

BMJ Best Practice

Esquizofrenia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 5 |
| Classificação | 5 |
| Diagnóstico | 7 |
| Caso clínico | 7 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 7 |
| Fatores de risco | 12 |
| Anamnese e exame físico | 14 |
| Exames diagnóstico | 18 |
| Diagnóstico diferencial | 19 |
| Critérios de diagnóstico | 23 |
| Tratamento | 25 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 25 |
| Visão geral do tratamento | 33 |
| Opções de tratamento | 35 |
| Novidades | 60 |
| Acompanhamento | 61 |
| Recomendações | 61 |
| Complicações | 63 |
| Prognóstico | 66 |
| Diretrizes | 67 |
| Diretrizes de diagnóstico | 67 |
| Diretrizes de tratamento | 67 |
| Recursos online | 70 |
| Nível de evidência | 71 |
| Referências | 72 |
| Aviso legal | 89 |

Resumo

- ◇ Um transtorno caracterizado pela ocorrência concomitante de pelo menos dois dos sintomas a seguir: alucinações, delírios, discurso desorganizado, comportamento desorganizado/catatônico ou sintomas negativos que ocorrem por um intervalo de tempo significativo durante um período de 1 mês, associados a problemas contínuos que se estendem por um período de no mínimo 6 meses.
- ◇ As características típicas são os sintomas positivos (por exemplo, alucinações auditivas, transtornos do pensamento, delírios) e os sintomas negativos (por exemplo, desmotivação, autonegligência e emoções reduzidas). Para se obter um diagnóstico, pelo menos um dos seguintes sintomas deve estar presente: delírios, alucinações ou fala desorganizada.
- ◇ O transtorno geralmente se manifesta em jovens adultos e pode ter sido precedido por anos de sintomas maldefinidos, que vão de mudanças de comportamento e delírios a psicose franca.
- ◇ Inicialmente, os pacientes são geralmente encaminhados por membros da família. Com a evolução do transtorno, os pacientes tendem a procurar encaminhamento ou são encaminhados por um assistente social ou por uma autoridade responsável pela segurança pública.
- ◇ A terapia antipsicótica e as intervenções psicossociais são eficazes para a maioria dos pacientes; no entanto, em graus variáveis.
- ◇ A tendência suicida é uma das complicações mais perigosas. O risco de suicídio ao longo da vida é de cerca de 5%. O risco de suicídio é mais alto no início da doença.

Definição

A esquizofrenia é um transtorno caracterizado pela ocorrência concomitante de pelo menos dois dos sintomas a seguir: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento desorganizado/catatônico ou sintomas negativos (por exemplo, embotamento afetivo, avolição, anedonia, déficit de atenção ou empobrecimento discursivo e de linguagem) que ocorrem por um intervalo de tempo significativo durante um período de 1 mês (a fase ativa) e associados a problemas contínuos que se estendem por um período de no mínimo 6 meses. Pelo menos um dos sintomas precisa ser um sintoma positivo (isto é, delírios, alucinações ou discurso desorganizado).^[1] A duração da fase ativa pode ser de menos de 1 mês se os déficits forem tratados com sucesso. Para um diagnóstico de esquizofrenia, os sintomas não precisam ocorrer somente e concomitantemente ao uso de substâncias ou a um episódio de transtorno do humor. Episódios afetivos podem ocorrer durante a evolução do transtorno; no entanto, sua duração deve ser menor que a duração total dos períodos das fases ativas e contínuas.

Epidemiologia

O risco mediano de morbidade da esquizofrenia ao longo da vida é de 7.2 para cada 1000 pessoas.^[2] A razão de risco de homens para mulheres é de 1.4:1.^{[3] [4]} Talvez haja uma conexão entre o início tardio nas mulheres e o funcionamento pré-mórbido mais elevado. Aparentemente a incidência e a prevalência da esquizofrenia variam dependendo da raça e da localização geográfica.^[5] Pacientes com esquizofrenia apresentam uma mortalidade mais elevada que a população geral devido a afecções clínicas, acidentes e suicídio.^{[6] [7]}

- Em geral, a idade para o início do transtorno é de <25 anos para os homens e <35 anos para as mulheres. Há um número maior de pessoas afetadas nascidas durante o inverno, em comparação àquelas nascidas na primavera ou no verão, mas esses dados são controversos.^{[8] [9]} Além disso, relatos indicam que uma incidência maior do transtorno ocorre entre populações urbanas e de menor renda, em comparação a grupos rurais e com maior renda.^[3] A incidência e a prevalência do transtorno parecem aumentar com o tempo.^[10] Relatos indicam que há uma incidência maior em populações migrantes, que parece persistir na segunda geração.^{[11] [12]} Embora a prevalência de transtornos psicóticos na faixa etária de 10 a 18 anos de idade seja relativamente baixa, de aproximadamente 0.4%, a prevalência da esquizofrenia em pessoas hospitalizadas por motivos psiquiátricos na faixa etária de 10 a 18 anos de idade é de 25%, com um aumento exponencial ao longo da adolescência.^[13]

Há uma tendência de os déficits cognitivos precederem o desenvolvimento da esquizofrenia, persistirem por toda a duração do transtorno e estarem estreitamente ligados aos desfechos funcionais.^[1]

Etiologia

A esquizofrenia é um transtorno multifatorial. O modelo mais usado é a diátese-estresse.^[14] De acordo com essa hipótese, uma pessoa com vulnerabilidades específicas enfrenta uma série de influências estressantes ao longo do tempo, as quais levam aos sintomas.^[15] Estressores específicos (diátese) podem ser biológicos, ambientais ou ambos. Os fatores ambientais incluem perdas e traumas, enquanto os fatores biológicos podem ser infecções e abuso de substâncias, entre outros.

A genética também desempenha um papel importante na herdabilidade.^[16] Evidências atuais sugerem um modelo multifatorial/limiar da hereditariedade da esquizofrenia. Sinais e sintomas diferentes podem estar

ligados aos genes e alguns sintomas podem ser encontrados em familiares assintomáticos de pacientes com esquizofrenia (por exemplo, funcionamento psicossocial desfavorável).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da esquizofrenia não é totalmente compreendida, mas já foi identificado um grande número de anormalidades estruturais e funcionais subjacentes do cérebro.[17] Muitas diferenças neuroanatômicas foram encontradas em estudos de imagens cerebrais feitos durante o período de risco (um período de meses a anos antes da manifestação do transtorno) e nos estágios iniciais da esquizofrenia.[18] Dentre elas, uma redução geral de 5% a 10% do volume do cérebro; um alargamento de volume do ventrículo lateral e do terceiro ventrículo; redução do volume da amígdala e do hipocampo; leve redução do volume do córtex pré-frontal; redução de volume das estruturas subcorticais, como o cerebelo, o núcleo caudado e as estruturas talâmicas; e a inversão ou perda de assimetria entre os hemisférios cerebrais.[19]

Funcionalmente, pessoas com esquizofrenia têm ativação reduzida no córtex pré-frontal quando realizam funções cognitivas executivas, e uma redução na quantidade de sono delta. O potencial P300 relacionado a eventos é uma medida da atividade elétrica do cérebro em resposta aos estímulos. Nos paradigmas P300 e P50, dois estímulos relacionados são repetidos a cada 300 e 50 milissegundos respectivamente. A amplitude do P300 é reduzida nos pacientes afetados, assim como a habituação da resposta evocada pelo P50, relacionada à atenção, é reduzida em comparação aos controles sem história familiar do transtorno.[20] [21] [22] [23] Esses deficits podem atenuar após o tratamento com medicamentos antipsicóticos.

Acredita-se que a causa subjacente destas anormalidades seja um desequilíbrio entre neurotransmissores. Muitos neurotransmissores desempenham um papel, incluindo dopamina, serotonina e glutamato.[24] Embora faltem dados definitivos, existe uma base moderada para sustentar a teoria hiperdopaminérgica, que propõe que a hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos no trato mesolímbico seja o principal fator de desequilíbrio.[25] [26] Os medicamentos que bloqueiam a dopamina reduzem os sintomas psicóticos, enquanto aqueles que aumentam os níveis de dopamina intensificam os sintomas.

