomas psicóticos. Por esta razão, esses agentes não podem ser recomendados a pacientes com esquizofrenia. Além disso, a associação de fentermina ou clorfentermina no tratamento dos pacientes que apresentaram ganho de peso associado ao uso da clorpromazina (Sletten *et al.*, 1967), assim como a fenilpropanolamina para pacientes que receberam clozapina (Borovicka *et al.*, 2002), não resultou em benefícios sobre o ganho de peso.

A combinação de fluoxetina (20 mg/dia num ECR e 60 mg/dia em outro) e olanzapina não proporcionou perda de peso significativa nem contribuiu para a prevenção do ganho de peso quando comparada ao placebo (Poyuro-

vsky *et al.*, 2002; Bustillo *et al.*, 2003). Num ECR em que a fluvoxamina (50 mg/dia) foi adicionada à terapêutica com clozapina (dosagem superior a 250 mg/dia), observou-se ganho de peso significativamente menor que entre os pacientes tratados com clozapina em monoterapia (dosagem superior a 600 mg/dia), controlando os níveis séricos de clozapina em ambos os grupos (Lu *et al.*, 2004). A associação de reboxetina, em comparação ao placebo, promoveu redução significativa do peso corporal médio entre pacientes tratados com olanzapina num estudo controlado e randomizado (Poyurovsky *et al.*, 2003).

#### RECOMENDAÇÕES

Em suma, apesar das limitadas evidências de eficácia dos programas de perda de peso, incluindo aqueles que contemplam abordagens cognitivo-comportamentais, os médicos devem encorajar seus pacientes obesos a participarem das intervenções psicológicas com enfoque na nutrição, na atividade física e na automonitorização (Nível C). Se essa abordagem não funcionar, é apropriado considerar a redução da dose do antipsicótico em uso (Nível D) ou mudar para outro ASG com menos probabilidade de ganho de peso, como a ziprasidona, o aripiprazol e a quetiapina (Nível C).

#### Efeitos colaterais metabólicos

##### DIABETES

Existem evidências de que a própria esquizofrenia seja um fator de risco independente para a intolerância à glicose, o que, por sua vez, é um conhecido fator de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2, independentemente do uso de medicação antipsicótica (Ryan *et al.*, 2003; Bushe e Holt, 2004). As interações entre esquizofrenia e diabetes são provavelmente multifatoriais, incluindo aspectos genéticos e ambientais. Estudos farmacológicos revelaram uma associação entre o diabetes e os antipsicóticos atípicos. Embora os estudos sejam inconclusivos, o maior risco é assumido pelo tratamento com a clozapina e a olanzapina (Marder *et al.*, 2004). Em consequência, deve ser medido o nível de glicemia plasmática em jejum, ainda na admissão (Marder *et al.*, 2004). Os pacientes e seus cuidadores devem ser informados sobre os sintomas do diabetes, e os pacientes devem ser monitorados em intervalos regulares na presença desses sintomas. Os riscos e as consequências do diabetes precisam ser avaliados em relação ao controle dos sintomas psicóticos caso seja considerada a mudança para outro agente com risco menor de ocasionar diabetes.

##### HIPERLIPIDEMIA

Relatos retrospectivos e estudos farmacoepidemiológicos constataram elevação significativamente maior dos triglicérides em pacientes fazendo uso de determinados antipsicóticos atípicos (principalmente olanzapina e clozapina) (Wirshing *et al.*, 2002). Antes e durante o tratamento antipsicótico, o colesterol total, as lipoproteínas de baixa e alta densidade (LDL e HDL, respectivamente)

e os níveis de triglicérides devem ser medidos (Marder *et al.*, 2004). Se o nível de LDL for > 130 mg/dl, o paciente deve ser encaminhado a um clínico geral para avaliar se há indicação para o tratamento com estatinas ou outras drogas redutoras do colesterol.

## Outros efeitos colaterais

### HIPERPROLACTINEMIA E DISFUNÇÃO SEXUAL

Se houver suspeita de hiperprolactinemia no paciente esquizofrênico, os níveis de prolactina devem ser medidos, e a causa, se não for explicada pelo uso da medicação neuroléptica, deve ser determinada (por exemplo, pela exclusão de um tumor pituitário) (Marder *et al.*, 2004). Quando a hiperprolactinemia induzida pelo antipsicótico estiver associada às disfunções menstrual e sexual, deve-se considerar uma mudança na medicação para um agente poupador de prolactina. Se os sintomas e sinais desaparecerem e o nível de prolactina diminuir, uma intervenção endócrina pode ser evitada. O tratamento de escolha é a mudança de medicação e a administração da bromocriptina. Ginecomastia e priapismo são complicações raras do tratamento antipsicótico.

### EFEITOS COLATERAIS CARDIOVASCULARES

Estratégias de controle para a hipotensão ortostática incluem a diminuição ou o fracionamento das doses do antipsicótico ou a mudança para um antipsicótico sem efeitos antiadrenérgicos. Pacientes que experienciam hipotensão postural grave devem ter cautela ao se levantar rapidamente, e a falta de assistência no caso de queda pode resultar em fratura de quadril e outros acidentes, especialmente em pacientes idosos. A titulação gradual da dose (começando com uma dosagem baixa) e a monitorização dos sinais ortostáticos minimizam o risco de complicações em decorrência da hipotensão ortostática. Medidas de apoio incluem uso de meias antiderrapantes, aumento da quantidade de sal na dieta e aconselhamento aos pacientes que têm hipotensão postural grave para que se levantem lentamente, com cuidado e, se necessário, com a ajuda de outra pessoa. Taquicardia pode ser devida aos efeitos anticolinérgicos, podendo ocorrer mesmo sem a hipotensão, devendo ser controlada com baixas doses de um betabloqueador de ação periférica (como o atenolol) (Miler, 2000).

Todos os antipsicóticos podem causar, de forma dose-dependente, efeitos colaterais cardíacos com taxas bastante variáveis. Nos APGs, isso se aplica predominantemente aos agentes neurolépticos tricíclicos dos tipos fenotiazina (como a clorpromazina, a prometazina, a perazina e, principalmente, a tioridazina) e pimozida. Entre os ASGs, o sertindol e a ziprasidona podem aumentar o intervalo de QT de modo significativo. O intervalo de QTc prolongado (definido a partir um intervalo de QTc > 500 ms) está associado ao risco aumentado de *torsade de pointes* e de evolução para fibrilação ventricular. Se isso ocorrer durante o curso do tratamento neuroléptico, a medicação deve ser descontinuada e alterada

para um antipsicótico com risco menor de interferir na condução cardíaca (Marder *et al.*, 2004). Relatos de caso indicam que o uso da clozapina está associado a risco de miocardite entre 1:500 e 1:10.000 entre os pacientes tratados. Se o diagnóstico for provável, a clozapina deve ser interrompida imediatamente e o paciente deve ser encaminhado a um especialista em medicina interna (Marder *et al.*, 2004).

### EFEITOS COLATERAIS HEMATOLÓGICOS

A agranulocitose é o efeito colateral mais grave da clozapina e de outros APGs (como o clorprotixeno). Em raras ocasiões, entretanto, essa complicação também pode ocorrer em associação a outras medicações antipsicóticas. Durante o tratamento com clozapina, se a contagem de leucócitos for < 2.000/mm<sup>3</sup> ou se a contagem absoluta de neutrófilos for < 1.000/mm<sup>3</sup>, caracteriza-se a agranulocitose iminente ou manifesta. O médico deve, então, interromper imediatamente o tratamento com a clozapina e verificar, mais de uma vez por dia, as contagens de glóbulos brancos. Caso a granulopoiese se mostre deficiente, deve-se monitorar os sinais de infecção, considerar uma aspiração da medula óssea e isolar o paciente como medida de precaução. Uma contagem de leucócitos entre 2.000 e 3.000/mm<sup>3</sup> ou de granulócitos entre 1.000 e 1.500/mm<sup>3</sup> representa um alto risco de agranulocitose. Portanto, o médico deve interromper o tratamento com a clozapina imediatamente, verificar o leucograma e as contagens diferenciais diariamente e monitorar os sinais de infecção. Se as contagens de leucócitos subsequentes estiverem entre 3.000 e 3.500/mm<sup>3</sup> e a de granulócitos, > 1.500/mm<sup>3</sup>, as novas contagens deverão ser refeitas 2 vezes por semana até que os leucócitos totais se mantenham > 3.500/mm<sup>3</sup>.

