



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1203, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2014.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo.

A Secretária de Atenção à Saúde - Substituta, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem os parâmetros sobre o transtorno esquizoafetivo no Brasil e de diretrizes nacionais para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 5, de 14 de junho de 2012, para um PCDT único de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo e a necessidade de se dispor de protocolos específicos para cada uma destas doenças; e

Considerando a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS e das área de Saúde Mental e Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, disponível no sitio: ww.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Transtorno Esquizoafetivo.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral do transtorno esquizoafetivo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento do transtorno esquizoafetivo.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

APARECIDA LINHARES PIMENTA

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram atualizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, a busca, realizada em 31/07/2014, com os termos “*schizoaffective disorder*” AND “*treatment*”, inicialmente restringindo-se a estudos com humanos, meta-análises, revisões e ensaios clínicos randomizados, identificou 556 estudos. Devido ao grande número de artigos, foi realizada nova busca, limitando-se a meta-análises de estudos com humanos, da qual resultaram 35 artigos. Todos foram revisados, não sendo encontrada nenhuma meta-análise exclusiva sobre tratamento de transtorno esquizoafetivo. Entretanto, a maioria das meta-análises de tratamento da esquizofrenia incluía pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo. Como esse transtorno compartilha sintomas, prognóstico, curso e tratamento com a esquizofrenia, optou-se por nova busca com os termos “*schizophrenia*” [Mesh] AND *treatment*, resultando em 394 artigos. Desses, foram excluídos 263 por não abordarem tratamento medicamentoso da esquizofrenia ou por não terem o delineamento de meta-análise. Com esses limites e exclusões, restaram 131 trabalhos.

Na base de dados Embase, a busca, realizada na mesma data, com a estratégia '*schizoaffective psychosis*'/exp AND '*therapy*'/exp, AND ([*cochrane review*]/lim OR [*systematic review*]/lim OR [*randomized controlled trial*]/lim OR [*meta analysis*]/lim) AND [*humans*]/lim AND [*embase*]/lim AND [2004-2014]/py, identificou 452 artigos. Restringindo-se somente a meta-análises, foram localizados 69 artigos, dos quais 5 foram selecionados.

Na base de dados Cochrane, a busca, realizada em 30/06/2014, com o uso dos mesmos termos *schizophrenia and treatment*, limitando-se a revisões, resultou em 181 artigos, dos quais 39 foram selecionados.

Foram depois acrescentados mais 30 artigos de referência, totalizando nessa etapa 205 referências.

Após a seleção inicial, foi feita nova revisão dos artigos identificados. Considerando a possibilidade de inclusão de pacientes com transtorno esquizoafetivo na metodologia dos mesmos, foram excluídos 41 artigos (3 da Embase e 38 da Pubmed/Medline), restando 164 referências. Foram ainda consultados livros-texto da área, o *International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP)*(1) e o *UpToDate*, versão 19.2 (2,3), totalizando 167 referências.

2 INTRODUÇÃO

O diagnóstico de transtorno esquizoafetivo é difícil e complicado, pois, de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), requer a presença de sintomas de psicose que preencham os critérios de sintomas para esquizofrenia e, adicionalmente, sintomas de humor (mania, depressão ou misto) com gravidade e tempo suficientes para o diagnóstico de transtorno de humor, ambos evoluindo de forma episódica. Essa definição contrasta com a do sistema de classificação descrito no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM*), que o considera contínuo, com sintomas tanto de esquizofrenia quanto de humor proeminentes dentro do mesmo episódio da doença e com predomínio claro de sintomas psicóticos semelhantes aos de esquizofrenia ao longo do curso da doença. Para ambas as classificações, os episódios de humor e psicose não podem preencher os critérios de episódio depressivo ou maníaco nem os de esquizofrenia (4).

Além de ser difícil sua formulação e requerer a exclusão de esquizofrenia e transtorno bipolar, o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo apresenta pouca estabilidade, com mais de metade dos casos migrando para o diagnóstico de esquizofrenia, quando acompanhados ao longo de vários anos. Apesar de incômodo, representa uma realidade clínica, com uma parcela importante de casos na clínica psiquiátrica apresentando simultaneamente alterações relevantes de humor e de psicose que requerem uso combinado de fármacos para esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar para controle dos sintomas (4-7).

Como categoria diagnóstica, segue sendo debatida quanto a ser um subtipo de esquizofrenia ou um subgrupo dentro da grande categoria contínua de doenças psicóticas, como atualmente é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (4). Por tal motivo, a maioria dos estudos que aborda tratamento medicamentoso para esquizofrenia também inclui, em sua amostra, pacientes com transtorno esquizoafetivo, não sendo encontradas meta-análises exclusivas de pacientes com este transtorno. Devido a essa complexidade e à falta de estudos específicos em meta-análises que avaliem a resposta ao tratamento apenas de pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, o presente Protocolo utiliza a literatura médica de esquizofrenia para a avaliação do tratamento de pacientes com transtorno esquizoafetivo por apresentarem respostas clínicas semelhantes (6).

As causas dos transtornos esquizofrênicos são ainda desconhecidas. O modelo de doença de maior aceitação é o da “vulnerabilidade *versus* estresse”, um conceito que propõe que a vulnerabilidade aumenta o risco para o desenvolvimento de sintomas na presença de estressores ambientais e na falha de mecanismos adaptativos para lidar com eles. Os fatores de vulnerabilidade são baseados em um componente biológico que inclui predisposição genética interagindo com fatores complexos físicos, ambientais e psicológicos (8).

Os transtornos esquizofrênicos afetam aproximadamente 0,6% da população (com variação de 0,6%-3%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados); os transtornos esquizoafetivos estimados correspondem à metade dessa prevalência, não havendo evidência de diferença entre os sexos (9). No Brasil, em um estudo de 1992, realizado em três capitais brasileiras, foram encontradas prevalências de 0,3%-2,4% na população para psicose em geral (10). Em São Paulo, em 2002, um estudo encontrou prevalência de 0,8% em 12 meses para psicoses não afetivas (11), sem diferenciar esquizofrenia de transtorno esquizoafetivo. Em relação à carga global das doenças, os transtornos de psicose não afetiva são responsáveis por 1,1% dos AVAIs (anos de vida ajustados para incapacidade) e por 2,8% dos AVIs (anos de vida com incapacidade) afetivas (12,13).

Este Protocolo não classificará os antipsicóticos segundo a tipicidade (típicos e atípicos) ou o período de síntese (primeira e segunda gerações). Essa classificação tornou-se obsoleta e incorreta na medida em que foram surgindo novas evidências de que os antipsicóticos constituem um grupo heterogêneo de fármacos, com mecanismos de ação, eficácia, efeitos adversos e data de desenvolvimentos distintos entre si (14), razão pela qual eles serão citados nominalmente. Para a escolha do tratamento, devem ser considerados os fármacos já utilizados, o estágio da doença, a história de resposta e adesão e o risco-benefício.