A excitotoxicidade é outra teoria que explica a deterioração em longo prazo que caracteriza a evolução típica do transtorno. A estimulação excessiva dos neurônios glutamatérgicos no hipocampo leva à toxicidade e à degeneração eventual desses neurônios.[27]

Classificação

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5)[1]

Devido à falta de especificidade, a classificação do DSM-5 não inclui mais os subtipos de esquizofrenia. No entanto, os novos critérios incluem um especificador para catatonia, especificadores para a evolução (veja abaixo) e um especificador baseado na gravidade dos sintomas (veja abaixo). Como as características do transtorno podem variar, os especificadores podem ser adicionados 1 ano após a manifestação dos sintomas na fase ativa.

Especificadores da evolução

- Episódios múltiplos (atualmente em remissão parcial): quando o paciente se encontra entre episódios agudos e há a presença de sintomas residuais que não preenchem a todos os critérios diagnósticos.
- Episódios múltiplos (atualmente em remissão total): quando não há sintomas clinicamente significantes entre os episódios.
- Contínuo: quando os sintomas se manifestam ao longo de quase toda a evolução do transtorno.
- Primeiro episódio (em remissão parcial ou total): se os sintomas forem mínimos ou inexistentes após o episódio inicial.
- Não especificado: utilizado quando um padrão inespecífico estiver presente.

Especificador da gravidade baseado em sintomas

- A gravidade atual pode ser medida através de uma avaliação quantitativa dos sintomas primários da psicose (isto é, comportamento psicomotor anormal, delírios, discurso desorganizado, alucinações e sintomas negativos). A intensidade máxima dos sintomas durante a última semana é medido através de uma escala de 5 pontos, variando do 0 (não presente) ao 4 (presente e intenso).

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem branco de 22 anos, solteiro, se apresenta na clínica com sua mãe. Ele passa a maior parte do tempo dentro de casa e se recusa a sair sozinho à noite. Até poucos meses atrás, ele trabalhava e vivia de forma independente. O paciente declara que cometeu um erro em sua declaração de imposto de renda e está convencido de que a Receita Federal contratou detetives para descobrir onde ele mora. Ele declara que, desde que cometeu o erro, descobriu uma falha básica no algoritmo utilizado nos cálculos dos impostos que poderá expor a base de todo o sistema de tributação e está convencido de que contrataram assassinos disfarçados de motoqueiros. Depois de mudar para a casa da mãe, ele não viu mais os motoqueiros, mas acredita que eles estejam tentando rastrear suas "atividades mentais". Além disso, ele os ouve do lado de fora da casa discutindo como irão matá-lo; ele relatou o problema à polícia e está procurando ajuda "para derrotar os cobradores de impostos". Ele parece desconfiado, evita contato visual e demora para responder às perguntas enquanto demonstra estar preocupado.

Caso clínico #2

Uma mulher afro-americana de 25 anos de idade foi trazida ao pronto-socorro pela polícia após ser encontrada caminhando em meio ao trânsito de um cruzamento movimentado da cidade. A polícia a coloca em internação involuntária após ela alegar que foi instruída a se matar por vozes acusatórias, de comando. No exame físico, a paciente apresenta aparência desgredada, embotamento afetivo e indiferença e processos de pensamento desorganizados. Ela responde a maior parte das perguntas de forma monossilábica. Quando questionada a respeito das experiências com alucinações auditivas, ela responde de forma afirmativa, mas é incapaz de articular coerentemente os detalhes sobre essas experiências. Ao longo dos exames, ela parece intermitentemente distraída por estímulos internos; quando perguntada sobre qual experiência está tendo no momento, ela afirma: "Eles estão falando comigo." A família da paciente relata que ela tornou-se cada vez mais introvertida após sair de casa para dedicar-se a estudos de pós-graduação em uma universidade local. A família acrescenta que ela teve desempenho acima da média na faculdade, mas, desde que ingressou na universidade, teve que se esforçar para concluir os trabalhos acadêmicos. Após a mudança, seu isolamento tornou-se maior: ela não fez novos amigos, parou de conversar com amigos da faculdade e manteve apenas contato esporádico com familiares. A família não estava ciente de que a paciente havia tido qualquer experiência alucinatória. Ela não tinha história de uso de substâncias ilícitas e o exame toxicológico da urina foi negativo, o que descarta, de forma efetiva, a possibilidade de psicose induzida por drogas.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O transtorno não tem características patognomônicas nem exames laboratoriais confirmatórios; com isso, o diagnóstico apresenta desafios. Uma história familiar de esquizofrenia é um fator de risco importante. A esquizofrenia é um transtorno caracterizado pela ocorrência concomitante de pelo menos dois dos sintomas a seguir: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento desorganizado/catatônico ou sintomas negativos (por exemplo, embotamento afetivo, avoção, anedonia, déficit de atenção ou empobrecimento discursivo e de linguagem) que ocorrem por um intervalo de tempo significativo durante um período de 1 mês (a fase ativa) e associados a problemas contínuos que se estendem por um período

de no mínimo 6 meses. Pelo menos um dos sintomas precisa ser um sintoma positivo.[1] A detecção e o tratamento precoces são importantes, pois reduzem a duração da psicose e podem prever desfechos mais favoráveis, embora alguns estudos não deem suporte a esta observação.[44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58]

Identificação de pacientes com risco de esquizofrenia

Alguns pacientes podem ser identificados antes do desenvolvimento da esquizofrenia plena ("full-blown"). O período de tempo antes do primeiro episódio psicótico é caracterizado por sintomas inespecíficos, ocasionalmente descritos como esquizotaxia, o pródromo ou o período de risco para psicose.[59] [60] O início da psicose pode ser precedido por um período variável (semanas a anos) de anormalidades psicológicas e/ou comportamentais. Consiste principalmente em comprometimentos cognitivos produzidos pelo transtorno e, durante esse período, os pacientes têm dificuldades em várias áreas de desenvolvimento e realizações. O pródromo ocorre tipicamente de 1 a 2 anos antes da manifestação dos sintomas psicóticos. Os pacientes frequentemente descrevem seus pensamentos, como por exemplo, sentimento de autorrecriação e "se eu me esforçar o bastante, terei sucesso". Muitas vezes, estes deficits percebidos não são substantiados quando comparados ao desempenho de pares ou quando informações colaterais são utilizadas. Esses achados de comportamento paralelo são observados em transtornos de personalidade evitadora, esquizoide e esquizotípica. Com o tempo, esses sintomas podem levar à ansiedade e depressão. Há muitas escalas validadas para identificar pessoas com um alto risco de desenvolverem esquizofrenia; no entanto, essas escalas não são usadas na prática clínica (por exemplo, Bonn Scale of Assessment of Basic Symptoms, At Risk Mental Status e a entrevista Structured Prodromal Symptoms).[61] [62] [63] [64] [65]

Pacientes que se apresentam logo após o início do transtorno

No geral, pacientes com os primeiros episódios do transtorno completo são adultos jovens, encaminhados por um familiar ou amigo, e demonstram deterioração de funcionamento com problemas cognitivos por alguns meses. Há uma tendência de os homens se apresentarem antes que as mulheres. A identificação do diagnóstico correto justifica a realização de avaliações adicionais.

Os sintomas dos pacientes podem ser divididos em 4 áreas: sintomas positivos, sintomas negativos, comprometimento cognitivo e distúrbio afetivo. Sinais neurológicos "sutis" podem estar presentes. A abordagem é estabelecer a presença e o padrão dessas características, assim como o declínio funcional associado a elas enquanto elimina sistematicamente as outras causas da psicose. A avaliação é baseada em um questionário clínico, observações e relatos sobre o comportamento do paciente, bem como informações de pessoas em contato próximo com o paciente. Também é importante avaliar o nível funcional do paciente e o apoio de serviços sociais disponíveis. Os exames laboratoriais e as imagens são utilizados para descartar o abuso de drogas e as causas orgânicas da psicose, bem como monitorar os níveis dos medicamentos.

Se não for um diagnóstico novo, a avaliação deverá incluir também a história detalhada do tratamento e da evolução do transtorno do paciente, enquanto ele estava hospitalizado e em atendimento ambulatorial. As intervenções farmacológicas precisam ser revisadas e a possibilidade de não adesão ao medicamento deve ser considerada. Fatores que podem precipitar um episódio psicótico agudo, como o abuso concomitante de drogas ou comorbidades clínicas, deverão ser avaliados.