### OUTROS

A sialorréia e a hipersialia ocorrem com relativa frequência em pacientes tratados com clozapina. Isso se deve à diminuição da depuração da saliva em função do prejuízo dos mecanismos de deglutição, mas possivelmente também pelo antagonismo a receptores muscarínicos M4 e à ação agonista de receptores alfa-adrenérgicos (Rabinowitz *et al.*, 1996). Opções terapêuticas para a sialorréia incluem a aplicação de 25 a 50 mg/dia da pirenzepina e, se possível, redução da dose de clozapina.

Efeitos alérgicos e dermatológicos, incluindo fotosensibilidade, ocorrem com pouca frequência e são mais comuns com derivados de fenotiazina de baixa potência. Os pacientes devem ser orientados a evitar exposição excessiva à luz do sol e também a usar protetores solares (APA, 2004).

Efeitos hepáticos (como a elevação de enzimas hepáticas) podem ser desencadeados por algumas das medicações antipsicóticas, apesar de essas situações geralmente se caracterizarem como assintomáticas. Hepatotxicidade direta ou icterícia colestática ocorre somente em raras ocasiões, associando-se principalmente a fenotiazinas de baixa potência (APA, 2004). Em

estudos com a olanzapina, foram relatadas elevações sutis nas enzimas hepáticas.

Os efeitos oftalmológicos decorrentes do acúmulo de pigmentos no cristalino e na córnea, as retinopatias, o edema de córnea, os transtornos da acomodação visual e o glaucoma também foram descritos como efeitos colaterais da medicação antipsicótica. Para prevenir retinopatias pigmentares, opacidades corneanas e cataratas, os pacientes tratados com tioridazina e clorpromazina devem ser submetidos a exames oftalmológicos periodicamente (aproximadamente a cada 2 anos para os pacientes com tratamento contínuo por mais de 10 anos). Recomenda-se a dose máxima de 800 mg/dia de tioridazina (APA, 2004). Como as cataratas foram observadas em cães de caça (da raça *beagle*) que receberam quetiapina, os psiquiatras devem questionar a qualidade da visão a distância e a ocorrência de visão borrada, devendo também encaminhar o paciente para uma avaliação oftalmológica a cada 1 ou 2 anos (Marder *et al.*, 2004).

Problemas do trato urinário (como retenção e incontinência urinária) podem ser provocados especialmente por medicações antipsicóticas com componentes anticolinérgicos (como as fenotiazinas e também aqueles com efeitos colinérgicos). Retenção urinária aguda pode ser tratada com o carbacol em baixa dose.

Boca seca, olhos secos e constipação podem ser resultados da estimulação adrenérgica e anticolinérgica, freqüentemente descritas durante o tratamento com APGs. Os pacientes devem ser aconselhados a consumir chicletes ou balas sem açúcar para atenuar o desconforto da sensação de boca seca. Para tratar a constipação, os pacientes devem ser aconselhados a ingerir mais líquidos, e, em alguns casos, a administração da lactulose pode ser útil. Geralmente, os pacientes sofrem dos efeitos colaterais autonômicos descritos quando o tratamento antipsicótico é introduzido ou as doses são aumentadas.

#### INTERVENÇÕES PSICOTERÁPICAS E PSICOSSOCIAIS NO CONTEXTO DO TRATAMENTO DE LONGO PRAZO

A estratégia-alvo do tratamento da esquizofrenia no longo prazo deve ser uma combinação entre o tratamento antipsicótico de manutenção e intervenções psicossociais, de modo que o índice de recaída seja ainda mais reduzido e o curso da doença possa ser melhorado ainda mais (NICE, 2002; APA, 2004).

Como mencionado anteriormente, as presentes diretrizes têm como foco o tratamento biológico (somático) da esquizofrenia. Portanto, as abordagens psicoterapêuticas e psicossociais, aliadas à farmacoterapia, e seu valor no tratamento de longo prazo, serão resumidas brevemente. Nenhuma avaliação sistemática sobre sua eficácia foi conduzida, e as recomendações baseadas em evidências são restritas aos tópicos principais relacionados às diretrizes, às metanálises e às revisões sistemáticas. As intervenções em relação às atitudes especiais dos sistemas de cuidado com a saúde não estão incluídas, pois essas opções podem diferir fortemente entre as várias culturas e países, o que dificultaria seu resumo em diretrizes internacionais.

Principalmente após a estabilização, na fase de remissão e na fase estável, as abordagens psicoterapêuticas e psicossociais podem revelar grandes benefícios no tratamento da esquizofrenia.

#### Psicoterapia

Diversas abordagens psicológicas têm sido introduzidas no tratamento de longo prazo. Os objetivos dos métodos do tratamento psicológico nos transtornos esquizofrênicos são: melhorar a maneira como se lida com o estresse, aliviar a influência adversa de fatores estressantes, melhorar a qualidade de vida, reduzir os sintomas da doença e promover melhora nas habilidades de comunicação do paciente e sua habilidade de lidar com a doença. A psicoterapia tem de considerar os fatores biológicos envolvidos na esquizofrenia e deve estar focada na capacitação do paciente para lidar com a doença e com suas conseqüências (aceitação da recaída, autocuidado e enfrentamento dos problemas). Principalmente nos programas de tratamento com maior duração (mais de 3 meses ou mais de 10 sessões de tratamento num período de 6 meses), a terapia cognitivo-comportamental demonstrou ser capaz de reduzir os índices de recaída e os sintomas psicóticos, além de proporcionar melhora do estado mental (Nível A) (NICE, 2002). Há evidências de que a TCC possa reduzir os sintomas nos pacientes esquizofrênicos com pelo menos 1 ano de seguimento. A TCC pode também melhorar a introspecção e a aderência ao tratamento medicamentoso, exercendo um efeito positivo no funcionamento social (NICE, 2002).

Para a modificação de padrões cognitivos, concentrando-se na melhora de um déficit cognitivo em particular, há apenas evidências limitadas sobre a melhora da memória visual, da memória verbal e do raciocínio não-verbal. Num estudo controlado e randomizado, com duração de 2 anos, a estimulação cognitiva mostrou superioridade em relação aos domínios neurocognitivos, à cognição social e ao ajuste social quando comparada à terapia de apoio (Hogarty *et al.*, 2004). Todavia, em razão da evidência restrita sobre a eficácia desse tipo de abordagem, ela não pode ser recomendada para o tratamento de rotina dos pacientes com esquizofrenia (NICE, 2002).

Há controvérsias sobre a eficácia das abordagens psicoeducativas. Enquanto uma revisão sistemática metanálítica encontrou apenas uma evidência limitada de que a psicoeducação, comparada aos cuidados básicos, é capaz de melhorar o estado mental e a aderência ao tratamento no seguimento, sem efeito sobre o índice de recaídas (NICE, 2002), outra metanálise (Pekala e Merinder, 2004) demonstrou diminuição significativa na recaída ou nas taxas de readmissão. Assim, supõe-se que a psicoeducação tenha um efeito positivo no bem-estar do indivíduo. Portanto, em muitas diretrizes, as abordagens psicoeducacionais são recomendadas e consideradas úteis, devendo fazer parte do programa de tratamento dos pacientes com esquizofrenia e doenças

relacionadas (Pekkala e Merinder, 2004). A psicoeducação deve informar os pacientes e seus familiares sobre a doença e seu tratamento, promovendo a compreensão da doença, encorajando-os a assumir a responsabilidade de lidar com ela e apoiando-os no controle desta (Bäumel e Pitschel-Walz, 2003).

Em razão da disponibilidade limitada de outras intervenções psicológicas de eficácia comprovada e em função da preferência de muitos pacientes, a maioria das diretrizes recomenda a psicoterapia de apoio e o aconselhamento para os pacientes com esquizofrenia (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004). A aceitação e a escuta enfática contribuem para o fortalecimento da aliança terapêutica (NICE, 2002). As famílias devem estar envolvidas e comprometidas ao máximo num processo colaborativo de tratamento. Estudos mostram que membros da família que têm pouco conhecimento sobre as manifestações comportamentais da esquizofrenia podem ser demasiado críticos ou proteger exageradamente os pacientes, comportamentos que podem aumentar a probabilidade de recaída (Brown *et al.*, 1972; Bebbington e Kuipers, 1994).

Na maioria das diretrizes, a terapia psicodinâmica não é recomendada para pacientes esquizofrênicos pela falta de estudos controlados e randomizados, e sua indicação é observada apenas nos pacientes estáveis pelo perigo potencial de exacerbar a psicose (DGPPN, 1998; Lehman e Steinwachs, 1998; NICE, 2002). As terapias psicodinâmicas devem consistir em intervenções de apoio, devendo então proporcionar benefícios individuais (Gottdiener e Haslam, 2002).