Existe ampla evidência de que o uso de antipsicóticos é superior a seu não uso em transtornos esquizofrênicos e transtornos esquizoafetivos. Sabe-se também que intervenções não medicamentosas potencializam o tratamento medicamentoso – seja a eletroconvulsoterapia (ECT) (15-17), seja a estimulação magnética transcraniana (EMT) em caso de alucinações auditivas refratárias aos fármacos (18-21). Tais evidências de terapêuticas de estimulação cerebral e de psicoterapia (22) em esquizofrenia e em transtorno esquizoafetivo precisam ser consideradas na prática clínica e levariam à necessidade de estabelecimento de protocolos de uso específicos ou extensões de protocolos clínicos com condutas terapêuticas, além das medicamentosas.

O presente Protocolo complementa o PCDT de esquizofrenia e foi feito para atender a necessidades semelhantes de pacientes com o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, que sofrem de perturbações associadas a psicose e humor.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- F25.0 Transtorno esquizoafetivo do tipo maníaco
- F25.1 Transtorno esquizoafetivo do tipo depressivo
- F25.2 Transtorno esquizoafetivo do tipo misto

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do transtorno esquizoafetivo é clínico e baseado nos critérios da CID-10 (5). Esse formato da classificação descreve critérios gerais (nomeados com a letra G e numerados de G1 a G4), que precisam ser atendidos em todos os casos. O primeiro deles é a presença de sintomas de humor; o segundo, a presença de sintomas de psicose; o terceiro, a simultaneidade desses sintomas; e o quarto, a exclusão de determinadas condições.

Diretrizes Operacionais CID-10 para Transtorno Esquizoafetivo

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

Crítérios Gerais (todos devem ser atendidos)

G1: O transtorno satisfaz os critérios de um dos transtornos afetivos de grau moderado ou grave, conforme especificado para cada subtipo de transtorno esquizoafetivo na CID-10 (4).

G2: Os sintomas de pelo menos um dos grupos de sintomas listados a seguir estão claramente presentes durante a maior parte do tempo por um período de pelo menos 2 semanas (esses grupos e os da esquizofrenia são praticamente os mesmos):

- 1) eco de pensamento, inserção ou retração de pensamento, irradiação de pensamento;
- 2) delírios de controle, influência ou passividade claramente relacionados a movimento de corpo ou membros ou pensamentos, ações ou sensações específicas;
- 3) vozes alucinatórias que fazem comentários sobre o comportamento do paciente ou discutem entre si; ou outros tipos de vozes alucinatórias advindas de alguma parte do corpo;
- 4) delírios persistentes de outros tipos que são culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, porém não meramente megalomaníacos ou persecutórios (por exemplo, visita a outros mundos, o poder de controlar as nuvens inspirando e expirando, o poder de comunicar-se com animais ou plantas sem falar, etc.);
- 5) fala totalmente irrelevante ou incoerente ou uso frequente de neologismos;
- 6) surgimento intermitente, porém frequente, de algumas formas de comportamento catatônico, tais como postura inadequada, flexibilidade cérea e negativismo.

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

G4: Os critérios de exclusão mais comumente utilizados consideram o fato de o transtorno não ser atribuível a doença cerebral orgânica, intoxicação e dependência ou abstinência relacionada a álcool ou drogas.

Na avaliação dessas experiências subjetivas e desses comportamentos anormais, deve-se tomar especial cuidado para evitar avaliação falso-positiva, especialmente quando estão envolvidos modos de expressão e comportamento cultural ou subcultural específicos ou se manifestam em um paciente com um nível de inteligência abaixo do normal.

Além dos critérios gerais do transtorno, que permitem o uso do código F25 da CID-10, o paciente será classificado em um de cinco tipos específicos, que receberá um dígito adicional: Para o diagnóstico do transtorno esquizoafetivo tipo maníaco (F25.0), os critérios gerais para transtorno esquizoafetivo e os para um episódio maníaco (e não hipomaníaco) devem ser satisfeitos. São eles: humor predominantemente elevado, humor expansível ou irritável e humor definitivamente anormal. A alteração de humor deve ser proeminente e mantida por pelo menos uma semana (ou menos se exigir internação hospitalar) e apresentar pelo menos três dos seguintes sinais (quatro, se humor irritável), levando a uma interferência com o funcionamento pessoal da vida diária: atividade aumentada ou inquietação física, loquacidade aumentada, fuga de ideias ou experiência subjetiva de pensamentos acelerados, perda de inibições normais com comportamento inapropriado, diminuição da capacidade de sono, autoestima inflada ou grandiosidade, distratibilidade ou mudança rápida de planos, comportamento temerário ou imprudente, energia sexual marcante ou indiscrições sexuais.

Para o diagnóstico do transtorno esquizoafetivo tipo depressivo (F25.1), os critérios gerais de transtorno esquizoafetivo e os para episódio depressivo, pelo menos de gravidade moderada, devem ser satisfeitos. Pelo menos dois dos três sintomas maiores devem estar presentes: humor deprimido em um grau anormal para o indivíduo na maior parte do dia e em quase todos os dias, largamente não influenciado por circunstâncias e mantido por pelo menos duas semanas, perda de interesse ou prazer em atividades que normalmente são agradáveis e energia diminuída ou fadigabilidade aumentada. Além desses, pelo menos um sinal ou sintoma menor deve estar presente, perfazendo, no mínimo, um total de quatro: perda de confiança ou autoestima, sentimentos irracionais de autorreprovação ou culpa excessiva e inapropriada, pensamentos recorrentes de morte ou suicídio ou comportamento suicida, queixas ou evidências de indecisão, desatenção, diminuição da concentração, alteração da atividade psicomotora com agitação ou lentidão e alterações do sono e de apetite com correspondente alteração de peso.

Para o diagnóstico do transtorno esquizoafetivo tipo misto (F25.2), os critérios gerais para transtorno esquizoafetivo e os para episódio misto devem ser satisfeitos. São eles: ocorrência, no passado, de pelo menos um episódio afetivo maníaco, hipomaníaco ou misto e episódio atual caracterizado pela presença simultânea de sintomas maníacos e depressivos ou por uma alternância rápida de sintomas maníacos e depressivos.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que preencherem os critérios para o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo. Além disso, os pacientes deverão contar com um familiar ou responsável legal interessado, participativo, disponível, com funcionamento global adequado e com adesão ao serviço de atendimento psiquiátrico ambulatorial ou de internação. No caso de paciente cronicamente asilado, é requerida a presença de um funcionário da instituição disponível e capaz de controlar estressores do ambiente de forma contínua.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

7 CASOS ESPECIAIS

Pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo com risco de suicídio no momento e aqueles que desenvolverem discinesia tardia com repercussão significativa deverão ser tratados com clozapina.

8 TRATAMENTO

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Já existe evidência considerável do efeito das diferentes modalidades de tratamento – farmacológicas, psicológicas, educacionais, de estimulação cerebral e programas de atividade física e cognitiva sobre o curso do transtorno esquizofrênico e do transtorno esquizoafetivo. Entretanto, este Protocolo enfoca o tratamento medicamentoso do transtorno esquizoafetivo.