Sintomas positivos

Sintomas positivos são aqueles considerados um excesso de funções mentais normais. Por exemplo, além da percepção habitual, comum a todos, pessoas com esquizofrenia também têm alucinações. Sintomas positivos incluem delírios, alucinações e processos de pensamento desorganizados.

Alucinações são um dos principais sintomas positivos. Devem ser feitas perguntas quanto à presença e à qualidade das alucinações. As alucinações auditivas são as mais comuns e podem se manifestar dentro ou fora da mente do paciente. Geralmente, são descritas como comandos, conversas e/ou comentários depreciativos ou incessantes. Geralmente o paciente se preocupa com esses sintomas e há uma tendência em descrevê-los detalhadamente quando questionado a respeito, contanto que não seja julgado. Também é possível perceber uma preocupação interna, evidenciada pelo longo tempo decorrido entre as perguntas e as respostas. O paciente pode estar respondendo a estímulos internos, retardando as suas respostas. Ele pode inclusive responder verbalmente a esses estímulos, dando claras evidências ao médico de que as alucinações estão presentes. Alucinações visuais, olfativas e gustativas também podem ocorrer, mas são menos comuns. As alucinações táteis (ou seja, pulsos elétricos, sensação de rastejamento) raramente estão presentes na esquizofrenia e devem alertar para a suspeita de psicose induzida por drogas. As alucinações cinestésicas ocorrem raramente e são sensações infundadas, como a sensação de queimação no cérebro, dor insuportável na medula óssea ou uma sensação de dilatação dos vasos sanguíneos.

Delírios referem-se a crenças fixas que não se baseiam na realidade e não podem ser explicadas como parte do histórico cultural do paciente. Tipos comuns incluem delírios persecutórios, de grandiosidade, de niilismo ou religiosos. Outros tipos de delírios incluem delírios de controle de pensamento, como inserção de pensamentos (falsas crenças de que alguém colocou pensamentos na cabeça do paciente) ou delírios de retirada de pensamentos (crenças de que alguém está roubando pensamentos da cabeça do paciente). A irradiação de pensamentos refere-se a uma crença de que os pensamentos do paciente estão sendo transmitidos e podem ser percebidos por outras pessoas. Os delírios de referência consistem na crença de que eventos comuns ou coincidências referem-se diretamente ao paciente (por exemplo, mensagens pessoais na televisão e jornais; dois estranhos que começam a conversar "de propósito" quando o paciente passa por eles). Os delírios comumente se apresentam no início do transtorno, possivelmente como uma tentativa de explicar as mudanças de experiências prodrômicas. Geralmente, os delírios mudam de tema durante o período prodrômico e a fase inicial da doença; com o passar dos anos, os delírios tendem a se tornar cristalizados.

A identificação de delírios pode ser mais desafiadora que a identificação de alucinações, já que as crenças do paciente estão ligadas a situações da vida real. Os pacientes acreditam que seus delírios sejam reais, e com o tempo desenvolvem conexões bastante elaboradas. Eles podem apresentar grande preocupação a respeito de seu sistema de ideias. A grandiosidade e a paranoia associadas podem ajudar a identificar possíveis delírios.

Além de alucinações e delírios, vários sintomas positivos deverão ser avaliados durante a entrevista inicial. Elas incluem:

- Comportamento bizarro ou desorganizado
- Tangencialidade: refere-se à incapacidade de focar em um tópico, pulando de um assunto a outro sem a mínima conexão entre eles.
- Frouxidão de associação (descarrilamento): refere-se à incoerência completa causada pela tangencialidade extrema.

- Salada de palavras: um tipo de discurso onde não há conexões entre as palavras
- Afeto incongruente: refere-se a uma falta de conexão entre o conteúdo do pensamento e do discurso
- Circunstancialidade: refere-se à incapacidade de oferecer uma resposta precisa devido a inclusão demasiada de detalhes desnecessários
- Fala maníaca: refere-se ao discurso rápido e intenso
- Discurso distraível: Refere-se à incapacidade de manter a atenção. O paciente muda de um tópico a outro com a mínima provocação ou é frequentemente distraído por estímulos externos sem importância ou irrelevantes
- Desrealização: refere-se a uma percepção alterada onde o mundo externo é estranho ou irreal. Se esse sintoma for saliente, outras patologias deverão ser consideradas
- Déjà-vu: uma paramnésia onde os pacientes têm a sensação ou ilusão de que estão vendo algo que já viram. Se esse sintoma for saliente, outras patologias deverão ser consideradas
- Verbificação: uma repetição de palavras na ausência de estímulos
- Perseveração: uma repetição da mesma resposta a estímulos diferentes.

Sintomas negativos

Sintomas negativos referem-se a uma diminuição ou perda da função mental normalmente presente em pessoas sem esquizofrenia. Uma diminuição da função dopaminérgica em determinadas áreas do cérebro, especialmente no córtex pré-frontal, pode contribuir para os sintomas negativos de esquizofrenia. Sintomas negativos incluem deficits de motivação, aumento do isolamento social e diminuição da expressão emocional e mostraram estar inversamente correlacionados ao funcionamento geral e à qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia. Os sintomas negativos podem se manifestar a qualquer momento durante a evolução do transtorno e podem piorar com a psicose aguda, a depressão e os efeitos adversos relacionados ao uso de drogas.^[66] Eles incluem:

- Comportamento de isolamento social: os pacientes apresentam uma perda de entusiasmo por qualquer atividade
- Embotamento afetivo: refere-se à redução ou à ausência da capacidade de expressar emoções
- Anedonia: uma ausência da capacidade de apreciar todos os tipos de atividades, incluindo atividades construtivas e recreacionais e interações sociais
- Alogia: redução quantitativa e qualitativa da fala
- Avolição: a capacidade reduzida ou a incapacidade de iniciar e persistir em um comportamento direcionado à realização de um objetivo. Isso pode levar ao desenvolvimento de comportamentos que são aparentemente direcionados a um objetivo, mas que são realizados de maneira afetada.

Catatonias

Os sintomas catatônicos representam um estado de perda extremo ou excesso prejudicial de atividade motora. Os sintomas catatônicos a seguir são ocasionalmente observados em pacientes com esquizofrenia:

- Estupor catatônico: uma resposta reduzida ao ambiente, imobilidade e mutismo (casos mais graves). Pode apresentar agitação ou retardo psicomotor
- Rigidez catatônica: refere-se à imobilidade e à resistência ao movimento
- Negativismo catatônico: ocorre quando o paciente recusa todas instruções

- Excitação catatônica: é um aumento geral da atividade motora, que não é uma resposta ao ambiente
- Estereotipias: comportamentos afetados direcionados à realização de um objetivo que se manifestam uniformemente, como movimentos repetitivos
 - Paracinesias: comportamentos afetados direcionados à realização de um objetivo que se manifestam como caretas, espasmos e movimentos bruscos
 - Ecopraxia: um comportamento afetado direcionado à realização de um objetivo que se manifesta como a repetição dos movimentos observados em outras pessoas
 - Obediência automática: um comportamento afetado direcionado à realização de um objetivo que se manifesta como a execução automática de instruções
 - Flexibilidade cêrea: um comportamento afetado direcionado à realização de um objetivo que se manifesta como a habilidade de manter posições impostas por longos períodos de tempo.

Deficits cognitivos, sintomas afetivos e sintomas físicos

A esquizofrenia afeta todas as áreas cognitivas. Pessoas com esquizofrenia podem apresentar problemas de atenção, linguagem, memória e função executiva. A função executiva refere-se a uma série de habilidades cognitivas necessárias para controlar e regular comportamentos e habilidades. Entre elas estão as habilidades de começar e parar ações, antecipar desfechos, se adaptar a novas situações e planejar comportamentos futuros em situações novas. Uma habilidade que é muitas vezes considerada parte da função executiva é a capacidade de formar pensamentos abstratos. Comprometimentos cognitivos são os primeiros sintomas a se manifestarem e são as características predominantes do período pré-prodrômico.