Diversos estudos clínicos e algumas revisões têm apoiado a eficácia do treinamento das habilidades sociais (APA, 2004), embora uma revisão metanalítica sistemática tenha identificado apenas evidências insuficientes sobre a capacidade do treinamento das habilidades sociais, comparado a todas as outras intervenções (incluindo o atendimento-padrão), de reduzir os índices de readmissão ou melhorar a qualidade de vida (NICE, 2002).

### Intervenções psicossociais

As intervenções familiares são uma opção adjuvante ao tratamento medicamentoso, tendo demonstrado diminuição dos níveis de estresse na família e também da taxa de recaída (Nível A) (Pharaoah *et al.*, 2004). Além disso, as intervenções familiares estimularam a aceitação dos pacientes quanto ao uso da medicação, podendo atenuar o retraimento social e os níveis de emoção expressos na família. A maioria das diretrizes recomenda as intervenções familiares no tratamento da esquizofrenia (NICE, 2002; APA, 2004).

O tratamento comunitário assertivo, incluindo o controle do caso e as intervenções ativas do tratamento, realizado em equipe por meio de uma abordagem altamente integrada proporciona índices de recaída reduzidos e melhora no funcionamento social (NICE, 2002).

Em geral, a reabilitação psiquiátrica visa otimizar a recuperação dos indivíduos com esquizofrenia por meio do uso de todos os subsídios oferecidos pelas intervenções psicossociais, fortalecendo os recursos disponíveis na comunidade, tornando-se uma abordagem colaborativa com os pacientes e com seus cuidadores naturais e enfatizando o funcionamento da doença, e não os sintomas. Existe uma tentativa de melhorar e otimizar a performance nos papéis social, vocacional, educacional e familiar para que os indivíduos com esquizofrenia possam atingir um grau superior de qualidade de vida e de produtividade. A reabilitação vocacional pode incluir: o “treinamento assistido” para aqueles pacientes que não estão prontos para um emprego competitivo, podendo exercer uma jornada de trabalho mais curta; o “suporte ao trabalho”, que pode incluir também programas de apoio, como aqueles que oferecem suporte vocacional contínuo; o “emprego de transição”, com base na filosofia de auto-ajuda e autofortalecimento (APA, 1997 e 2004).

Grupos de auto-ajuda dão subsídios aos pacientes e a seus familiares para que estes desempenhem um papel ativo no processo do tratamento. Seus objetivos incluem: aumentar a influência dos pacientes no planejamento e na implementação do tratamento, torná-los menos dependentes dos profissionais, diminuir o estigma que associa a esquizofrenia à doença mental e desenvolver um trabalho para alcançar a ajuda necessária ao tratamento e à pesquisa da doença mental (APA, 1997; DGPPN, 1998).

### Recomendações

Em suma, o tratamento de longo prazo de pacientes com esquizofrenia precisa oferecer um pacote razoável de opções de tratamento, incluindo as terapias farmacológica, psicoterapêutica e psicossocial. Componentes adicionais de cuidado (como o cuidado integrado) podem contribuir para melhores resultados, para o funcionamento social reduzido e para a melhora da qualidade de vida. Aliadas ao tratamento antipsicótico, a psicoeducação, a intervenção familiar e a terapia cognitivo-comportamental podem representar as melhores abordagens para minimizar os sintomas psicóticos, melhorar o funcionamento social, a qualidade de vida e o bem-estar do indivíduo.

### Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a Jacqueline Klesing, do Departamento de Psiquiatria da Ludwig-Maximilians-University, de Munique, Alemanha, pelo grande auxílio e pelo apoio editorial na elaboração destas diretrizes. A primeira versão das diretrizes foi enviada para os presidentes de várias sociedades nacionais de psiquiatria biológica, todos membros da WFSBP. Agradecemos também aos presidentes que nos enviaram seus comentários sobre as diretrizes.

## Referências

- ADAMS, C.E.; FENTON, M.K.; QURAISHI, S.; DAVID, A.S. - Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 179: 290-299, 2001.
- ADDINGTON, D.; ADDINGTON, J.; PATTEN, S.; REMINGTON, G.; MOAMAI, J.; LABELLE, A. *et al.* - Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 22: 20-25, 2002.
- ALTAMURA, A.C.; CURRY, S.H.; MONTGOMERY, S.; WILES, D.H. - Early unwanted effects of fluphenazine esters related to plasma fluphenazine concentrations in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* (Berlin) 87 (1): 30-33, 1985.
- ALTAMURA, A.C.; COLACURCIO, F.; MAURI, M.C.; MORO, A.R.; DE NOVELLIS, F. - Haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: A follow-up study of 12 months with plasma levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 14: 25-35, 1990.
- ALTAMURA, A.C.; SASSELLA, F.; SANTINI, A.; MONTRESOR, C.; FUMAGALLI, S.; MUNDO, E. - Intramuscular preparations of antipsychotics (uses and relevance in clinical practice). *Drugs* 63 (5): 493-512, 2003.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154 (suppl. 4): 1-63, 1997.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - *The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. American Psychiatric Association, Washington DC, 2001.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2.ed. *Am J Psychiatry* 161 (suppl. 2): 1-114, 2004.
- ANANTH, J.; DJENDEREDJIAN, A.; BESHAY, M.; KAMAL, M.; KODJIAN, A.; BARRIGA, C. - Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia. *Curr Ther Res* 42: 111-114, 1987.
- ANANTH, J.; VENKATESH, R.; BURGOYNE, K.; GADASALLI, R.; BINFORD, R.; GUNATILAKE, S. - Atypical antipsychotic induced weight gain: pathophysiology and management. *Ann Clin Psychiatry* 16 (2): 75-85, 2004.
- ANGHELESCU, I.; KLAWE, C.; BENKERT, O. - Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 20(6):716/717, 2000.
- AQUILA, R.; EMANUEL, M. - Interventions for weight gain in adults treated with novel antipsychotics. *Primary Care Companion J Clin Pract* 2: 20-23, 2000.
- ARANGO, C.; KIRKPATRICK, B.; BUCHANAN, R.W. - Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *J Nerv Ment Dis* 188: 50-53, 2000.
- ARATO, M.; O'CONNOR, R.; MELTZER, H.Y. - A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: The Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 207-215, 2002.
- ARVANITIS, L.A.; MILLER, B.G. (The Seroquel Trial 13 Study Group). - Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 42: 233-246, 1997.
- ATMACA, M.; KULOGLU, M.; TEZCAN, E.; USTUNDAG, B. - Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 18 (6): 457-461, 2003.
- ATMACA, M.; KULOGLU, M.; TEZCAN, E.; USTUNDAG, B.; KILIC, N. - Nizatidine for the treatment of patients with quetiapine-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 19 (1): 37-40, 2004.
- AWAD, A.G.; VORUGANTI, L.N.P. - Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 18 (13): 877-893, 2004.
- BALL, M.P.; COONS, V.B.; BUCHANAN, R.W. - A program for treating olanzapine-related weight gain. *Psychiatr Serv* 52 (7): 967-969, 2001.
- BAPTISTA, T.; HERNANDEZ, L.; PRIETO, L.A.; BOYERO, E.C.; DE MENDOZA, S. - Metformin in obesity associated with antipsychotic drug administration: A pilot study. *J Clin Psychiatry* 62 (8): 653-655, 2001.
- BARNAS, C.; STUPPACK, C.H.; MILLER, C.; HARING, C.; SPERNER-UNTERWEGER, B.; FLEISCH-HACKER, W.W. - Zotepine in the treatment of schizophrenic patients with prevalently negative symptoms. A double-blind trial vs. haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 7: 23-27, 1992.
- BÄUML, J.; PRITSCHEL-WALZ, G. - *Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen. Konsensuspapier der Arbeitsgruppe 'Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen'*. Schattauer, Stuttgart, 2003.
- BEBBINGTON, P.; KUIPERS, L. - The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: An aggregate analysis. *Psychol Med* 24: 707-718, 1994.
- BERK, M.; ICHIM, C.; BROOK, S. - Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 16 (2): 87-92, 2001.
- BILDER RM, GOLDMAN RS, VOLAVKA J, CZOBOR P, HOPTMAN M, SHEITMAN B *et al.* - Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159: 1018-1028, 2002.
- BIRT, J. - Management of weight gain associated with antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 15 (1): 49-58, 2003.
- BOROVICKA, M.C.; FULLER, M.A.; KONICKI, P.E.; WHITE, J.C.; STEELE, V.M.; JASKIW, G.E. - Phenylpropranolamine appears not to promote weight loss in patients with schizophrenia who have gained weight during clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 63 (4): 345-348, 2002.
- BRADFORD, D.W.; PERKINS, D.O.; LIEBERMAN, J.A. - Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses. *Drugs* 63 (21): 2265-2283, 2003.
- BREIER, A.; BUCHANAN, R.W.; KIRKPATRICK, B.; DAVIS, O.R.; IRISH, D.; SUMMERFELT, A. *et al.* - Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151: 20-26, 1994.
- BROWN, G.W.; BIRLEY, J.L.; WING, J.K. - Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: A replication. *Br J Psychiatry* 121: 241-258, 1972.
- BUCHANAN, R.W.; KIRKPATRICK, B.; BRYANT, N.; BALL, P.; BREIER, A. - Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153: 1625-1627, 1996.
- BUCKLEY, P.F. - Maintenance treatment for schizophrenia with quetiapine. *Hum Psychopharmacol* 19: 121-124, 2004.
- BUSHE, C.; HOLT, R. - Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 184 (suppl. 47): S67-71, 2004.
- BUSTILLO, J.R.; LAURIELLO, J.; PARKER, K.; HAMMOND, R.; ROWLAND, L.; BOGENSCHUTZ, M. *et al.* - Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients. *Neuropsychopharmacology* 28 (3): 527-529, 2003.
- CARMAN, J.; PEUSKENS, J.; VANGENEUGDEN, A. - Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A metaanalysis. *Int Clin Psychopharmacol* 10 (4): 207-213, 1995.
- CAROFF, S.N.; MANN, S.C.; CAMPBELL, E.C. - Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 30: 314-321, 2000.
- CARPENTER, W.T. JR.; HEINRICH, D.W.; ALPHS, L.D. - Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 11: 440-452, 1985.
- CARPENTER, W.T. JR.; BUCHANAN, R.W.; KIRKPATRICK, B.; BREIER, A.F. - Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156 (2): 299-303, 1999.
- CARRIERE, P.; BONHOMME, D.; LEMPERIERE, T. - Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: Results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry* 15 (5): 321-329, 2000.
- CASEY, D.E.; CARSON, W.H.; SAHA, A.R.; LIEBESKIND, A.; ALI, M.W.; JODY, D. *et al.*; Aripiprazole Study Group. - Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology* (Berlin) 166 (4): 391-399, 2003.
- CASSENS, G.; INGLIS, A.K.; APPELBAUM, P.S.; GUTHEIL, T.G. - Neuroleptic effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 16: 477-499, 1990.
- CAVAZZONI, P.; TANAKA, Y.; ROYCHOWDHURY, S.M.; BREIER, A.; ALLISON, D.B. - Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 13 (2): 81-85, 2003.
- CENTORRINO, F.; WURTZMAN, J.J.; DUCA, K.K.; KELLEHER, J.P.; FELLMAN, V.H.; BERRY, J.M. *et al.* - *Comprehensive weight loss program for overweight subjects treated with atypical antipsychotics*. Pôster. 155th APA Annual Meeting, 18 a 23 de maio, Philadelphia, 2002.