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Foram revisados estudos que avaliaram os seguintes fármacos de ação não antipsicótica no tratamento da esquizofrenia: valproato (23,24), carbamazepina (25,26), lítio (27), estrogênio (28), antidepressivos em geral (29,30), benzodiazepínicos (31,32), inibidores da colinesterase (33,34), fármacos glutamatérgicos (35), nicotina (36), testosterona (37), ácido eicosapentaenoico (38), anti-inflamatórios não esteroides (39,40), moduladores do receptor NMDA (41,42), inibidores de recaptção de noradrenalina (43,44), moduladores purinérgicos (45), agonistas parciais do receptor 5-HT-1 (46), antidepressivos de ação específica serotoninérgica (44), ácidos graxos poli-insaturados (47) e ocitocina (48). Não foram encontradas evidências que corroborassem a inclusão desses fármacos no Protocolo. Não foram incluídos estudos de fármacos de ação antipsicótica não liberados para uso no Brasil (zotepina, loxapina, sertindol, molindona, fluspirileno, benperidol, flupentixol, perfenazina, bromperidol e perazina) (49-64).

Na última década do Século XX e na primeira do atual, realizou-se um debate amplo sobre a superioridade de novos componentes que culminou com um consenso de que todos os fármacos possuem potência semelhante para a maioria dos pacientes, com exceção de clozapina (65-83). O mesmo restou evidenciado para populações especiais, como crianças e adolescentes (84) ou idosos (85), e para prescrições especiais, com o uso combinado de mais de um antipsicótico (86).

Para a avaliação do benefício individual de cada fármaco, foram revisadas meta-análises com comparações contra placebo ou entre si dos seguintes medicamentos: levomepromazina (87), pimozida (88), tioridazina (89), trifluoperazina (90,91), clorpromazina (92), flufenazina (93), haloperidol (94-97), aripiprazol (98,99), zuclopentixol (100-102), olanzapina (103-106), pipotiazina (107), amisulprida (108), quetiapina (94,109-111), paliperidona (112), ziprasidona (113,114), risperidona (104,105,115-119), penfluridol (120), clozapina (121) e sulpirida (122,123). Apenas 1 meta-análise avaliou mais de um medicamento contra placebo ou entre si (14).

No tratamento do transtorno esquizoafetivo, as evidências não demonstraram superioridade de levomepromazina, pimozida, tioridazina, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida, paliperidona, penfluridol e sulpirida, para justificar sua inclusão neste Protocolo (72,73,124-126).

A clozapina é considerada superior para pacientes não responsivos a outros antipsicóticos (127-131), e sua indicação permanece para esses casos, demonstrando superioridade (132). Inexiste

evidência de que a adição de um segundo antipsicótico, após a indicação de clozapina, possa trazer benefícios (131,133-137). A lamotrigina foi avaliada em pacientes refratários a clozapina (138). Sua inclusão, porém, neste Protocolo ainda não pode ser recomendada devido à necessidade de maiores evidências.

Em resumo, a análise das evidências dos diferentes tratamentos para transtorno esquizoafetivo demonstra não haver diferença de eficácia entre eles.

Todos os antipsicóticos, com exceção da clozapina, podem ser utilizados, sem ordem de preferência, no tratamento dos pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo que preencham os critérios de inclusão. Os tratamentos devem ser feitos com um fármaco de cada vez (em monoterapia) de acordo com o perfil de segurança e a tolerabilidade do paciente. Em caso de falha terapêutica (definida como o uso de qualquer desses fármacos por pelo menos seis semanas, nas doses adequadas, sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (*British Psychiatric Rating Scale - BPRS*) (139-141), uma segunda tentativa com outro antipsicótico deverá ser feita.

Em caso de efeitos adversos extrapiramidais, estarão indicados, após ajuste de dose, biperideno ou propranolol (142). Se houver persistência dos efeitos mesmo depois dessa alternativa, estará indicada a substituição por outro antipsicótico com menor perfil de efeitos extrapiramidais, como olanzapina, quetiapina ou ziprasidona. Recomenda-se a avaliação dos sintomas extrapiramidais pelas escalas Simpson – *Angus Rating Scale (SAS)*, *Barnes Akathisia Rating Scale* e *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)* (143-145). Os sintomas extrapiramidais motores relacionam-se com a ocorrência de pelo menos uma das seguintes condições: distonia, discinesia, acatisia e parkinsonismo (tremor, rigidez e bradicinesia). Devem também ter ocorrido nos três primeiros meses de tratamento, normalmente nas primeiras semanas.

Em caso de efeitos adversos por aumento de prolactina (nível sérico acima de 25 ng/ml nas mulheres e acima de 20 ng/ml nos homens), acompanhados ou não de galactorreia, irregularidades menstruais ou alterações da libido, estará indicada a troca por outro antipsicótico. O risco-benefício dessa substituição deverá ser avaliado pelo médico clínico responsável juntamente com o paciente (142).

A clozapina poderá ser considerada em caso de refratariedade a pelo menos dois fármacos utilizados por no mínimo seis semanas, nas doses adequadas, e se não houver melhora de pelo menos 30% na escala BPRS (139-141). Também pode ser utilizada se houver risco alto de suicídio e discinesia tardia de repercussão significativa (146,147), mesmo antes de se completarem as seis semanas de uso ou de se observar melhora de 30% nessa mesma escala.

Em caso de intolerância a clozapina por agranulocitose, após sua indicação por refratariedade, poderá ser realizada a troca por olanzapina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona, preferencialmente pelas que não foram utilizadas nos dois tratamentos iniciais (142).

Na impossibilidade de adequada adesão ao uso oral de qualquer dos fármacos acima (148-150), será indicado um de depósito, o decanoato de haloperidol.

8.3 FÁRMACOS

- Risperidona: comprimidos de 1, 2 e 3 mg;
- Quetiapina: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg;
- Ziprasidona: cápsulas de 40 e 80 mg;
- Olanzapina: comprimidos de 5 e 10 mg;
- Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg;
- Clorpromazina: comprimidos de 25 e 100 mg; solução oral de 40 mg/mL;
- Haloperidol: comprimido de 1 e 5 mg, solução oral de 2 mg/mL;
- Decanoato de haloperidol: solução injetável de 50 mg/mL.

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO (151,152)

Risperidona - Deve-se iniciar com 1 mg, 2 vezes/dia, para evitar efeito de primeira dose (bloqueio alfa-adrenérgico). A dose pode ser aumentada em 1 mg, duas vezes/dia, até que uma dose-alvo de 6 mg/dia (3 mg, duas vezes/dia) seja alcançada no terceiro dia. As doses recomendadas de manutenção são de 3-6 mg/dia (153,154). Se suspensa, a administração deve ser re-iniciada conforme a primeira dose. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a dose máxima recomendada é de 3 mg/dia. A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do medicamento.

Quetiapina - Deve-se iniciar com 25 mg, duas vezes/dia, por via oral. A dose pode ser aumentada em 25-50 mg/dose/dia, com o objetivo de alcançar 300-600 mg/dia (155). A dose total pode ser dividida em duas ou três vezes/dia, devendo ser alcançada entre o quarto e o sétimo dias de tratamento. O ajuste pode ser feito com incrementos (ou diminuição) de 25-50 mg, duas vezes/dia, ou num intervalo de 2 dias. A dose máxima situa-se entre 750-800 mg/dia.