Os transtornos afetivos também são comuns e podem se manifestar durante o período de risco ou prodrômico, ou no quadro completo da doença. A depressão é comum imediatamente após uma exacerbação psicótica aguda; não está claro se isso ocorre porque a depressão sucede a psicose ou porque talvez ela seja mais fácil de reconhecer quando os sintomas positivos estão menos ativos. O embotamento afetivo, um sintoma negativo primário, precisa ser diferenciado da depressão. A tendência suicida é uma das complicações mais perigosas do transtorno.[67] O risco de suicídio ao longo da vida para pacientes com esquizofrenia é de cerca de 5%. O risco de suicídio é mais alto no início da doença.[68] [69] [70]

Os pacientes também podem apresentar elação. Assim como na depressão, a elação é geralmente precedida por psicose na esquizofrenia. A ansiedade pode ocorrer a qualquer momento durante as fases aguda ou crônica da esquizofrenia. Embora os transtornos afetivos possam ocorrer como parte da esquizofrenia, transtornos comórbidos, como o abuso de substâncias, toxinas ou condições clínicas devem ser considerados como parte do diagnóstico diferencial. Se a mudança no afeto ocorrer antes da manifestação dos sintomas psicóticos, um transtorno afetivo com psicose é o diagnóstico mais provável em vez de esquizofrenia.

Em geral, o exame neurológico não revela deficits macroscópicos, mas pode ser significativo para sinais neurológicos "sutis", os quais são encontrados em mais da metade das pessoas com esquizofrenia e em um número considerável de familiares consanguíneos.[71] [72] Eles incluem deficits de coordenação motora, deficits de movimentos oculares de rastreamento lento, deficits de integração sensorial

e desorientação direita-esquerda. Embora o valor clínico desses achados seja limitado, há algumas evidências de que sua presença possa estar associada a um pior prognóstico.[73] [74]

Os pacientes com esquizofrenia podem apresentar somatização. A somatização é causada por estresse psicológico, expressado somaticamente pelo subconsciente e representado por sintomas físicos que persistem e podem afetar qualquer sistema de órgãos. Exemplos comuns desses sintomas incluem dor, sintomas gastrointestinais e sintomas "pseudoneurológicos" (aqueles causados por qualquer deficiência neurológica para a qual não há explicação médica).

Exames diagnósticos

A intoxicação por medicamentos pode levar a psicose ou ela pode exacerbar transtornos psicóticos subjacentes. Portanto, o exame de urina para detecção de drogas é essencial para qualquer paciente apresentando um episódio psicótico. O teste de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) é recomendado para todos os pacientes com risco de estarem infectados por uma DST, já que a sífilis e o vírus da imunodeficiência humana (HIV), em particular, podem causar sintomas psiquiátricos.

Uma tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio pode ser recomendada se um exame neurológico indicar uma patologia, como demência ou massas tumorais.

Um hemograma completo também deve ser considerado para rastrear a anemia. A fadiga e a depressão são associadas à anemia e podem mimetizar sintomas negativos. As anormalidades no volume de eritrócitos também podem sugerir deficiências de vitaminas ou consumo elevado de bebidas alcoólicas.

Critérios de diagnóstico

Após a conclusão da avaliação do paciente, pode ser feito um diagnóstico de esquizofrenia de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5), se os seguintes critérios forem atendidos:[1]

- Dois ou mais dos seguintes sintomas estão presentes: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento desorganizado/catatônico ou sintomas negativos. Pelo menos um dos sintomas precisa ser um sintoma positivo
- Os sintomas ocorrem por um período de no mínimo 1 mês (pode ser menos com tratamento) e são associados a um período de no mínimo 6 meses de declínio funcional
- Os sintomas não ocorrem concomitantemente ao uso de substâncias ou a um episódio de transtorno do humor.

Os critérios da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) para esquizofrenia exigem uma combinação de pelo menos um sintoma psicótico da primeira lista e pelo menos dois sintomas, incluindo outros sintomas psicóticos positivos, pensamento ou fala desorganizados, sintomas negativos ou catatonia.

Entre os sintomas psicóticos da primeira lista estão eco de pensamento, inserção ou retirada de pensamento e transmissão de pensamentos, delírios de controle, influência ou passividade, percepção delirante, outros delírios estranhos e alucinações auditivas com observações sobre o comportamento do paciente ou que falem sobre o paciente na terceira pessoa.[75]

Fatores de risco

Fortes

história familiar de esquizofrenia

- Quanto mais próxima for a relação familiar de um parente afetado, maior será o risco.[28]

Fracos

aumento da idade paterna

- Parece haver um aumento significativo no risco de esquizofrenia em crianças de pais mais velhos (idade ≥ 30).[29]

complicações obstétricas

- Isso inclui retardo de crescimento fetal, infecção materna, incompatibilidades de grupo sanguíneo, hipóxia perinatal e parto prematuro.[30]

uso de maconha

- O uso crônico da maconha pode aumentar a vulnerabilidade à esquizofrenia e a probabilidade de desenvolver o transtorno (razão de chances de aproximadamente 2.2-2.8).[31] [32] [33] [34] [35] O uso de cannabis após o início da primeira psicose está associado a um aumento do risco de recidiva e de não adesão à medicação antipsicótica. Os resultados de uma análise prospectiva sugeriram que até 36% dos efeitos negativos do uso continuado de cannabis em pacientes com psicose se deve a uma redução na concordância com a medicação.[36]

quociente de inteligência (QI) baixo

- Um estudo de coorte de acompanhamento longitudinal e de longo prazo observou adolescentes que apresentam risco ultra-alto de desenvolver psicose. QI baixo foi o único fator neurocognitivo que distinguiu os pacientes com risco ultra-alto que desenvolveram psicose daqueles que não a desenvolveram e dos controles.[37]

disfunção motora

- Sinais neurológicos leves (anormalidades menores no desempenho motor ao exame clínico; por exemplo, rigidez, desequilíbrio de marcha, tremor) diferenciam indivíduos que apresentam risco ultra-alto de psicose. Estes sinais também se correlacionam com um aumento ao longo do tempo na gravidade dos sintomas negativos.[38] [39] [40]

estresse psicológico

- Evidências sugerem uma ligação entre os estressores psicológicos e o início do transtorno.[41]

abuso na infância

- Está conectado a um aumento do risco de desenvolvimento da psicose na vida adulta.[42]

nascimento no final do inverno ou início da primavera

- A evidência é discutível.[43]

clima mais frio

- Existe uma correlação inversa entre o desfecho da esquizofrenia e as temperaturas médias diárias.[5]

condição migratória

- Relatos indicam que há uma incidência maior em populações migrantes, que parece persistir na segunda geração.^{[11] [12]}

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco principais incluem história familiar de esquizofrenia e abuso de substâncias.

alucinações auditivas (comum)

- Um sintoma positivo.
- Esse é o tipo de alucinação mais comum de se encontrar.
- Pode ocorrer dentro ou fora da mente do paciente.
- Geralmente, elas são descritas como comandos, conversas e/ou comentários depreciativos ou incessantes.

delírios (comum)

- Um sintoma positivo.
- Delírios persecutórios, de grandiosidade, de niilismo ou religiosos são falsas crenças fixas que não pertencem ao histórico cultural do paciente. Sintomas positivos que se apresentam no início do transtorno, possivelmente como uma tentativa de explicar as mudanças de experiências prodrômicas. É comum que os delírios mudem de tema no pródromo e no início do transtorno. Com o tempo, esses delírios tornam-se cristalizados.
- Delírios de inserção ou retirada de pensamentos são sintomas positivos e são tipos de delírios sobre o controle dos pensamentos. Pessoas que passam por esta experiência sentem-se como se alguém estivesse colocando ou retirando os pensamentos de sua mente.
- A irradiação de pensamentos é outro delírio em que o paciente acredita que seus pensamentos estejam sendo transmitidos e podem ser percebidos por outras pessoas.
- As ideias de referência são um tipo mais leve de delírio de controle do pensamento no qual o paciente passa a acreditar que eventos comuns referem-se diretamente a ele (por exemplo, mensagens pessoais na televisão e jornais).

avolição (comum)

- Um sintoma negativo.
- A capacidade reduzida ou a incapacidade de iniciar e persistir em um comportamento direcionado à realização de um objetivo.
- Os sintomas negativos podem se manifestar a qualquer momento durante a evolução do transtorno e podem piorar com a psicose aguda, a depressão e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos.^[66]

anedonia (comum)

- Um sintoma negativo.
- Uma ausência da capacidade de apreciar todos os tipos de atividades, incluindo atividades construtivas e recreacionais e interações sociais.