- 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* 158: 518-526, 2001.
- CHEER, S.M.; WAGSTAFF, A.J. - Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 18 (3): 173-199, 2004.
- COHEN, E.; BERNARDO, M.; MASANA, J.; ARRUFAT, F.J.; NAVARRO, V.; BOGET, T. *et al.* - Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: A pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 (1): 129-130, 1999.
- COLONNA, L.; SALEEM, P.; DONDEY-NOUVEL, L.; REIN, W.; AMISULPRIDE STUDY GROUP. - Long-term safety and efficacy of amisulpride in sub-chronic or chronic schizophrenia. *Int J Clin Psychopharmacol* 15 (1): 13-22, 2000.
- CONLEY, R.R.; MAHMOUD, R. - A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 158: 765-774, 2001.
- COOKSON, I.B. - The effects of a 50% reduction of cis(z)- flupenthixol decanoate in chronic schizophrenic patients maintained on a high dose regime. *Int Clin Psychopharmacol* 2: 141-149, 1987.
- COOPER, S.J.; BUTLER, A.; TWEED, J.; WELCH, C.; RANIWALLA, J. - Zotepine in the prevention of recurrence: A randomised, double-blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berlin) 150: 237-243, 2000.
- CORREA, N.; OPLER, L.A.; KAY, S.R.; BIRMAHER, B. - Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 7 (2): 91-95, 1987.
- CORRELL, C.U.; LEUCHT, S.; KANE, J.M. - Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: A systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 161: 414-425, 2004.
- CROW, T.J.; MACMILLAN, J.F.; JOHNSON, A.L.; JOHNSTONE, E.C. - A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 148: 120-127, 1986.
- CSERNANSKY, J.G.; TACKE, U.; RUSEN, D.; HOLLISTER, L.E. - The effect of benzodiazepines on tardive dyskinesia symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 8: 154-155, 1988.
- CSERNANSKY, J.G.; MAHMOUD, R.; BRENNER, R. - A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *New Engl J Med* 346: 16-22, 2002.
- DANION, J.M.; REIN, W.; FLEUROT, O.; AMISULPRIDE STUDY GROUP. - Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am J Psychiatry* 156: 610-616, 1999.
- DAVID, A.S.; ADAMS, C. - Depot antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia: (1) meta-review; (2) patient and nurse attitudes. *Health Technol Assessments* 5 (34): 1-61, 2001.
- DAVIS, J.M. - Overview: Maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 132: 1237-1245, 1975.
- DAVIS, J.M.; BARTER, J.T.; KANE, J.M. - Antipsychotic drugs. In: Kaplan, H.I.; Sadock, B.J. (eds.). *Comprehensive textbook of psychiatry*. 5.ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 1591-1626, 1989.
- DAVIS, J.M.; JANICAK, P.G.; SAKKAS, P.; GILMOR, C.; WANG, Z. - Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther* 7: 111-120, 1991.
- DAVIS, J.M.; KANE, J.M.; MARDER, S.R.; BRAUZER, B.; GIERL, B.; SCHOOLER, N.; CASEY, D.E.; HASSAN, M. - Dose response of prophylactic antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 54 (Suppl): 24-30, 1993.
- DAVIS, J.M.; CHEN, N.; GLICK, I.D. - A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 60: 553-564, 2003.
- DEBERDT, W.; WINOKUR, A.; CAVAZZONI, P.A.; TRZASKOMA, Q.N.; CARLSON, C.D.; BYMASTER, F.P. *et al.* - Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 15 (1): 13-21, 2005.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE, PSYCHOTHERAPIE UND NERVENHEILKUNDE (DGPPN) - *Praxisleitlinien in der Psychiatrie und Psychotherapie*. Band 1, Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff, Darmstadt, 1998.
- DIXON, L.B.; LEHMAN, A.F.; LEVINE, J. - Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull* 21 (4): 567-577, 1995.
- DOSSENBACH, M.R.; FOLNEGOVIC-SMALC, V.; HOTUJAC, L.; UGLEŠIĆ, B.; TOLLEFSON, G.D.; GRUNDY, S.L. *et al.*; Olanzapine HGCH Study Group. - Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in the long-term treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 311-318, 2004.
- DOSSENBACH, M.; ARANGO-DAVILA, C.; SILVA IBARRA, H.; LANDA, E.; AGUILAR, J.; CARO, O. *et al.* - Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month followup of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry* 66 (8): 1021-1030, 2005.
- DUFRESNE, R.L.; VALENTINO, D.; KASS, D.J. - Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 29: 249-255, 1993.
- DURSUN, S.M.; DEVARAJAN, S. - Clozapine weight gain, plus topiramate weight loss. *Can J Psychiatry* 45 (2): 198, 2000.
- ESSOCK, S.M.; HARGREAVES, W.A.; DOHM, F.A.; GOETHE, J.; CARVER, L.; HIPSHMAN, L. - Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull* 22: 15-25, 1996a.
- ESSOCK, S.M.; HARGREAVES, W.A.; COVELL, N.H.; GOETHE, J. - Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 32: 683-697, 1996b.
- FALKAI, P.; WOBROCK, T.; LIEBERMAN, J.; GLENTHOJ, B.; GATTAZ, W.F.; MÖLLER, H.J.; WFSBP TASK FORCE ON TREATMENT GUIDELINES FOR SCHIZOPHRENIA. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 6: 132-191, 2005.
- FLEISCHHACKER, W.W.; ROTH, S.D.; KANE, J.M. - The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 10: 12-21, 1990.
- FLEISCHHACKER, W.W.; EERDEKENS, M.; KARCHER, K.; REMINGTON, G.; LLORCA, P.M.; CHRZANOWSKI, W. *et al.* - Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: A 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 64 (10): 1250-1257, 2003.
- FLORIS, M.; LEJEUNE, J.; DEBERDT, W. - Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 11 (2): 181-182, 2001.
- FRANZ, M.; LIS, S.; PLUDDMANN, K.; GALLHOFER, B. - Conventional versus atypical neuroleptics: Subjective quality of life in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 170: 422-425, 1997.
- GAEBEL, W.; JÄNNER, M.; FROMMANN, N.; PIETZCKER, A.; KÖPCKE, W.; LINDEN, M. *et al.* - First vs. multiple episode schizophrenia: Two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res* 53: 145-159, 2002.
- GAEBEL, W.; MÖLLER, H.J.; BUCHKREMER, G.; OHMANN, C.; RIESBECK, M.; WOLVER, W. *et al.* - Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia / Study design and preliminary results of an ongoing RCT within the German Research Network on Schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254 (2): 129-140, 2004.
- GEDDES, J.; FREEMANTLE, N.; HARRISON, P.; BEBBINGTON, P. - Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J* 321 (7273): 1371-1376, 2000.
- GERLACH, J.; RYE, T.; KRISTJANSEN, P. - Effect of baclofen on tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* (Berlin) 56: 145-151, 1978.
- GILBERT, P.L.; HARRIS, M.J.; McADAMS, L.A.; JESTE, D.V. - Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 52: 173-188, 1995.
- GOFF, D.C.; MIDHA, K.K.; SARID-SEGAL, O.; HUBBARD, J.W.; AMICO, E. - A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berlin) 117: 417-423, 1995.
- GOTTDIENER, W.H.; HASLAM, N. - The benefits of individual psychotherapy for people diagnosed with schizophrenia: A meta-analytic review. *Eth Hum Sci Serv* 4: 163-187, 2002.
- GOTTDIENER, W.H.; HASLAM, N. - A critique of the methods and conclusions in the patient outcome research team (PORT) report on psychological treatments for schizophrenia. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry* 31 (1): 191-208, 2003.
- GREEN, M.F. - What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153: 321-330, 1996.
- GREEN, M.F.; MARDER, S.R.; GLYNN, S.M.; MCGURK, S.R.; WIRSHING, W.C.; WIRSHING, D.A. *et al.* - The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 51: 972-978, 2002.
- GREGORAKOS, L.; THOMAIDES, T.; STRATOULI, S.; SAKAYANNI, E. - The use of clonidine in the autonomic overactivity in neuroleptic malignant syndrome. *Clin Auton Res* 10: 193-196, 2000.