Ziprasidona - Deve-se iniciar com 40 mg, 2 vezes/dia, por via oral, sendo administrados com os alimentos. Aumentos de dose deverão ocorrer em intervalos superiores a dois dias até a dose máxima de 160 mg/dia (80 mg, duas vezes/dia). A dose de manutenção ideal é de 40 mg, administrados 2 vezes/dia.

Olanzapina - Deve-se iniciar com 5 mg à noite. A dose pode ser aumentada em 5 mg após pelo menos 7 dias consecutivos até o máximo de 20 mg/dia. Não há evidências de que doses acima de 20 mg/dia em pacientes não refratários sejam mais eficazes (122). Não é necessário ajuste de dose em casos de insuficiência renal ou hepática, mas, apesar disso, os pacientes fisicamente debilitados e os emagrecidos deverão receber no máximo 5 mg/dia. Na ocorrência de efeitos adversos graves de clozapina (agranulocitose, cardiopatia e oclusão intestinal) que recomendem sua suspensão e quando não é considerada segura sua reintrodução, a olanzapina poderá ser utilizada até a dose de 30 mg/dia (156-158).

Clozapina - Deve-se iniciar com 12,5 mg, em tomada única à noite. A dose pode ser aumentada em 25 mg a cada 1-2 dias até 300-400 mg/dia, conforme resposta e tolerância. Após 30 dias sem melhora, pode-se aumentar em 50 mg a cada 3-4 dias até 800 mg/dia, sendo que doses acima de 400 mg poderão ser fracionadas em 2-3 administrações, para aumentar a tolerabilidade do paciente.

Clorpromazina - Deve-se iniciar com doses pequenas, entre 50-100 mg, duas a três vezes/dia, para atenuar possíveis efeitos adversos, embora, por sua característica de meia-vida de 24 horas, possa ser administrada em tomada de uma vez/dia. Doses médias diárias variam entre 400-800 mg, sendo 1 g a dose máxima recomendada. Doses abaixo de 150 mg estão relacionadas com maior chance de recidiva de sintomas (159). Após 2-5 dias, já é alcançado equilíbrio de concentração no sangue, sendo que diferentes substâncias, como café, cigarro e antiácidos, diminuem sua absorção. No caso de insucesso nos esforços de reduzir e suspender essas substâncias, pode ser considerada a administração de doses maiores, respeitando a dose máxima recomendada.

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

Decanoato de haloperidol - Deve-se indicar uma dose entre 150-200 mg/mês para a maioria dos casos, aplicada a cada 4 semanas, e em casos específicos até duas vezes/mês. A meia-vida é de cerca de 3 semanas, levando entre 3-6 meses para a estabilização da concentração plasmática. Por tal motivo, pode-se iniciar com doses superiores (até 400 mg/mês) e com maior frequência (até semanalmente) nos primeiros meses, ou iniciar com doses usuais e suplementar com haloperidol oral até a dose máxima de 15 mg/dia, conforme a tolerância, principalmente no primeiro mês.

Para todos os fármacos indicados neste Protocolo, após alcance da melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dose na fase de manutenção com acompanhamentos clínico e

psiquiátrico, e avaliações objetivas com medidas trimestrais de sintomas e comportamentos (escala BPRS-A).

Para o tratamento dos efeitos extrapiramidais, o biperideno poderá ser utilizado na dose de 1-16 mg. A dose pode ser dividida em uma a quatro administrações(ões)/dia, dependendo da intensidade dos sintomas. O propranolol também poderá ser utilizado para essa finalidade, na dose de 40-160 mg em duas a três administrações/dia.

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

- Discinesia tardia e tentativa de suicídio: substituir o fármaco em uso por clozapina (146,147).

- Má adesão ao tratamento: substituir o fármaco em uso por decanoato de haloperidol (93,97,148,149).

- Comorbidades iniciadas após o uso do antipsicótico, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), ganho de peso significativo, diabete mérito (DM), secreção inadequada de hormônio antidiurético com hiponatremia persistente, cardiopatia com prejuízo significativo e síndrome metabólica persistente: substituir o fármaco em uso – se olanzapina e quetiapina, considerar a substituição por ziprasidona (160-162).

Risperidona - Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após seis semanas de uso de dose máxima, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (preenchimento da escala BPRS-A) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos significativos, tais como hiperprolactinemia ou sintomas extrapiramidais resistentes ao tratamento com biperideno ou propranolol, ou gravidez/lactação.

Olanzapina e quetiapina - Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após seis semanas de uso de até 20 mg/dia de olanzapina (ou 30 mg/dia quando for utilizada devido a efeitos adversos da clozapina) ou de até 800 mg/dia de quetiapina, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (preenchimento da escala BPRS-A) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos significativos, tais como ganho de peso significativo (acima de 7% do peso), desenvolvimento de obesidade (IMC acima de 30 kg/m²), cintura com mais de 94 cm, HAS, dislipidemia, DM, resistência insulínica, ou gravidez/lactação.

Ziprasidona - Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após seis semanas de uso de até 160 mg/dia, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (preenchimento da escala BPRS-A) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos significativos.

Clozapina - Em função de seu mecanismo de ação diferente (mais lento do que o dos demais antipsicóticos), terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após seis meses de uso de 300-800 mg/dia, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (escalas) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos persistentes, tais como convulsões, citopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm³, neutropenia (abaixo de 1.500/mm³) ou plaquetopenia (abaixo de 100.000/mm³) ou conforme avaliação médica especializada. O paciente que, por qualquer das razões acima, tiver de interromper o uso de clozapina, poderá iniciar tratamento com qualquer outro fármaco ainda não utilizado. Em caso de efeitos adversos extrapiramidais, recomenda-se a troca por quetiapina, ziprasidona, olanzapina ou risperidona, preferencialmente.

Haloperidol e clorpromazina - Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após seis semanas de uso de 300-1.000 mg/dia de clorpromazina ou 5-15 mg de haloperidol, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações ou apresentar distonia significativa, extrapiramidalismo ou efeitos adversos graves.

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

A melhora clínica é definida por meio de entrevista que fornece informação para o preenchimento de uma escala clínica com 18 itens: oito são preenchidos com base em observação e dez com base em perguntas (questões-guias), acompanhadas de descritores de gravidade de cada sintoma. É esperada a diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A (139-141).

9 MONITORIZAÇÃO

Antes do início do tratamento com qualquer um dos fármacos, é obrigatória a avaliação dos seguintes aspectos: idade, medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal e do quadril), três medidas de pressão arterial e pulso em datas diferentes e dosagens de colesterol total e frações, triglicerídios e glicemia de jejum. Deve-se registrar também a história familiar ou prévia de síndrome neuroléptica maligna, distonia/discinesia, tentativa ou risco de suicídio, obesidade, HAS sistêmica, DM e outras comorbidades clínicas, podendo, em tais casos, se indicado, ser iniciado tratamento específico com monitoramento.