- Os sintomas negativos podem se manifestar a qualquer momento durante a evolução do transtorno e podem piorar com a psicose aguda, a depressão e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos.[66]

comportamento de isolamento social (comum)

- Um sintoma negativo.
- Os pacientes apresentam uma perda de entusiasmo por qualquer atividade.
- Os sintomas negativos podem se manifestar a qualquer momento durante a evolução do transtorno e podem piorar com a psicose aguda, a depressão e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos.[66]

embotamento afetivo (comum)

- Um sintoma negativo.
- Refere-se à redução ou à ausência da capacidade de expressar emoções.
- Os sintomas negativos podem se manifestar a qualquer momento durante a evolução do transtorno e podem piorar com a psicose aguda, a depressão e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos.[66]

alogia (comum)

- Um sintoma negativo.
- Refere-se à redução quantitativa e qualitativa da fala.
- Os sintomas negativos podem se manifestar a qualquer momento durante a evolução do transtorno e podem piorar com a psicose aguda, a depressão e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos.[66]

deficits cognitivos (comum)

- A esquizofrenia afeta todas as áreas cognitivas. Os pacientes podem apresentar problemas de atenção, linguagem, memória e função executiva.
- A função executiva descreve uma série de habilidades cognitivas necessárias para controlar e regular comportamentos e habilidades. Entre elas estão as habilidades de começar e parar ações, antecipar desfechos, se adaptar a novas situações e planejar comportamentos futuros em situações novas. Uma habilidade que é muitas vezes considerada parte da função executiva é a capacidade de formar pensamentos abstratos.
- Comprometimentos cognitivos são os primeiros sintomas a se manifestarem e são as características predominantes do período pré-prodrômico.

somatização (comum)

- A somatização é causada por estresse psicológico, expressado somaticamente pelo subconsciente e representado por sintomas físicos que persistem e podem afetar qualquer sistema de órgãos.
- Exemplos comuns desses sintomas incluem dor, sintomas gastrointestinais e sintomas "pseudoneurológicos" (aqueles causados por qualquer deficiência neurológica para a qual não há explicação médica).

Outros fatores de diagnóstico

comportamento bizarro ou desorganizado/catatônico (comum)

- Um sintoma positivo.

tangencialidade e frouxidão de associação (descarrilamento) (comum)

- Um sintoma positivo.
- A tangencialidade se refere à inabilidade de focar em um tópico, pulando de um assunto a outro sem a mínima conexão entre eles.
- Frouxidão de associação (descarrilamento) se refere à incoerência completa causada pela tangencialidade extrema.

circunstancialidade (comum)

- Um sintoma positivo.
- Refere-se à inabilidade de oferecer uma resposta precisa devido a inclusão demasiada de detalhes desnecessários.

pressão de discurso (comum)

- Um sintoma positivo, que se refere ao discurso rápido e intenso.

discurso distraível (comum)

- Um sintoma positivo.
- Refere-se à incapacidade de manter a atenção. O paciente muda de um tópico a outro com a mínima provocação ou é frequentemente distraído por estímulos externos sem importância ou irrelevantes.

depressão (comum)

- Mais comum imediatamente após uma exacerbação psicótica aguda. A razão disso pode ser porque a depressão segue a psicose ou porque ela é mais fácil de reconhecer quando os sintomas positivos estão menos ativos.

probabilidade de suicídio (comum)

- A tendência suicida é uma das complicações mais perigosas do transtorno. Aproximadamente 5% dos pacientes com esquizofrenia cometerão suicídio; e o risco é mais alto no início do transtorno.[\[68\]](#) [\[69\]](#) [\[70\]](#)

ansiedade (comum)

- Pode se manifestar a qualquer momento durante a evolução do transtorno.

elação (comum)

- Ocorre em sequência a psicose.

afeto incongruente (comum)

- Refere-se a uma falta de conexão entre o conteúdo do pensamento e do discurso.

verbigeração (comum)

- Um sintoma positivo.
- Uma repetição de palavras na ausência de estímulos, em contraste com perseveração, que é a repetição da mesma resposta a estímulos diferentes.

perseveração (comum)

- Um sintoma positivo.

- Uma repetição da mesma resposta a estímulos diferentes, em contraste com verbigeração, uma repetição de palavras na ausência de estímulos.

salada de palavras (comum)

- Um sintoma positivo.
- Um tipo de discurso onde não há conexões entre as palavras.

desrealização (incomum)

- Um sintoma positivo.
- Refere-se a uma percepção alterada onde o mundo externo é estranho ou irreal.
- Se este sintoma for saliente, outras patologias deverão ser consideradas.

alucinações não auditivas (incomum)

- Um sintoma positivo.
- Alucinações visuais, olfativas e gustativas são incomuns (exacerbadas por gostos e cheiros desagradáveis). As alucinações táteis, como pulsos elétricos, sensação de rastejamento, raramente estão presentes com esquizofrenia (descarte a possibilidade de psicose induzida por drogas). As alucinações cinestésicas são sensações infundadas, como a sensação de queimação no cérebro, dor insuportável na medula óssea ou uma sensação de dilatação dos vasos sanguíneos.

déjà-vu (incomum)

- Um sintoma positivo.
- Uma paramnésia onde os pacientes têm a sensação ou ilusão de que estão vendo algo que já viram.
- Se este sintoma for saliente, outras patologias deverão ser consideradas.

comportamentos afetados direcionados a objetivos (incomum)

- Um sintoma negativo.
- As estereotipias são movimentos uniformemente repetitivos.
- As paracinesias incluem caretas, espasmos e movimentos bruscos.
- A ecopraxia é a repetição de movimentos observados nos outros.
- A obediência automática é a execução automática de instruções.
- A flexibilidade cêrea é a habilidade de manter posições impostas por longos períodos de tempo.

sintomas catatônicos (incomum)

- Um sintoma negativo.
- O estupor catatônico pode apresentar agitação ou retardo psicomotor. Associado a uma resposta reduzida ao ambiente, imobilidade e mutismo (casos mais graves).
- A rigidez catatônica se refere à imobilidade e à resistência ao movimento.
- O negativismo catatônico ocorre quando o paciente recusa todas instruções.
- A excitação catatônica é um aumento geral da atividade motora, que não é uma resposta ao ambiente.

deficits neurológicos "sutis" (incomum)

- Um exame neurológico geralmente não revela deficits macroscópicos. Os deficits "sutis" são achados neurológicos menores, encontrados em mais da metade dos pacientes com esquizofrenia e em um número significativo de familiares consanguíneos.^{[71] [72]}
- Eles incluem deficits de coordenação motora, deficits de movimentos oculares de rastreamento lento, deficits de integração sensorial e desorientação direita-esquerda.