- GROWE, G.A.; CRAYTON, J.W.; KLASS, D.B.; EVANS, H.; STRIZICH, M. - Lithium in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 136: 454-455, 1979.
- GUPTA, S.; MASAND, P.S.; VIRK, S.; SCHWARTZ, T.; HAMEED, A.; FRANK, B.L. *et al.* - Weight decline in patients switching from olanzapine to quetiapine. *Schizophr Res* 70: 57-62, 2004.
- GUREJE, O.; MILES, W.; KEKS, N.; GRAINGER, D.; LAMBERT, T.; McGRATH, J. *et al.* - Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: A randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophr Res* 61 (2/3): 303-314, 2003.
- HAJAK, G.; MARIENHAGEN, J.; LANGGUTH, B.; WERNER, S.; BINDER, H.; EICHHAMMER, P. - High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: A combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 34 (7): 1157-1163, 2004.
- HAMILTON, S.H.; REVICKI, D.A.; GENDUSO, L.A.; BEASLEY, C.M. Jr. - Olanzapine versus placebo and haloperidol: Quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacology* 18: 41-49, 1998.
- HAMILTON, S.H.; REVICKI, D.A.; EDGELL, E.T.; GENDUSO, L.A.; TOLLEFSON, G. - Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics* 15 (5): 469-480, 1999.
- HAMILTON, S.H.; EDGELL, E.T.; REVICKI, D.A.; BREIER, A. - Functional outcomes in schizophrenia: A comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 245-255, 2000.
- HARRISON, T.S.; GOA, K.L. - Long-acting risperidone. A review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 18 (2): 113-132, 2004.
- HARVEY, P.D.; KEEFE, R.S. - Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 158 (2): 176-184, 2001.
- HARVEY, P.D.; SIU, C.O.; ROMANO, S. - Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology* (Berlin) 172 (3): 324-332, 2004.
- HEIMBERG, C.; GALLACHER, F.; GUR, R.C.; GUR, R.E. - Diet and gender moderate clozapine-related weight gain. *Hum Psychopharmacol* 10: 367-371, 1995.
- HERTLING, I.; PHILIPP, M.; DVORAK, A.; GLASER, T.; MAST, O.; BENEKE, M. *et al.* - Flupenthixol versus risperidone: Subjective quality of life as an important factor for compliance in chronic schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 47 (1): 37-46, 2003.
- HIRSCH, S.R.; KISSLING, W.; BAUML, J.; POWER, A.; O'CONNOR, R. - A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 63: 516-523, 2002.
- HOFFMANN, R.E.; BOUTROS, N.N.; HU, S.; BERMAN, R.M.; KRISTAL, J.H.; CHARNEY, D.S. - Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 355 (9209): 1073-1075, 2000.
- HOFFMAN, R.E.; HAWKINS, K.A.; GUEORGIEVA, R.; BOUTROS, N.N.; RACHID, F.; CARROLL, K. *et al.* - Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 60 (1): 49-56, 2003.
- HOGARTY, G.E.; McEVoy, J.P.; MUNETZ, M.; DiBARRY, A.L.; BARTONE, P.; CATHER, R. *et al.* - Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia. Results of a two-year controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 45: 797-805, 1988.
- HOGARTY, G.E.; FLESHER, S.; ULRICH, R.; CARTER, M.; GREENWALD, D.; POGUE-GEILE, M. *et al.* - Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: Effects of a 2-year randomized trial on cognition and behaviour. *Arch Gen Psychiatry* 61 (9): 866-876, 2004.
- HOLI, M.M.; ERONEN, M.; TOIVONEN, K.; TOIVONEN, P.; MARTTUNEN, M.; NAUKKARINEN, H. - Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 30 (2): 429-434, 2004.
- HUBER, T.J.; SCHNEIDER, U.; ROLLNIK, J.D. - Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *J Psychiatry Res* 120 (1): 103-105, 2003.
- HUO, Z.U.; RIS-GBR-32 INVESTIGATORS. - A trial of low doses of risperidone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24 (2): 220-224, 2004.
- JOY, C.B.; ADAMS, C.E.; LAWRIE, S.M. - Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004.
- KANE, J.M.; RIFKIN, A.; QUITKIN, F.; NAYAK, D.; RAMOS-LORENZI, J. - Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39: 70-73, 1982.
- KANE, J.M.; RIFKIN, A.; WOERNER, M.; REARDON, G.; SARANTOKOS, S.; SCHIEBEL, D. *et al.* - Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. I. Preliminary results for relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 40:893/896, 1983.
- KANE, J.; HONIGFELD, G.; SINGER, J.; MELTZER, H. - Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45: 789-796, 1988.
- KANE, J.M.; MARDER, S.R.; SCHOOLER, N.R.; WIRSHING, W.C.; UMBRIGHT, D.; BAKER, R.W. *et al.* - Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: A 6-month randomized and double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* 58: 965-972, 2001.
- KANE, J.M.; LEUCHT, S.; CARPENTER, D.; DOCHERTY, J.P. (eds.). - The Expert Consensus Guideline Series. Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. *J Clin Psychiatry* 63 (suppl. 12): 1-100, 2003a.
- KANE, J.M.; EERDEKENS, M.; LINDENMAYER, J.P.; KEITH, S.J.; LESEM, M.; KARCHER, K. - Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 160 (6): 1125-1132, 2003b.
- KASPER, S.; LERMAN, M.N.; McQUADE, R.D.; SAHA, A.; CARSON, W.H.; ALI, M. *et al.* - Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 6: 325-337, 2003.
- KASPER, S.; BRECHER, M.; FITTON, L.; JONES, A.M. - Maintenance of long-term efficacy and safety of quetiapine in the open-label treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 19: 281-289, 2004.
- KEEFE, R.S.; SEIDMAN, L.J.; CHRISTENSEN, B.K.; HAMER, R.M.; SHARMA, T.; SITSKOORN, M.M. *et al.* - Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 161 (6): 985-995, 2004.
- KIRLI, S.; CALISKAN, M. - A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia. *Schizophr Res* 33: 103-111, 1998.
- KISSLING, W. (ed.). - *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Springer, Springer, 1991.
- KLEIN, E.; KOLSKY, Y.; PUVEROVSKY, M.; KOREN, D.; CHISTYAKOV, A.; FEINSOD, M. - Right prefrontal slow repetitive magnetic stimulation in schizophrenia: A double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 46: 1451-1454, 1999.
- KUJAWA, M.J.; McQUADE, R.D.; JODY, D.N.; CARSON, W.H.; ABOU-GHARBIA, N.; IWAMOTO, T. *et al.* - Long-term weight effects of aripiprazole vs. olanzapine in a 26-week, double-blind study. Pöster. XXIV<sup>th</sup> Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress, Paris, 20 a 24 junho, 2004.
- KUTCHER, S.; MACKENZIE, S.; MARTON, P.; EHRlich, M. - Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: A double-blind, placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 9: 403-406, 1989.
- LECRUBIER, Y. - Amisulpride: Progress and outcomes. *Curr Med Res Opin* 18 (Suppl. 3): S18-S22, 2002.
- LEE, M.S.; KIM, Y.K.; LEE, S.K.; SUH, K.Y. - A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 18: 399-403, 1998.
- LEHMAN, A.F.; STEINWACHS, D.M.; PORT CO-INVESTIGATORS. - Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 24: 1-10, 1998.
- LEUCHT, S.; PITSCHEL-WALZ, G.; ABRAHAM, D.; KISSLING, W. - Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 35: 51-68, 1999.