Para monitorização dos efeitos adversos dos antipsicóticos, devem ser repetidas as medidas antropométricas e de pressão arterial e pulso em 3, 6 e 12 meses. Os exames laboratoriais (perfil lipídico e glicemia de jejum) devem ser refeitos em 3 e 12 meses. Após o seguimento de 12 meses, a monitorização deve ser repetida anualmente (142,160,163,164). Em caso de alteração significativa, deverá ser feita uma avaliação pelo clínico com discussão de risco-benefício em conjunto com a família e o paciente.

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

Para cada um dos fármacos, devem ser observadas as contraindicações relativas e considerado o risco-benefício de seu uso.

Risperidona - Seu uso pode estar relacionado a síndrome neuroléptica maligna, discinesia tardia, prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma, doenças cardiovascular ou cerebrovascular, hipotensão ortostática, hipotermia ou hipertermia, reativação de câncer de mama ou outro tumor dependente de prolactina e insuficiência hepática ou renal. Esse fármaco pode relacionar-se com o agravamento da doença de Parkinson, epilepsia e tumor cerebral. Deve-se considerar a suspensão de seu uso no caso de gravidez ou situação potencial de gravidez, lactação em pacientes com até 18 anos e em caso de hiperprolactinemia.

Quetiapina - Seu uso pode estar relacionado a doença de Alzheimer, ou com história de câncer de mama ou seu histórico, doenças cardiovascular ou cerebrovascular, condições que predisponham à hipotensão (desidratação e hipovolemia), insuficiência hepática ou renal, hipotireoidismo, história de convulsões, catarata, doença de Parkinson com falência autonômica periférica, obesidade, cintura com mais de 94 cm, HAS, dislipidemia, DM ou resistência insulínica (síndrome metabólica). Se indicado, deve-se exigir o consentimento, por escrito, do médico assistente, dando ciência da avaliação do risco-benefício no paciente. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade do uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, sugere-se teste de gravidez antes do início do tratamento.

Ziprasidona - Seu uso deve ser realizado com cuidado em pacientes com história de cardiopatia, especialmente arritmias, HAS, doença de Parkinson (apesar de apresentar baixa incidência de efeitos extrapiramidais, esse fármaco pode antagonizar os efeitos de levodopa e de agonistas dopaminérgicos), com condições que indiquem a presença de alterações cardíacas de *torsade de pointes*, como tonturas, palpitações e síncope. Deve-se também atentar para pacientes com história de uso de drogas de abuso e dependência química, com hipotensão postural, para os que fazem uso concomitante de fármacos de alto potencial de indução de desequilíbrio hidroeletrólítico, para os com história de epilepsia,

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

Olanzapina - Seu uso deve ser realizado com cuidado especial em pacientes com tumor ou história de tumor cerebral ou de mama, epilepsia ou condições que baixem o limiar convulsivante; em pacientes com glaucoma, íleo paralítico ou história de íleo paralítico, hiperplasia prostática significativa, doença cardíaca ou cerebrovascular ou condições que predisponem à hipotensão, em pessoas em risco de pneumonia de aspiração, risco de suicídio; em pacientes com história de síndrome neuroléptica maligna, gravidez ou situação potencial de gravidez ou lactação, com até 18 anos, obesidade, cintura com mais de 94 cm, HAS, dislipidemia, DM ou resistência insulínica (síndrome metabólica). Se indicado, deve-se exigir consentimento prévio, por escrito, do médico assistente, dando ciência da avaliação do risco-benefício no paciente.

Clozapina - Deve-se monitorizar a possibilidade de epilepsia em pacientes com histórico de convulsões ou retardo mental, devendo, nesses casos, ser incluído, obrigatoriamente, parecer de um neurologista (o parecer favorável permite a entrada ou a manutenção do paciente no Protocolo). Recomenda-se a realização de hemograma completo a intervalos semanais e a cada aumento de dose nas primeiras dezoito semanas de tratamento e, após, a intervalos mensais ao longo de todo o tempo de tratamento. Na ocorrência de citopenia por leucopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³) ou por plaquetopenia (plaquetas abaixo de 100.000 /mm³) em pacientes com citopenia, o fármaco deverá ser suspenso, e a retomada deverá ser previamente avaliada por hematologista. Em caso de risco grave de suicídio, o fármaco somente poderá ser dispensado para o responsável legal, com registro claro de alerta para a dose letal (2,5 g). Em caso de lactação ou em situações em que a gravidez não possa ser adequadamente prevenida, o tratamento deve ser evitado, sendo recomendadas a avaliação do risco-benefício e a suspensão da lactação, se necessário.

Haloperidol - Seu uso pode provocar alergia, depressão grave do SNC, coma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome de Sjögren e convulsões. Pacientes com diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina, bexiga neurogênica, hipertrofia de próstata, gravidez, amamentação e doença de Parkinson, devem ser monitorizados.

Clorpromazina - Seu uso pode estar associado a depressão grave do sistema nervoso central (SNC), estados comatosos, doença cardiovascular grave, angina de peito, glaucoma de ângulo fechado, doença de Parkinson, úlcera péptica, retenção urinária, síndrome de Rey e síndrome neuroléptica maligna. Deve-se tomar cuidado especial em pacientes com doença cardiovascular ou cerebrovascular que predisponha a hipotensão ortostática, com diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina, com insuficiência hepática, com história de convulsão ou epilepsia, história de tumor cerebral, hiperprolactinemia e com antecedentes de discrasias sanguíneas.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento do transtorno esquizoafetivo não tem tempo pré-determinado, devendo ser continuamente reavaliado pelo menos a cada seis meses, ocasião em que o médico avaliará a efetividade, a necessidade e a segurança do tratamento. As indicações de tempo de tratamento se baseiam em estudos incluindo pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo e fornecem evidências conflitantes. Uma meta-análise que avaliou 10 estudos, com 1.042 pacientes estáveis com esquizofrenia, evidenciou que o grupo que permaneceu em uso de clorpromazina, em curto, médio e longo prazos, teve menos chance de ter uma recidiva quando comparado com o grupo que suspendeu o fármaco (165). Com base nessa meta-análise, passou-se a recomendar o uso contínuo de clorpromazina para pacientes estáveis.

Esse achado foi contrário aos de estudos anteriores, que haviam mostrado que cerca de 1 em 4 pacientes (25%) que tiveram somente um episódio psicótico com preenchimento dos critérios para esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo não sofreram novo episódio depois do tratamento da crise. Outra meta-análise que avaliou o uso em geral de antipsicóticos em tratamentos de manutenção de duração de 1 ano para pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo comparado com placebo mostrou evidência de benefícios de manutenção por 1 ano para diferentes desfechos (166,167).

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

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

Deve-se verificar na relação nacional de medicamentos essenciais (rename) vigente em qual componente da assistência farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 The International Psychopharmacology Algorithm Project [acesso em 15 jun 2014]. Disponível em: www.ipap.org
- 2 Stroup S, Marder S. Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment [Internet]. UptoDate; 2014 [acesso em 15 jun 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-schizophrenia-acute-and-maintenance-phase-treatment>
- 3 Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia: Clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. [Internet]. Uptodate; 2014 [acesso em 15 jun 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis>
- 4 Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Descrição clínica e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
- 5 Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Critérios diagnósticos para pesquisa. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.
- 6 Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22(Supl.1):23-6.
- 7 American Psychiatric Association. Diretrizes do tratamento da esquizofrenia. Formulação e implementação de um plano terapêutico. Porto Alegre: Artes Médica; 2000.
- 8 Silva RC. Esquizofrenia: uma revisão. Psicol USP. 2006;17(4):263-85.