- O valor clínico desses achados é muito limitado, embora haja algumas poucas evidências de que a presença deles possa estar associada a um prognóstico pior.[73] [74]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|---|--|
| diagnóstico clínico <ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é baseado nos critérios de diagnóstico, com testes realizados apenas para descartar outras possíveis causas dos sintomas e sinais do paciente. | preenche critérios de diagnóstico |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|--|---|
| tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM) de crânio <ul style="list-style-type: none"> • Indicada para descartar a possibilidade de massas tumorais ou mudanças consistentes com a demência se anormalidades forem observadas no exame neurológico. • A demência pode estar associada a delírios semelhantes. | normal na esquizofrenia; não é rotineiramente solicitada, a não ser que haja anormalidades neurológicas ou início tardio |
| ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) sérico para HIV <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitada para qualquer paciente com suspeita de DSTs. O HIV pode causar sintomas psiquiátricos e deve ser descartado. | normal na esquizofrenia; positiva na infecção por HIV |
| teste de reagina plasmática rápida (RPR) sérica <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitada para qualquer paciente com suspeita de DSTs. A infecção por sífilis pode causar sintomas psiquiátricos e deve ser descartada. | normal na esquizofrenia; positiva na infecção por sífilis |
| Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • A hemoglobina (Hb) reduzida, o hematócrito reduzido e o volume corpuscular médio elevado ou reduzido são encontrados na anemia. A fadiga e a depressão são associadas à anemia e podem mimetizar sintomas negativos. • As anormalidades no volume de eritrócitos também podem sugerir deficiências de vitaminas ou consumo elevado de bebidas alcoólicas. No caso da clozapina, os médicos devem monitorar a contagem absoluta de neutrófilos na linha basal, durante o tratamento e >4 semanas após a descontinuação do tratamento. | normal na esquizofrenia; Hb reduzida na anemia |
| exame de urina para detecção de drogas <ul style="list-style-type: none"> • A intoxicação por medicamentos pode causar sintomas similares a psicose ou exacerbar transtornos psicóticos e a sua possibilidade deve ser excluída. | normal na esquizofrenia |
| monitoramento do nível dos medicamentos no plasma <ul style="list-style-type: none"> • O monitoramento do nível de plasma é essencial para o lítio e a clozapina, e útil para a carbamazepina, o ácido valproico e a olanzapina. Estes níveis devem continuar sendo monitorados após alterações de medicamento e periodicamente. | consulte os valores laboratoriais normais específicos a hospitais |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--|---|---|
| Transtorno esquizoafetivo | <ul style="list-style-type: none"> Combinação de psicose (isto é, delírios, alucinações) e sintomas afetivos que estão estreitamente relacionados no tempo, mas se manifestam quase que de maneira independente uns dos outros, como agrupamentos de sintomas. Os sintomas afetivos estão presentes por um tempo considerável da duração total da doença. | <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. |
| Transtorno psicótico induzido por substâncias | <ul style="list-style-type: none"> Transtornos relacionados ao uso de substâncias imitam as psicopatologias muito bem. Os delírios não são tão cristalizados como na esquizofrenia, mas alucinações auditivas ainda podem se manifestar. Uma história do consumo de drogas deve incluir uma avaliação da duração, frequência, posologia e a data em que foi usada pela última vez.[76] As drogas mais frequentemente associadas às psicoses fazem parte do uso pesado e persistente da maconha; drogas estimulantes, como metanfetamina, cocaína e anfetaminas; psicotomiméticos, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e drogas similares à cetamina; e inalantes, como tolueno, gasolina e vários tipos de colas. Uma história de uso extenso de drogas poderá resultar em sintomas psicóticos que persistem em longo prazo, até anos após a última exposição. | <ul style="list-style-type: none"> Um exame de urina para detecção de drogas pode detectar a droga causadora dos sintomas. Se a análise toxicológica for negativa e houver história de uso de substâncias ilícitas, a relação causa-efeito pode ser explicada a partir da entrevista clínica e da revisão dos registros médicos. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---|---|--|
| Demência com psicose | <ul style="list-style-type: none"> Os delírios podem ser similares, mas não há uma história de psicose antes do início da demência. A idade avançada, história familiar de demência e o declínio cognitivo gradual sugerem demência. | <ul style="list-style-type: none"> A tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética cranioencefálica podem revelar sinais característicos da demência causadora. |
| Depressão com psicose | <ul style="list-style-type: none"> Geralmente, a depressão ocorre antes de os sintomas psicóticos aparecerem, e esses sintomas costumam ser congruentes com o humor e não preenchem os critérios de esquizofrenia. | <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico |
| Transtorno bipolar com psicose | <ul style="list-style-type: none"> Geralmente, o transtorno do humor ocorre antes de os sintomas psicóticos aparecerem, e esses sintomas costumam ser congruentes com o humor e não preenchem os critérios de esquizofrenia. | <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. |
| Transtornos de simulação e factícios | <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem precisar de tranquilização constante devido a sintomas psicológicos ou físicos fictícios criados consciente ou inconscientemente. Atenção especial deve ser dada para quaisquer inconsistências na história, apresentações de doenças atípicas e respostas evasivas quando o paciente fornecer detalhes sobre seus sintomas. Informações objetivas vindas de outras pessoas responsáveis ou de contatos próximos ao paciente podem ser úteis. Isso deve ser distinguido da somatização. Pacientes sofrendo de esquizofrenia com verdadeira somatização não são tipicamente evasivos nem carentes de conforto. | <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---|--|--|
| Transtorno delirante | <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes sofrem de um ou mais delírios e não atendem aos outros critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5) (por exemplo, alucinações, discurso desorganizado, sintomas negativos). | <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. |
| Transtorno psicótico breve | <ul style="list-style-type: none"> Este transtorno é diferenciado por um período curto de psicose (<1 mês), não acompanhado por declínio funcional. | <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. |
| Transtorno global do desenvolvimento (TGD) | <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de esquizofrenia é dado a pacientes com TGD somente se os delírios e alucinações salientes se apresentarem por no mínimo 1 mês (ou menos se o tratamento for bem-sucedido). Os médicos devem coletar uma história da infância do paciente em busca de deficits globais. No TGD, o início de interações interpessoais anormais, habilidades atrasadas ou aberrantes de comunicação e um número limitado de atividades e interesses se manifestam nos primeiros anos de vida. A esquizofrenia infantil (antes dos 5 anos de idade) é rara, mesmo que alguns pacientes com TGD sofram com alucinações ocasionalmente. | <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--|---|---|
| Psicose orgânica | <ul style="list-style-type: none"> Várias condições clínicas podem causar sintomas psiquiátricos. Doenças que afetam o cérebro podem causar psicose, como epilepsia, tumores (não somente tumores cerebrais), lesões cerebrais traumáticas, vírus da imunodeficiência humana (HIV), neurosífilis, pelagra, deficiência da vitamina B12, encefalite herpética e doença de Wilson, entre outras. A história e o exame físico ajudam a diferenciar o diagnóstico. | <ul style="list-style-type: none"> Exames laboratoriais ajudarão na diferenciação, como reagina plasmática rápida (RPR), testes de HIV, reação em cadeia da polimerase do vírus do herpes simples (HSV-PCR) no líquido cefalorraquidiano (LCR), nível de cobre na urina, ceruloplasmina no sangue e nível de vitamina B12. |
| Intoxicação por monóxido de carbono | <ul style="list-style-type: none"> A psicose devida ao monóxido de carbono está sempre acompanhada por uma longa história de psicose, como na esquizofrenia. Uma história detalhada deve ser colhida para apurar a possível exposição a toxinas. | <ul style="list-style-type: none"> No pronto-socorro, é possível fazer um rastreamento de toxinas para verificar a presença de carboxi-hemoglobina. |
| Envenenamento por metais pesados | <ul style="list-style-type: none"> A psicose devida à exposição a metais pesados (por exemplo, brometo e mercúrio) está sempre acompanhada por uma longa história de psicose, como na esquizofrenia. Uma história detalhada deve ser colhida para apurar a possível exposição a toxinas. A psicose pode se manifestar repentinamente, mas os sintomas entrarão em remissão quando a exposição for tratada. | <ul style="list-style-type: none"> No pronto-socorro, é possível fazer uma triagem de toxinas para verificar os níveis de brometo e mercúrio. O exame sorológico para brometo mostrará resultados >50 mg. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--|--|--|
| Psicose induzida por medicamentos | <ul style="list-style-type: none"> Alguns pacientes são mais suscetíveis à psicose e confusão causadas por medicamentos receitados. Medicamentos como esteroides, anticolinérgicos, dissulfiram, digitálicos e L-dopa são as causas mais comuns. Deve ser feita uma revisão cuidadosa dos medicamentos do paciente, incluindo medicamentos de venda livre. | <ul style="list-style-type: none"> Os sintomas desaparecem assim que o medicamento desencadeante é suprimido. Se disponível, o nível quantitativo dos agentes deve ser calculado. |
| Hipertireoidismo | <ul style="list-style-type: none"> A psicose é acompanhada por sinais físicos, como taquicardia, bócio, perda inexplicável de peso, palpitações, tremores, fraqueza muscular ou protrusão inexplicável dos olhos (doença de Graves). | <ul style="list-style-type: none"> T3 e T4 séricos elevados com um nível baixo de hormônio estimulante da tireoide. |
| Hiperparatireoidismo | <ul style="list-style-type: none"> Pode desencadear a psicose.[77] [78] [79] Muitas vezes, a ansiedade e depressão também são observados. Os sintomas e sinais físicos podem incluir dores nos ossos, fraturas (devido a osteoporose), má qualidade do sono, fadiga, cólica renal (devido à nefrolitíase), mialgias, parestesias e câibras musculares. Sinais da causa podem estar presentes, como massa dura e densa do pescoço ou mandíbula, características de insuficiência renal crônica ou características da síndrome de má absorção. | <ul style="list-style-type: none"> Os valores de cálcio sérico são normais ou elevados no hiperparatireoidismo primário e baixos no hiperparatireoidismo secundário. No hiperparatireoidismo primário e secundário, o nível de paratormônio (PTH) no soro é elevado. |