- LEUCHT, S.; WAHLBECK, K.; HAMANN, J.; KISSLING, W. - New generation antipsychotics versus low/potency conventional antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361 (9369): 1581-1589, 2003a.
- LEUCHT, S.; BARNES, T.R.; KISSLING, W.; ENGEL, R.R.; CORRELL, C.; KANE, J.M. - Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 160: 1209-1222, 2003b.
- LEUCHT, S.; KISSLING, W.; McGRATH, J. - Lithium for schizophrenia revisited: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 65: 177-186, 2004.
- LIEBERMAN, J.A.; STROUP, T.S.; McEVoy, J.P.; SWARTZ, M.S.; ROSENHECK, R.A.; PERKINS, D.O. et al.; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. - Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med* 353 (12): 1209-1223, 2005.
- LIMA, A.R.; WEISER, K.V.S.; BACALITCHUK, J.; BARNES, T.R.E. - Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004.
- LINDENMAYER, J.P.; GROCHOWSKI, S.; MABUGAT, L. - Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six-month trial in treatment-refractory schizophrenics. *J Clin Psychopharmacol* 14: 201-204, 1994.
- LITRELL, K.H.; HILLIGOSS, N.M.; KIRSHNER, C.D.; PETTY, R.G.; JOHNSON, C.G. - The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *J Nurs Scholarsh* 35 (3): 237-241, 2003.
- LOPEZ-MATO, A.; ROVNER, J.; ILLA, G.; VIEITEZ, A.; BOULLOSA, O. - Randomized, open label study on the use of ranitidine at different doses for the management of weight gain associated with olanzapine administration. *Vertex* 14 (52): 85-96, 2003.
- LU, M.L.; LANE, H.Y.; LIN, S.K.; CHEN, K.P.; CHANG, W.H. - Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 65: 766-771, 2004.
- MAHMOUD, R.; ENGELHART, L.; OLLENDORF, D.; OSTER, G. - The Risperidone Outcomes Study of Effectiveness (ROSE): A model for evaluating treatment strategies in typical psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl. 3): 42-47, 1999.
- MAIER, W.; MÖLLER, H.J. - Metaanalyses / Highest level of empirical evidence? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (no prelo), 2005.
- MARDER, S.R.; MEIBACH, R.C. - Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151: 825-835, 1994.
- MARDER, S.R.; ESSOCK, S.M.; MILLER, A.L.; BUCHANAN, R.W.; DAVIS, J.M.; KANE, J.M. et al. - The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 28 (1): 5-16, 2002.
- MARDER, S.R.; McQUADE, R.D.; STOCK, E.; KAPLITA, S.; MARCUS, R.; SAFFERMAN, A.Z. et al. - Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 61: 123-136, 2003.
- MARDER, S.R.; ESSOCK, S.M.; MILLER, A.L.; BUCHANAN, R.W.; CASEY, D.E.; DAVIS, J.M. et al. - Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161 (8): 1334-1349, 2004.
- McCREADIE, R.G.; WILES, D.; GRANT, S.; CROCKETT, G.T.; MAHMOOD, Z.; LIVINGSTON, M.G. et al. (Scottish Schizophrenia Research Group) - The Scottish first episode schizophrenia study: VII. Two-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 80: 597-602, 1989.
- McGORRY, P.; KILLACKY, E.; ELKINS, K.; LAMBERT, M.; LAMBERT, T. for the RANZCP Clinical Practice Guideline Team for the treatment of schizophrenia - Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia. *Australasian Psychiatry* 11 (2): 136-147, 2003.
- McGRATH, J.J.; SOARES-WEISER, K.V.S. - Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004.
- McINTOSH, A.M.; SEMPLE, D.; TASKER, K.; HARRISON, L.K.; OWENS, D.G.; JOHNSTONE, E.C. et al. - Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 127 (1/2): 9-17, 2004.
- MELAMED, E.; ACHIRON, A.; SHAPIRA, A.; DAVIDOVICZ, S. - Persistent and progressive parkinsonism after discontinuation of chronic neuroleptic therapy: An additional tardive syndrome? *Clin Neuropharmacol* 14: 273-278, 1991.
- MELTZER, H.Y.; BASTANI, B.; KWON, K.Y.; RAMIREZ, L.F.; BURNETT, S.; SHARPE, J. - A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. *Psychopharmacology* (Berlin) 99 (suppl.): S68-72, 1989.
- MENZA, M.; VREELAND, B.; MINSKY, S.; GARA, M.; RADLER, D.R.; SAKOWITZ, M. - Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry* 65 (4): 471-477, 2004.
- MILLER, A.L.; CHILES, J.A.; CHILES, J.K.; CRISMON, M.L.; RUSH, A.J.; SHON, S.P. - The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 60 (10): 649-657, 1999.
- MILLER, D.D. - Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 61 (suppl. 8): 14-17, 2000.
- MISHARA, A.L.; GOLDBERG, T.E. - A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: Opening a closed book. *Biol Psychiatry* 55 (10): 1013-1022, 2004.
- MÖLLER, H.J. - Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: Methodological issues and clinical consequences. *World J Biol Psychiatry* 1: 75-91, 2000.
- MÖLLER, H.J. - Management of the negative symptoms of schizophrenia. New treatment options. *CNS Drugs* 17 (11): 793-823, 2003.
- MÖLLER, H.J. - Novel antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 5: 9-19, 2004a.
- MÖLLER, H.J. - Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 108-116, 2004b.
- MÖLLER, H.J.; RIEDEL, M.; MULLER, N.; FISCHER, W.; KOHNEN, R. - Zotepine versus placebo in the treatment of schizophrenic patients with stable primary negative symptoms: A randomized double-blind multicenter trial. *Pharmacopsychiatry* 37 (6): 270-278, 2004.
- MÖLLER, H.J. - Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: A review of the clinical data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255 (2): 83-93, 2005a.
- MÖLLER, H.J. - Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: Two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255 (3): 190-201, 2005b.
- MÖLLER, H.J. - Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosyndromality in schizophrenic psychoses: Conceptual and treatment issues. *World J Biol Psychiatry* 6: 247-263, 2005c.
- MORRISON, J.A.; COTTINGHAM, E.M.; BARTON, B.A. - Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 159 (4): 655-657, 2002.
- MORTIMER, A.; MARTIN, S.; LOO, H.; PEUSKENS, J.; SOLIANOL STUDY GROUP - A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 19: 63-69, 2004.
- MULLEN, J.; JIBSON, M.D.; SWEITZER, D. - A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: The quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther* 23: 1839-1854, 2001.
- NABER, D.; RIEDEL, M.; KLIMKE, A.; VORBACH, E.U.; LAMBERT, M.; KUHN, K.U. et al. - Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 111 (2): 106-115, 2005.
- NAHAS, Z.; MOLLOY, M.; RISCH, S.C.; GEORGE, M.S. - TMS in schizophrenia. In: George, M.S.; Belmaker, R.H. (eds.). *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. American Psychiatric Press, Washington DC, pp. 237-252, 2000.
- NAIR, N.P.; YASSA, R.; RUIZ-NAVARRO, J.; SCHWARTZ, G. - Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 135 (12): 1562-1563, 1978.
- NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE - *Core Interventions in the Treatment of Schizophrenia*. NICE, London, www.nice.org.uk, 2003.
- NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE - Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Technology Appraisal Guidance No. 43*, London, www.nice.org.uk, 2002.
- NIJLJIMA, K.; ISHIGURO, T. - Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases. *J ECT* 15: 158-163, 1999.