- 9 Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(Supl. 1):15-7.
- 10 Almeida Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes JG, Andreoli SB, et al. Estudo multicêntrico de morbidade mental psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Rev ABP/APAL.* 1992;14(3):93-104.
- 11 Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(7):316-25.
- 12 World Health Organization, editor. *World Health Report 2001, Mental Health: New Understanding, New Hope.* Geneva: World Health Organization; 2001.
- 13 Candiago RH, Belmonte de Abreu P. [Use of Datasus to evaluate psychiatric inpatient care patterns in Southern Brazil]. *Rev Saude Publica.* 2007;41(5):821-9.
- 14 Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009;166(2):152-63.
- 15 Painuly N, Chakrabarti S. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: the Indian evidence. A review and a meta-analysis. *J ECT.* 2006;22(1):59-66.
- 16 Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000076.
- 17 Rabheru K. Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: examining the evidence for who, what, when, and how? *J ECT.* 2012;28(1):39-47.
- 18 Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(3):416-21.
- 19 Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(4):411-8.
- 20 Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(7):873-84.
- 21 Blumberger DM, Fitzgerald PB, Mulsant BH, Daskalakis ZJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation for refractory symptoms in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23(2):85-90.
- 22 Chisholm D, Gureje O, Saldivia S, Villalón Calderón M, Wickremasinghe R, Mendis N, et al. Schizophrenia treatment in the developing world: an interregional and multinational cost-effectiveness analysis. *Bull World Health Organ.* 2008;86(7):542-51.
- 23 Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004028.
- 24 Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD004028.
- 25 Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J Clin Psychiatry.* 2002;63(3):218-24.
- 26 Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath J. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5:CD001258.

- 27 Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):177-86.
- 28 Chua WL, de Izquierdo SA, Kulkarni J, Mortimer A. Estrogen for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD004719.
- 29 Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD005581.
- 30 Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res*. 2005;80(1):85-97.
- 31 Dold M, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(9):1023-33.
- 32 Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD006391.
- 33 Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JA, Avila R, Steffens DC, Bottino CM. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature. *CNS Drugs*. 2010;24(4):303-17.
- 34 Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007967.
- 35 Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Kraus MF, et al. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):406-12.
- 36 Punnoose S, Belgamwar MR. Nicotine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004838.
- 37 Elias A, Kumar A. Testosterone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006197.
- 38 Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):179-85.
- 39 Sommer IE, de Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(4):414-9.
- 40 Nitta M, Kishimoto T, Muller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2013;39(6):1230-41. Epub 2013 May 29.
- 41 Matsuda Y, Kishi T, Iwata N. Efficacy and safety of NMDA receptor antagonists augmentation therapy for schizophrenia: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2013;47(12):2018-20.
- 42 Kishi T, Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1143-9.
- 43 Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Moriwaki M, Iwata N. Efficacy and safety of noradrenalin reuptake inhibitor augmentation therapy for schizophrenia: a meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2013;47(11):1557-63.
- 44 Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(2):343-54.

- 45 Hirota T, Kishi T. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. *Schizophr Res.* 2013;149(1-3):88-95.
- 46 Kishi T, Meltzer HY, Iwata N. Augmentation of antipsychotic drug action by azapirone 5-HT_{1A} receptor partial agonists: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(6):1259-66.
- 47 Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD001257.
- 48 Bakermans-Kranenburg MJ, van I Jzendoorn MH. Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Transl Psychiatry.* 2013;3:e258.
- 49 Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Schmidt F, Lewis R, et al. Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD006752.
- 50 Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, et al. Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD006628.
- 51 Bagnall A, Fenton M, Kleijnen J, Lewis R. Molindone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002083.
- 52 Abhijnhan A, Adams CE, David A, Ozbilen M. Depot fluspirilene for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD001718.
- 53 Leucht S, Hartung B. Perazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD002832.
- 54 DeSilva P, Fenton M, Rathbone J. Zotepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD001948.
- 55 Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD001715.
- 56 Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, et al. Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD006628.
- 57 Hartung B, Wada M, Laux G, Leucht S. Perphenazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003443.
- 58 David A, Quraishi S, Rathbone J. Depot perphenazine decanote and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2005;(3):CD001717.
- 59 Mahapatra J, Quraishi SN, David A, Sampson S, Adams CE. Flupenthixol decanoate (depot) for schizophrenia or other similar psychotic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD001470.
- 60 Chakrabarti A, Bagnall A, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, et al. Loxapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD001943.
- 61 Leucht S, Hartung B. Benperidol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003083.
- 62 Klemp M, Tvette IF, Skomedal T, Gaasemyr J, Natvig B, Aursnes I. A review and Bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(6):698-704.
- 63 Purgato M, Adams CE. Bromperidol decanoate (depot) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD001719.

- 64 Leucht S, Helfer B, Hartung B. Perazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD002832.
- 65 Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* 2000;321(7273):1371-6.
- 66 Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9369):1581-9.
- 67 Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6):553-64.
- 68 Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2003;160(7):1209-22.
- 69 Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(2):192-208.
- 70 Davis JM, Chen N. Old versus new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics. *Eur Psychiatry.* 2005;20(1):7-14.
- 71 Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(10):1079-87.
- 72 Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008;371(9618):1085-97.
- 73 Rabinowitz J, Levine SZ, Barkai O, Davidov O. Dropout rates in randomized clinical trials of antipsychotics: a meta-analysis comparing first- and second-generation drugs and an examination of the role of trial design features. *Schizophr Bull.* 2009;35(4):775-88.
- 74 Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9657):31-41.
- 75 Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(3):457-72.
- 76 Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD005580.
- 77 Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004410.
- 78 Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951-62.
- 79 Stahl SM, Morrisette DA, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectr.* 2013;18(3):150-62.
- 80 Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):498-511.

- 81 Soares-Weiser K, Bechard-Evans L, Lawson AH, Davis J, Ascher-Svanum H. Time to all-cause treatment discontinuation of olanzapine compared to other antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(2):118-25.
- 82 Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry.* 2013;18(1):53-66.
- 83 AlAqeel B, Rej S, Annable L, Margolese HC. Do second-generation antipsychotics increase remission in schizophrenia? A metanalysis. 14th International Congress on Schizophrenia Research; 2013. Disponível em: http://www.schizophreniacongress.org/wp-content/uploads/programBookGreen_ICOSR2013.pdf
- 84 Sarkar S, Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(5):439-46.
- 85 Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD004162.
- 86 Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009;35(2):443-57.
- 87 Sivaraman P, Rattehalli RD, Jayaram MB. Levomepromazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD007779.
- 88 Mothi M, Sampson S. Pimozide for schizophrenia or related psychoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD001949.
- 89 Fenton M, Rathbone J, Reilly J, Sultana A. Thioridazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001944.
- 90 Koch K, Mansi K, Haynes E, Adams CE, Sampson S, Furtado VA. Trifluoperazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD010226.
- 91 Marques LO, Lima MS, Soares BG. Trifluoperazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003545.
- 92 Adams CE, Awad GA, Rathbone J, Thornley B, Soares-Weiser K. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD000284.
- 93 David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi S, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD000307.
- 94 Schulz SC, Thomson R, Brecher M. The efficacy of quetiapine vs haloperidol and placebo: a meta-analytic study of efficacy. *Schizophr Res.* 2003;62(1-2):1-12.
- 95 Adams CE, Bergman H, Irving CB, Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD003082.
- 96 Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, Kane J, Leucht S. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004278.
- 97 Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001361.
- 98 Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006569.
- 99 El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD004578.
- 100 Kumar A, Strech D. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD005474.