Critérios de diagnóstico

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5)[1]

A esquizofrenia pode ser diagnosticada se as seguintes condições forem atendidas:

- Dois ou mais dos seguintes sintomas estão presentes: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento desorganizado/catatônico ou sintomas negativos. Pelo menos um dos sintomas precisa ser um sintoma positivo
- Os sintomas ocorrem por um período de no mínimo 1 mês (pode ser menos com tratamento) e são associados a um período de no mínimo 6 meses de declínio funcional
- Os sintomas não ocorrem concomitantemente ao uso de substâncias ou a um episódio de transtorno do humor.

Classificação Internacional de Doenças (CID-10)[75]

Os critérios para esquizofrenia exigem uma combinação de pelo menos um sintoma psicótico da primeira lista e pelo menos dois sintomas, incluindo outros sintomas psicóticos positivos, pensamento ou fala desorganizados, sintomas negativos ou catatonia.

Entre os sintomas psicóticos da primeira lista estão eco de pensamento, inserção ou retirada de pensamento e transmissão de pensamentos, delírios de controle, influência ou passividade, percepção delirante, outros delírios estranhos e alucinações auditivas com observações sobre o comportamento do paciente ou que falem sobre o paciente na terceira pessoa.

Abordagem passo a passo do tratamento

O manejo deve ser compreendido como uma atividade vitalícia e envolve o estabelecimento de um regime estável de manutenção de antipsicóticos e intervenções psicossociais apoiadas por um plano de acompanhamento abrangente. A não adesão é um desafio importante nesta população, pois os pacientes apresentam uma compreensão diminuída de sua doença.[80] A detecção e o tratamento precoces são importantes, pois reduzem a duração da psicose e podem prever desfechos mais favoráveis.[44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58] A esquizofrenia está associada a uma frequência elevada de afecções clínicas. Também está associada a um tempo de vida reduzido de aproximadamente 14.5 anos em comparação com a população geral, com uma redução média de 15.9 anos para homens e 13.6 anos para mulheres.[81] O manejo dos efeitos adversos dos medicamentos utilizados para tratar a esquizofrenia é crucial, pois muitos destes efeitos aumentam ainda mais o risco de afecções clínicas.

Terapia farmacológica: princípios gerais do tratamento

Prevenção da psicose

Caso se considere que uma pessoa apresenta maior risco de desenvolver psicose, o recomendável é oferecer terapia cognitivo-comportamental (TCC) e não iniciar qualquer medicamento antipsicótico.[82] Estressores emocionais, psicológicos e de outros tipos devem ser abordados. Ansiedade, depressão, abuso de substâncias e transtornos de personalidade devem ser rastreados e tratados.

Episódio psicótico agudo

- Antipsicóticos (de primeira ou segunda geração), são o tratamento de primeira escolha. Geralmente, a preferência é por antipsicóticos de segunda geração em vez dos antipsicóticos de primeira geração, já que os agentes da segunda geração estão associados a um risco mais baixo de efeitos adversos.
- Os resultados de uma revisão sistemática sugerem que o haloperidol pode ser um tratamento aquém do ideal para o tratamento agudo de um primeiro episódio de esquizofrenia em comparação com antipsicóticos de segunda geração (com base geralmente na baixa qualidade das evidências e nos pequenos tamanhos das amostras).[83]
- Para pacientes diagnosticados recentemente, recomenda-se o uso de um antipsicótico que não seja clozapina e olanzapina como um tratamento de primeira linha.[84]
- O primeiro episódio deve ser tratado por pelo menos 1 ano com antipsicóticos. Geralmente, doses menores de antipsicóticos são necessárias para tratar um primeiro episódio em vez de tratar pacientes cronicamente doentes ou que tiveram recidiva.[85]
- A intervenção precoce pode diminuir o risco de recidiva ou nova hospitalização.[85]
- Até que os medicamentos antipsicóticos surtam efeito, benzodiazepínicos podem ajudar a aliviar sofrimento emocional, insônia e outros distúrbios comportamentais secundários à psicose.[85]
- Lorazepam e antipsicóticos de primeira geração mostraram eficácia comparável para agressividade e agitação psicomotor secundárias à psicose aguda. Uma combinação de lorazepam e um antipsicótico intramuscular de curta duração pode atenuar a agressividade secundária à psicose.[85]
- Antipsicóticos intramusculares atípicos (aripirazol, olanzapina e ziprasidona) não são inferiores a haloperidol intramuscular para agitação secundária à psicose aguda. Os antipsicóticos intramusculares atípicos apresentam maior risco de efeitos adversos cardíacos e metabólicos, mas

menor risco de efeitos colaterais motores quando comparados a antipsicóticos intramusculares típicos.

- Há algumas evidências de baixa qualidade que sugerem que a olanzapina intramuscular pode ser superior ao aripiprazol intramuscular no tratamento da agressão aguda ou da agitação secundária à psicose.[86]
- Recomenda-se que seja evitada a combinação de olanzapina e benzodiazepínicos intramusculares por causa do aumento do risco de morte súbita. Da mesma forma, deve-se evitar a combinação de benzodiazepínicos intramusculares com clozapina por causa do risco de insuficiência respiratória.[85]
- A loxapina por via inalatória pode ser usada nos casos de agitação em pacientes agudamente psicóticos. Essa formulação apresenta uma ação de início rápido, é bem tolerada e fácil de administrar e pode ser melhor aceita por indivíduos e grupos em comparação a antipsicóticos orais ou intramusculares.
- Para pacientes com exacerbação aguda de esquizofrenia (após o episódio inicial), o tratamento de primeira linha deve ser um medicamento antipsicótico diferente da clozapina.[84] É importante obter informações sobre os tratamentos anteriores, incluindo dosagens, duração dos tratamentos e resposta a cada agente específico. A escolha dos medicamentos apropriados é feita após considerar o quadro clínico, a preferência do paciente, a adesão do medicamento anterior, efeitos adversos imediatos e a longo prazo dos medicamentos,[87] [88] respostas a intervenções anteriores e possíveis custos financeiros ao paciente e sua família.[84]
- Os pacientes devem receber a dose mínima para controlar seus sintomas, com acompanhamento adequado para possíveis ajustes do medicamento e monitoramento de efeitos adversos.[89] O medicamento deve ser continuado indefinidamente, mas ajustado ou descontinuado se os efeitos adversos forem intoleráveis. Não há correlação entre a dose e seu efeito terapêutico, mas o risco de sinais extrapiramidais (por exemplo, acatisia, parkinsonismo e distonia) aumenta com a dose.
- Os pacientes que não apresentam nem mesmo uma melhora mínima após 2 semanas de tratamento antipsicótico provavelmente não apresentarão resposta depois e podem se beneficiar de uma mudança de tratamento.[90]
- Para pessoas com múltiplos episódios esquizofrênicos, que apresentam resposta a tratamento e que estejam sofrendo uma exacerbação aguda da doença, deve-se considerar o tratamento com um novo agente. A duração mínima recomendada do teste terapêutico com um novo agente é 2 semanas, com um limite superior de 6 semanas para observar a resposta ideal. Se for notada resposta ao tratamento, o medicamento deve ser ajustado e continuado indefinidamente.[62]
- A mudança de antipsicóticos típicos para atípicos não é recomendada se o paciente estiver alcançando bom controle de sua doença sem efeitos colaterais inaceitáveis.[85]
- Se a exacerbação aguda for o resultado da falta de adesão e o medicamento previamente usado for efetivo, o medicamento deverá ser retomado e poderá ser ajustado conforme necessário.
- No caso de sintomas negativos residuais, deve-se considerar a mudança para um antipsicótico atípico ou o uso de estratégias de potencialização.[85]
- Atualmente, faltam dados de ensaios clínicos para orientar a escolha do tratamento em crianças e adolescentes com a apresentação inicial da psicose. Esses dados são cruciais, já que a extrapolação de estudos com adultos não pode ser necessariamente presumida. Como todos os medicamentos psicotrópicos estão associados a importantes efeitos adversos, uma análise cuidadosa dos riscos/benefícios é essencial antes de se iniciar o tratamento em crianças e adolescentes.