- PAILLIERE-MARTINOT, M.L.; LECRUBIER, Y.; MARTINOT, J.L.; AUBIN, F. - Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry* 152: 130-133, 1995.
- PEKKALA, E.; MERINDER, L. - Psychoeducation for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004.
- PEUSKENS, J.; VAN BAELEN, B.; DE SMEDT, C.; LEMMENS, P. - Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 343-349, 2000.
- PHAROAH, F.M.; RATHBONE, J.; MARI, J.J.; STREINER, D. - Family intervention for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004.
- PICOT, P.; BOYER, P. - Controlled double-blind multi-centre trial of low dose amisulpride versus fluphenazine in the treatment of the negative syndrome of chronic schizophrenia. *Ann Psychiatry* 3 (3 bis): 312-320, 1989.
- PIGOTT, T.A.; CARSON, W.H.; SAHA, A.R.; TORBEYNS, A.F.; STOCK, E.G.; INGENITO, G.G. - Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: A placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 64: 1048-1056, 2003.
- POULET, E.; BRUNELIN, J.; BEDIU, B.; BATION, R.; FORGEARD, L.; DALERY, J. *et al.* - Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57 (2): 188-191, 2005.
- POYUROVSKY, M.; PASHINIAN, A.; GIL-AD, I.; MAAYAN, R.; SCHNEIDMAN, M.; FUCHS, C. *et al.* - Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 159 (6): 1058-1060, 2002.
- POYUROVSKY, M.; ISAACS, I.; FUCHS, C.; SCHNEIDMAN, M.; FARAGIAN, S.; WEIZMAN, R. *et al.* - Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 160 (2): 297-302, 2003.
- POYUROVSKY, M.; TAL, V.; MAAYAN, R.; GIL-AD, I.; FUCHS, C.; WEIZMAN, A. - The effect of famotidine addition on olanzapine-induced weight gain in first-episode schizophrenia patients: A double-blind placebo-controlled pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 14 (4): 332-326, 2004.
- PUUALTE, D.; BOTTAI, T.; HUE, B.; ALRIC, R.; POUGET, R.; BLAYAC, J.P. *et al.* - A double-blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol* 17: 236-242, 1994.
- RABINOWITZ, J.; HORNIK, T.; DAVIDSON, M. - Rapid onset of therapeutic effect of risperidone versus haloperidol in a double-blind randomized trial. *J Clin Psychiatry* 62: 343-346, 2001.
- REVICKI, D.A.; GENDUSO, L.A.; HAMILTON, S.H.; GANOCZY, D.; BEASLEY, C.M. JR. - Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: Quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Qual Life Res* 8: 417-426, 1999.
- RITCHIE, C.W.; CHIU, E.; HARRIGAN, S.; HALL, K.; HASSETT, A.; MACFARLANE, S. *et al.* - The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry* 18 (5): 432-440, 2003.
- ROBINSON, D.G.; WOERNER, M.G.; ALVIR, J.M.; BILDER, R.; GOLDMAN, R.; GEISLER, S. *et al.* - Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 241-247, 1999.
- ROBINSON, D.G.; WOERNER, M.G.; McMENIMAN, M.; MENDELOWITZ, A.; BILDER, R.M. - Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 161: 473-479, 2004.
- ROLLNIK, J.D.; HUBER, T.J.; MOGK, H.; SIGGELKOW, S.; KROPP, S.; DENGLER, R. *et al.* - High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 11 (18): 4013-4015, 2000.
- ROLLNIK, J.D.; SEIFERT, J.; HUBER, T.J.; BECKER, H.; PANNING, B.; SCHNEIDER, U. *et al.* - Repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in a patient with treatment-resistant schizoaffective disorder. *Depress Anxiety* 13 (2): 103-104, 2001.
- ROSENHECK, R.; CRAMER, J.; XU, W.; THOMAS, J.; HENDERSON, W.; FRISMAN, L. *et al.* - A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *New Engl J Med* 337 (12): 809-815, 1997.
- ROSENHECK, R.; CRAMER, J.; XU, W.; GRABOWSKI, J.; DOUYON, R.; THOMAS, J. *et al.* - Multiple outcome assessment in a study of the cost-effectiveness of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Health Serv Res* 33 (5 Pt 1): 1237-1261, 1998.
- ROSENHECK, R.; DUNN, L.; PESZKE, M.; CRAMER, J.; XU, W.; THOMAS, J. *et al.* (Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia) - Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156: 88-93, 1999a.
- ROSENHECK, R.; EVANS, D.; HERZ, L.; CRAMER, J.; XU, W.; THOMAS, J. *et al.* - How long to wait for a response to clozapine: a comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia. *Schizophr Bull* 25: 709-719, 1999b.
- ROSENHECK, R.; PERLUCK, D.; BINGHAM, S.; LIU-MARES, W.; COLLINS, J.; WARREN, S. *et al.*; Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. - Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 290 (20): 2693-2702, 2003.
- ROYAL AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND COLLEGE OF PSYCHIATRISTS (RANZCP) - *Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia*. Draft only, 2003.
- RYAN, M.C.; COLLINS, P.; THAKORE, J.H. - Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 (2): 284-289, 2003.
- SACCETTI, E.; GUARNERI, L.; BRAVI, D. - H(2) antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 48 (2): 167-168, 2000.
- SAKKAS, P.; DAVIS, J.M.; JANICAK, P.G.; WANG, Z.Y. - Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull* 27: 381-384, 1991.
- SALEEM, P.; OLIE, J.P.; LOO, H. - Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: Advantage of amisulpride. *Int Clin Psychopharmacol* 17 (1): 1-8, 2002.
- SALOKANGAS, R.K.; SAARIJARVI, S.; TAIMINEN, T.; KALLIONIEMI, H.; LEHTO, H.; NIEMI, H. *et al.* - Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: A double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 94: 175-180, 1996.
- SARTORIUS, N.; FLEISCHACKER, W.; GJERRIS, A.; KERN, U.; KNAPP, M.; LEONHARD, B.E. *et al.* - The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications/an update. *Curr Opin Psychiatry* 15 (suppl. 1): S1-S5, 2002.
- SCHÖNFELDT-LECUONA, C.; GRON, G.; WALTER, H.; BUCHLER, N.; WUNDERLICH, A.; SPITZER, M. - Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport* 15 (10): 1669-1673, 2004.
- SCHOOLER, N.R. - Reducing dosage in maintenance treatment of schizophrenia. Review and prognosis. *Br J Psychiatry* (suppl.): 58-65, 1993.
- SCHOOLER, N.R.; KEITH, S.J.; SEVERE, J.B.; MATTHEWS, S.M.; BELLACK, A.S.; GLICK, I.D. *et al.* - Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Arch Gen Psychiatry* 54: 453-463, 1997.
- SCHOOLER, N.; RABINOWITZ, J.; DAVIDSON, M.; EMSLEY, R.; HARVEY, P.D.; KOPALA, L. *et al.*; Early Psychosis Global Working Group. - Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: A long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 162 (5): 947-953, 2005.
- SCHUTZ, G.; BERK, M. - Reboxetine add on therapy to haloperidol in the treatment of schizophrenia: A preliminary double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 16 (5): 275-278, 2001.
- SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK - Psychosocial Interventions in the Management of Schizophrenia. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *SIGN Publication Number 30*, 1998.
- SECHTER, D.; PEUSKENS, J.; FLEUROT, O.; REIN, W.; LECRUBIER, Y. - Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: Results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 27: 1071/1081, 2002.
- SHARMA, T. - Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotic in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 174 (suppl. 38): 44-51, 1999.
- SHARPE, J.K.; HILLS, A.P. - Atypical antipsychotic weight gain: a major clinical challenge. *Aust NZ J Psychiatry* 37 (6): 705-709, 2003.