- 101 Gibson RC, Fenton M, Coutinho ES, Campbell C. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000525.
- 102 Coutinho E, Fenton M, Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001164.
- 103 Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD001359.
- 104 Jayaram MB, Hosalli P. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD005237.
- 105 Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005237.
- 106 Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD006654.
- 107 Dinesh M, David A, Quraishi SN. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001720.
- 108 Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD006624.
- 109 Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD000967.
- 110 Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD006625.
- 111 Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, Suttajit S, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD007815.
- 112 Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD008296.
- 113 Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PS, Kissling W, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006627.
- 114 Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001945.
- 115 Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2010;36(3):448-9.
- 116 Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD006918.
- 117 Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004161.
- 118 Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD000440.
- 119 Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD002306.
- 120 Soares BG, Lima MS. Penfluridol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD002923.

- 121 Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD006633.
- 122 Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001162.
- 123 Omori IM, Wang J. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD007811.
- 124 Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD006617.
- 125 Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD006569.
- 126 Belgamwar RB, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD006622.
- 127 Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD000059.
- 128 Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):518-26.
- 129 Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006;32(4):715-23.
- 130 Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000966.
- 131 Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD006324.
- 132 Oh PI, Iskedjian M, Addis A, Lanctôt K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. *Can J Clin Pharmacol.* 2001;8(4):199-206.
- 133 Barbui C, Signoretti A, Mulè S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull.* 2009;35(2):458-68.
- 134 Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Pappas KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(6):350-5.
- 135 Zink M. Augmentation of olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(6):409-15.
- 136 Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(1):15-24.
- 137 Souza JS, Kayo M, Tassell I, Martins CB, Elkis H. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS Spectr.* 2013;18(2):82-9.
- 138 Premkumar TS, Pick J. Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005962.
- 139 Elkis H, Alves T, Eizenman I. Reliability and validity of the Brazilian version of the BPRS Anchored. *Schizophr Res.* 1999;36:7.

- 140 Romano F, Elkis H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - versão Ancorada (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr.* 1996;45(1):43-9.
- 141 Zuardi AW, Loureiro SR, Rodrigues CR, Correa AJ, Glock SS. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada. *Rev ABP-APAL.* 1994;16(2):63-8.
- 142 The International Psychopharmacology Algorithm Project [acesso em 15 mai 2010]. Disponível em: www.ipap.org
- 143 Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones B. Extrapiramidal Symptom Rating Scale. *Can J Neurol Sci.* 1980;7:233-9.
- 144 Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry.* 1989;154:672-6.
- 145 Guy WA. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). ECDEU assesment manual for pschopharmacology. 1976:534-7.
- 146 Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(1):82-91.
- 147 Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2005;73(2-3):139-45.
- 148 Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2001;179:290-9.
- 149 Knapp M, Ilson S, David A. Depot antipsychotic preparations in schizophrenia: the state of the economic evidence. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(3):135-40.
- 150 Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res.* 2011;127(1-3):83-92.
- 151 *Jornal Brasileiro de Medicina.* DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. São Paulo: Editora de Publicações Científicas; 2009.
- 152 Cordioli AV. *Psicofármacos: consulta rápida.* 3ª ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 2004.
- 153 Li C, Xia J, Wang J. Risperidone dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007474.
- 154 Kim CY, Shin YW, Joo YH, Hong JP, Lee GH, Choi SK. Risperidone dosing pattern and clinical outcome in psychosis: an analysis of 1713 cases. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(7):887-93.
- 155 Sparshatt A, Jones S, Taylor D. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2008;22(1):49-68; discussion 69-72.
- 156 Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(2):274-85.
- 157 Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry.* 2008;63(5):524-9.
- 158 Citrome L, Kantrowitz JT. Olanzapine dosing above the licensed range is more efficacious than lower doses: fact or fiction? *Expert Rev Neurother.* 2009;9(7):1045-58.

- 159 Liu X, De Haan S. Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD007778.
- 160 American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(2):267-72.
- 161 Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res.* 2004;71(2-3):195-212.
- 162 Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD006629.
- 163 Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2008;192(6):406-11.
- 164 Cavazzoni P, Mukhopadhyay N, Carlson C, Breier A, Buse J. Retrospective analysis of risk factors in patients with treatment-emergent diabetes during clinical trials of antipsychotic medications. *Br J Psychiatry Suppl.* 2004;47:S94-101.
- 165 Almerie MQ, Alkhateeb H, Essali A, Matar HE, Rezk E. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD006329.
- 166 Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9831):2063-71.
- 167 Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD008016.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

RISPERIDONA, QUETIAPINA, ZIPRASIDONA, OLANZAPINA E CLOZAPINA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina, indicadas para o tratamento de transtorno esquizoafetivo.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

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

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

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

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

- clozapina: contraindicada nos casos de leucopenia (contagem de células brancas do sangue abaixo de 3.500 células/mm³). São necessários controles periódicos com hemograma (semanal nas primeiras dezoito semanas e mensal após);

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

- efeitos adversos mais comuns da quetiapina: prisão-de-ventre, vertigens, sonolência, boca seca, indigestão, aumento de peso, tontura ao levantar;

- efeitos adversos mais comuns da ziprasidona: sonolência, insônia, tonturas, pressão baixa, tremores, alterações cardíacas, fraqueza, dor de cabeça, prisão de ventre, boca seca, aumento da salivação, náusea, vômitos, nervosismo, agitação;

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

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

- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos componentes da fórmula.

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

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () risperidona
- () quetiapina
- () ziprasidona
- () olanzapina
- () clozapina

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

Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS Ancorada com sugestão de perguntas
Versão Ancorada - BPRS-A (Woerner, 1998, trad. Romano e Elkis, 1996) mais Entrevista
Clínica Estruturada

Paciente:	Número:	Data:
Entrevistador:		Fase:

Instruções: A Escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia o relato do paciente.

Início da entrevista:

Comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação):

Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?)

Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)?

1	RELATO DO PACIENTE	<p>PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários).</p>
Pergunta-guia		<p>Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?</p>
	0 1 2 3 4 5 6	<p>Não relatado. Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas. Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada ou frequentemente fica levemente apreensivo. Moderado: Ocasionalmente fica muito preocupado ou moderadamente preocupado com frequência. Moderadamente grave: Frequentemente fica muito preocupado. Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo. Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.</p>
2	RELATO DO PACIENTE	<p>ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.</p>

Pergunta-guia		Você está preocupado com alguma coisa? Você tem se sentido tenso ou ansioso a maior parte do tempo? (Quando se sente assim, você consegue saber o porquê? De que forma suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia a dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?)
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado. Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso. Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso. Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso. Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo. Muito grave: Fica muito ansioso praticamente o tempo todo.
3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETRAIMENTO AFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETEMBO, no qual são pontuados deficiências na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador. Leve: Como acima, porém mais frequente. Moderado: Demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões. Moderadamente grave: Olha fixamente o chão e afasta-se do entrevistador, mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista. Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado. Muito grave: Parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista. (Não pontuar se explicado pela desorientação.
4	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (por exemplo, associações frouxas, incoerência, fuga de ideias, neologismos). NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (por exemplo, “meus pensamentos estão voando”, “não consigo manter o pensamento”, “meus pensamentos se misturam todos”). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.

	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa. Leve: Frequentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista. Moderado: Ocasionalmente faz afirmações irrelevantes, uso infrequente de neologismos ou associações moderadamente frouxas. Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente. Grave: Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil. Muito grave: Muito pouca informação coerente pode ser obtida.
5	RELATO DO PACIENTE	SENTIMENTOS DE CULPA: Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.
Pergunta-guia		Nos últimos dias você tem se sentido um peso para sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?)
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado. Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado. Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente culpado ou frequentemente se sente levemente culpado. Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado ou frequentemente se sente moderadamente culpado. Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito culpado. Grave: Sente-se muito culpado a maior parte do tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado. Muito grave: Apresenta sentimento de culpa angustiante e constante ou delírios de culpa disseminados.
6	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	TENSÃO: Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. Não pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (por exemplo, discinesia tardia).
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Fica ocasionalmente agitado. Leve: Fica frequentemente agitado. Moderado: Agita-se constantemente ou frequentemente; torce as mãos e puxa a roupa. Moderadamente grave: Agita-se constantemente; torce as mãos e puxa a roupa. Grave: Não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar. Muito grave: Anda de maneira frenética.
7	OBSERVAÇÃO DO	MANEIRISMOS E POSTURA: Comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento. NÃO pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar

	PACIENTE	frequência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.
	0 1 2 3 4 5 6	<p>Não observado.</p> <p>Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa (por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infrequentes).</p> <p>Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro (por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimentação dos dedos de maneira anormal intermitentemente).</p> <p>Moderado: Adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.</p> <p>Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.</p> <p>Grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.</p> <p>Muito grave: Postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.</p>
8	RELATO DO PACIENTE	<p>IDEIAS DE GRANDEZA: Autoestima (autoconfiança) exagerada ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. NÃO pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (por exemplo, “sou o pior pecador do mundo”, “todo o país está tentando me matar”) a menos que a culpa/persecutoriedade esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se negar talentos, poderes, etc., mesmo que afirme que outros digam que ele possui tais qualidades, este item não deve ser pontuado. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.</p>
Pergunta-guia		<p>Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?</p>
	0 1 2 3 4 5 6	<p>Não relatado.</p> <p>Muito leve: É mais confiante do que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.</p> <p>Leve: Autoestima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.</p> <p>Moderado: Autoestima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.</p> <p>Moderadamente grave: Um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).</p> <p>Grave: Um único e claro delírio / sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.</p> <p>Muito grave: Como acima, mas a quase totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.</p>

9	RELATO DO PACIENTE	HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de lentificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
Pergunta-guia		Como tem estado seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (Como esse sentimento tem afetado seu dia a dia?)
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado. Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido. Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido ou frequentemente se sente levemente deprimido. Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido ou frequentemente se sente moderadamente deprimido. Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido. Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo. Muito grave: Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.
10	RELATO DO PACIENTE	HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.
Pergunta-guia		Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos?)
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado. Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva. Leve: Frequentemente sente um pouco de raiva ou ocasionalmente sente raiva moderada. Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva ou frequentemente sente raiva moderada. Moderadamente grave: Frequentemente sente muita raiva. Grave: Expressou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões. Muito grave: Expressou sua raiva em várias ocasiões.
11	RELATO DO PACIENTE	DESCONFIANÇA: Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação ao paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.
Pergunta-guia		Você tem tido a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você tem achado que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçado para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)

	0 1 2 3 4 5 6	<p>Não relatado.</p> <p>Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade.</p> <p>Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade.</p> <p>Moderado: Desconfiança mais frequente ou ideias de referência passageiras.</p> <p>Moderadamente grave: Desconfiança disseminada ou ideias de referência frequentes.</p> <p>Grave: Claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (por exemplo, um delírio encapsulado).</p> <p>Muito grave: Como acima, porém mais abrangente, frequente ou intenso.</p>
12	RELATO DO PACIENTE	<p>COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO (ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorreram na última semana. NÃO pontuar “vozes na minha cabeça” ou “visões em minha mente” a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.</p>
Pergunta-guia		<p>Você tem tido experiências incomuns que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir? (Você estava acordado nesse momento? O que você ouvia - barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?) Você tem visto coisas que a maioria das pessoas não pode ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via - luzes, formas, imagens? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?)</p>
	0 1 2 3 4 5 6	<p>Não relatado.</p> <p>Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação.</p> <p>Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias.</p> <p>Moderado: Como acima, porém mais frequentes (por exemplo, frequentemente vê a cara do diabo; duas vezes travam uma longa conversa).</p> <p>Moderadamente grave: Alucinações são vividas quase todo o dia ou são fontes de incômodo extremo.</p> <p>Grave: Como acima e exercem impacto moderado no comportamento do paciente (por exemplo, dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho).</p> <p>Muito grave: Como acima, com grave impacto (por exemplo, tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).</p>
13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.</p>

	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Significação clínica duvidosa. Leve: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos. Moderado: Conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada. Moderadamente grave: Conversa arrastada, movimenta-se muito lentamente. Grave: É difícil manter a conversa, quase não se movimenta. Muito grave: Conversa quase impossível, não se move durante toda a entrevista.
14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com os entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. NÃO pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Não parece motivado. Leve: Parece evasivo em certos assuntos. Moderado: Monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente. Moderadamente grave: Expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista. Grave: Recusa-se a responder a algumas questões. Muito grave: Recusa-se a responder à maior parte das questões.
15	RELATO DO PACIENTE	ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO (DELÍRIOS): Gravidade de qualquer tipo de delírio. Considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
Pergunta-guia		Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado. Muito leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio. Leve: Às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais). Moderado: Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento. Moderadamente grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento. Grave: Delírios têm efeito significativo (por exemplo, negligência responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus). Muito grave: Delírios têm impacto marcante (por exemplo, para de

		comer porque acredita que a comida está envenenada).
16	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por <i>deficits</i> na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção. Leve: Expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada. Moderado: Como acima, porém de forma mais intensa, prolongada ou frequente. Moderadamente grave: Achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características (falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada). Grave: Profundo achatamento de afeto. Muito grave: Voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.
17	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaníaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Significação clínica duvidosa. Leve: Às vezes irritadiço ou expansivo. Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo. Moderadamente grave: Constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico. Grave: Enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista. Muito grave: Como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.
18	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORIENTAÇÃO: Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
Pergunta-guia		Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você