- SHEKELLE, P.G.; WOLF, S.H.; ECCLES, M.; GRIMSHAW, J. - Developing guidelines. *Br Med J* 318: 593-596, 1999.
- SILVER, H.; NASSAR, A. - Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: An add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 31: 698-704, 1992.
- SILVER, H.; SHMUGLIAKOV, N. - Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: Evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 18: 208-211, 1998.
- SILVER, H.; BARASH, I.; AHARON, N.; KAPLAN, A.; POYUROVSKY, M. - Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: A placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 257-261, 2000.
- SILVER, H.; NASSAR, A.; AHARON, N.; KAPLAN, A. - The onset and time course of response of negative symptoms to add-on fluvoxamine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 18: 87-92, 2003.
- SILVER, H. - Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 18: 305-313, 2003.
- SIRIS, S.G.; BERMANZOHN, P.C.; MASON, S.E.; SHUWALL, M.A. - Antidepressant for substance-abusing schizophrenic patients: A minireview. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 15: 1-13, 1991.
- SIRIS, S.G. - Depression in schizophrenia: Perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 157: 1379-1389, 2000.
- SIRIS, S.G.; POLLACK, S.; BERMANZOHN, P.; STRONGER, R. - Adjunctive imipramine for a broader group of post-psychotic depressions in schizophrenia. *Schizophr Res* 44: 187-192, 2000.
- SLETTEN, I.W.; OGNJANOV, V.; MENENDEZ, S.; SUNDLAND, D.; EL-TOUMI, A. - Weight reduction with chlorpheniramine and phenmetrazine in obese psychiatric patients during chlorpromazine therapy. *Curr Ther Res Clin Exp* 9 (11): 570-575, 1967.
- SMALL, J.G.; KELLAMS, J.J.; MILSTEIN, V.; MOORE, J. - A placebocontrolled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 132:1315/1317, 1975.
- SMALL, J.G.; HIRSCH, S.R.; ARVANITIS, L.A.; MILLER, B.G.; LINK, C.G. (Seroquel Study Group) - Quetiapine in patients with schizophrenia: A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 54: 549-557, 1997.
- SOARES-WEISER, K.; RATHBONE, J. - Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004.
- SOARES, K.V.S.; McGRATH, J.J.; DEEKS, J.J. - Gamma-aminobutyric acid agonists for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004.
- SOARES, K.V.S.; McGRATH, J.J. - Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester.
- SPELLER, J.C.; BARNES, T.R.E.; CURSON, D.A.; PANTELIS, C.; ALBERTS, J.L. - One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms: Amisulpride v. haloperidol. *Br J Psychiatry* 171: 564-568, 1997.
- SPINA, E.; DE DOMENICO, P.; RUELLO, C.; LONGOBARDO, N.; GITTO, C.; ANCIONE, M. *et al.* - Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 9 (4): 281-285, 1994.
- SPIVAK, B.; SHABASH, E.; SHEITMAN, B.; WEIZMAN, A.; MESTER, R. - The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: An open, nonrandomized, 6-month study. *J Clin Psychiatry* 64 (7): 755-760, 2003.
- SUPPRIAN, T. - Therapie. In: Assion, H.J.; Volz, H.P. - *Malignes neuroleptisches Syndrom*. Thieme, Stuttgart, New York, pp. 28-34, 2004.
- SUSMAN, V.I. - Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q* 72: 325-336, 2001.
- TAMMENMAA, I.A.; McGRATH, J.J.; SAILAS, E.; SOARES-WEISER, K. - Cholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004.
- TAMMINGA, C.A.; THAKER, G.K.; MORAN, M.; KAKIGI, T.; GAO, X.M. - Clozapine in tardive dyskinesia: Observations from human and animal model studies. *J Clin Psychiatry* 55 (suppl. B): 102-106, 1994.
- THAKER, G.K.; TAMMINGA, C.A.; ALPHS, L.D.; LAFFERMAN, J.; FERRARO, T.N.; HARE, T.A. - Brain gamma-aminobutyric-acid abnormality in tardive dyskinesia: Reduction in cerebrospinal fluid GABA levels and therapeutic response to GABA agonist treatment. *Arch Gen Psychiatry* 44: 522-529, 1987.
- THARYAN, P.; ADAMS, C.E. - Electroconvulsive therapy for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004.
- THORNLEY, B.; RATHBONE, J.; ADAMS, C.E.; AWAD, G. - Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004.
- TOLLEFSON, G.D.; BEASLEY, C.M. JR.; TRAN, P.V.; STREET, J.S.; KRUEGER, J.A.; TAMURA, R.N. *et al.* - Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 154: 457-465, 1997.
- TOLLEFSON, G.D.; SANGER, T.M.; LU, Y.; THIEME, M.E. - Depressive signs and symptoms in schizophrenia: A prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 55: 250-258, 1998.
- TRAN, P.V.; HAMILTON, S.H.; KUNTZ, A.J.; POTVIN, J.H.; ANDERSEN, S.W.; BEASLEY, C. JR.; *et al.* - Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 17 (5): 407-418, 1997.
- TRAN, P.V.; DELLVA, M.A.; TOLLEFSON, G.D.; WENTLY, A.L.; BEASLEY, C.M. - Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry* 172: 499-505, 1998.
- TSAI, G.; YANG, P.; CHUNG, L.C.; LANGE, N.; COYLE, J.T. - d-Serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44: 1081-1089, 1998.
- UMBRIGHT, D.; FLURY, H.; BRIDLER, R. - Cognitive behavior therapy for weight gain. *Am J Psychiatry* 158 (6): 971, 2001.
- VOLAVKA, J.; CZOBOR, P.; SHEITMAN, B.; LINDENMAYER, J.P.; CITROME, L.; McEVoy, J.P. *et al.* - Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159: 255-262, 2002.
- VORUGANTI, L.; CORTESE, L.; OYEWUMI, L.; CERNOVSKY, Z.; ZIRUL, S.; AWAD, A. - Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res* 43 (2/3): 135-145, 2000.
- VORUGANTI, L.; CORTESE, L.; OYEWUMI, L.; KOTTEDEA, V.; CERNOVSKY, Z.; ZIRUL, S. *et al.* - Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: Results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 57 (2/3): 201-208, 2002.
- WAHRENS, J.; GERLACH, J. - Antidepressant drugs in anergic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 61: 438-444, 1980.
- WAHLBECK, K.; CHEINE, M.; ESSALI, A.; ADAMS, C. - Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 156: 990-999, 1999.
- WALBURN, J.; GRAY, R.; GOURNAY, K.; QURAISHI, S.; DAVID, A.S. - Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 179: 300-307, 2001.
- WALKER, P.; SOARES, K.V.S. - Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. John Wiley & Sons, Chichester, 2004.
- WANG, H.C.; HSIEH, Y. - Treatment of neuroleptic malignant syndrome with subcutaneous apomorphine monotherapy. *Mov Disord* 16: 765-767, 2001.
- WEBER, S.R.; DUFRESNE, R.L.; BECKER, R.E.; MASTRATI, P. - Diazepam in tardive dyskinesia. *Drug Intell Clin Pharmacy* 17: 523-527, 1983.
- WEIDEN, P.J.; SIMPSON, G.M.; POTKIN, G.; O'SULLIVAN, R.L. - Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 64: 580-588, 2003a.
- WEIDEN, P.J.; DANIEL, D.G.; SIMPSON, G.; ROMANO, S.J. - Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol* 23 (6): 595-600, 2003b.
- WEIDEN, P.J.; KOZMA, C.; GROGG, A.; LOCKLEAR, J. - Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 55 (8): 886-891, 2004.

- WEISS, E.M.; BILDER, R.M.; FLEISCHACKER, W.W. - The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berlin) 162 (1): 11-17, 2002.
- WERNEKE, U.; TAYLOR, D.; SANDERS, T.A.; WESSELY, S. - Behavioural management of antipsychotic-induced weight gain: A review. *Acta Psychiatr Scand* 108 (4): 252-259, 2003.
- WIRSHING, D.A.; MARSHALL, B.D. JR.; GREEN, M.F.; MINTZ, J.; MARDER, S.R.; WIRSHING, W.C. - Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156: 1374-1379, 1999a.
- WIRSHING, D.A.; WIRSHING, W.C.; KYSAR, L.; BERISFORD, M.A.; GOLDSTEIN, D.; PASHDAG, J. *et al.* - Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 60 (6): 358-363, 1999b.
- WIRSHING, D.A.; BOYD, J.A.; MENG, L.R.; BALLON, J.S.; MARDER, S.R.; WIRSHING, W.C. - The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 63 (10): 856-865, 2002.
- WORKING GROUP FOR THE CANADIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION AND THE CANADIAN ALLIANCE FOR RESEARCH ON SCHIZOPHRENIA - Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia *Can J Psychiatry* 43 (suppl. 2): 25-40S, 1998.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - *WHO guide to mental health in primary care*. WHO, Londres, 2000.
- ZIMMERMANN, U.; KRAUS, T.; HIMMERICH, H.; SCHULD, A.; POLLMACHER, T. - Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 37 (3): 193-220, 2003.