- Um ensaio clínico randomizado comparando liberação prolongada de quetiapina com aripiprazol em crianças e adolescentes com primeiro episódio de psicose não demonstrou qualquer diferença significativa entre os grupos de tratamento em termos de gravidade dos sintomas psicóticos após 12 semanas de tratamento. A liberação prolongada de quetiapina foi associada a mais eventos adversos metabólicos e o aripiprazol foi associado a mais acatisia inicial e mais sedação.[91]

Terapia de manutenção

- Para a terapia de manutenção, recomenda-se o tratamento contínuo. O tratamento intermitente e direcionado pode aumentar o risco de exacerbação e recidiva dos sintomas e não é recomendado.[84] [85] Para múltiplos episódios, recomenda-se o tratamento de manutenção por, no mínimo, 2 a 5 anos e, em casos graves, continuação por toda a vida com antipsicóticos. A duração do tratamento deve ser individualizada com base na motivação dos pacientes e nos fatores psicossociais. Não há estratégia confiável para determinar uma dose efetiva mínima para evitar recidiva.[85]
- Alguns pacientes com esquizofrenia obtêm apenas uma melhora limitada nos sintomas com o tratamento antipsicótico inicial. Nesta situação, ocasionalmente se administra um tratamento antipsicótico combinado, no qual um segundo antipsicótico é adicionado ao medicamento inicial. Uma metanálise Cochrane de ensaios clínicos randomizados e controlados (com base em evidências de qualidade baixa ou muito baixa) revelou que a maior parte das pessoas recebendo uma combinação de antipsicóticos apresentou uma melhora nos sintomas. Não houve diferenças significativas na terapia combinada em comparação à monoterapia em termos de taxas de recidiva, hospitalização, efeitos adversos ou descontinuação do tratamento.[92]
- Em casos de resistência ao tratamento, em que os pacientes não respondam a pelo menos 2 tentativas adequadas de 2 agentes antipsicóticos diferentes, a clozapina é recomendada.[93] A clozapina também deve ser considerada para pacientes esquizofrênicos que exibam sintomas contínuos de hostilidade e/ou comportamento violento, e para aqueles com probabilidade de suicídio evidente e constante.[84] O ensaio terapêutico com a clozapina deve durar no mínimo 8 semanas, mas se não houver resposta em até 6 meses, os medicamentos com riscos mais baixos de reações adversas devem ser considerados.[84] [93] [94]
- Para pacientes com uma longa história de não adesão e especialmente para aqueles com abuso comórbido de substâncias, deve-se considerar os medicamentos injetáveis de ação prolongada.[95] [96] Antipsicóticos injetáveis de ação prolongada podem reduzir o risco de recidiva[97] e o risco de nova hospitalização[98] em comparação com os antipsicóticos orais. O procedimento de transição da formulação oral para a intramuscular varia de acordo com o medicamento. Alguns medicamentos precisam ser descontinuados antes ou juntamente com o início da fórmula intramuscular, enquanto outros exigem uma redução progressiva depois que a fórmula intramuscular for iniciada.

Antipsicóticos de segunda geração

- Os antipsicóticos de segunda geração incluem: aripiprazol,[99] [100] [101] olanzapina, paliperidona,[102] [103] quetiapina,[104] [105] risperidona[106] ziprasidona,[107] asenapina,[108] lurasidona,[109] [110] iloperidona (não aprovado para uso na União Europeia),[111] brexpiprazol,[112] cariprazina,[113] e clozapina.[114] A paliperidona é um metabólito ativo da risperidona.[115] [116] [117] [118] Risperidona, paliperidona, olanzapina, ziprasidona e aripiprazol estão disponíveis em formulações injetáveis de ação prolongada e em formulações orais.[118]

[119] [120] [121] [122] [123] [124] A cariprazina atualmente não é aprovada pela Food and Drug Administration para tratamento dos sintomas negativos de esquizofrenia.

- Os benefícios dos antipsicóticos de segunda geração, em termos de redução do risco de efeitos adversos extrapiramidais e discinesia tardia, precisam ser ponderados de forma individual em comparação a um risco maior de ganho de peso e de causar a síndrome metabólica que são relatados com alguns antipsicóticos de segunda geração (por exemplo, olanzapina).[125]
- Atuando como um grupo, esses medicamentos parecem ser mais eficientes na prevenção da recidiva em comparação aos antipsicóticos de primeira geração.[126]
- Em comparação a outros antipsicóticos de segunda geração, a olanzapina parece ser ligeiramente superior; no entanto, esse pequeno aumento em superioridade deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao seu risco mais elevado de provocar ganho de peso e a causar a síndrome metabólica, quando comparada a todos os outros neurolépticos, exceto a clozapina.[127]
- Efeitos adversos: olanzapina,[128] clozapina, quetiapina, paliperidona e risperidona causam aumento de peso e possivelmente outros efeitos metabólicos adversos.[129] [130] [131] Aparentemente, a ziprasidona causa um aumento de peso menor.[132] [133] Os pacientes com um alto risco cardiovascular devem evitar agentes que causem o aumento de peso. A risperidona apresenta riscos maiores de sintomas extrapiramidais em comparação a outros agentes da mesma classe, sobretudo com doses >6 mg/dia, mas seu risco é menor que aquele apresentado por antipsicóticos de primeira geração.[134] [135] [136] A olanzapina e a quetiapina aumentarão o risco de doença coronariana em uma projeção de 10 anos ajustada com covariáveis.[137]
- A clozapina pode diminuir o número de neutrófilos e às vezes pode causar neutropenia grave. O monitoramento da contagem absoluta de neutrófilos é necessário em pacientes que tomam clozapina. A programação é toda semana nos primeiros 6 meses, a cada 2 semanas nos 6 meses seguintes e, posteriormente, uma vez ao mês indefinidamente.
- O aripiprazol é o único agonista parcial da dopamina de sua classe.[138] A meia-vida é aproximadamente de 5 dias, e se for ajustado muito rapidamente, os pacientes poderão não tolerar este medicamento devido à inquietação e ativação.[139]
- Embora o uso de doses mais elevadas que a dose máxima aprovada desses agentes possa ser observado na prática, no momento, as evidências que corroboram o uso de doses mais elevadas são insuficientes.[84] [140]

Antipsicóticos de primeira geração

- Os medicamentos antipsicóticos de primeira geração incluem perfenazina, haloperidol e flufenazina; existem vários outros agentes similares disponíveis.
- A flufenazina e o haloperidol estão disponíveis em formulações injetáveis de ação prolongada.
- A eficácia de medicamentos antipsicóticos de primeira geração é bem-estabelecida. As vantagens em utilizar esses medicamentos são os custos reduzidos, a disponibilidade de formulações injetáveis de haloperidol e flufenazina, o bom controle dos sintomas positivos e nenhum risco mais elevado de efeitos adversos.[141]
- No entanto, os antipsicóticos de primeira geração geralmente não são recomendados como tratamentos iniciais para esquizofrenia por causa da maior probabilidade de ocorrer discinesia tardia e da falta de efeito sobre os sintomas negativos, que podem piorar. Apesar dessa recomendação, o início da administração desses medicamentos pode se dar de forma antecipada em determinados casos.
- Se um paciente tiver uma resposta clínica limitada ou inexistente a antipsicóticos de primeira geração com doses altas, mas se forem observados sinais extrapiramidais, o nível do

medicamento deverá ser determinado, pois significa que o paciente pode metabolizar o medicamento rapidamente.

- Na gestação, os antipsicóticos de primeira geração parecem ser menos prejudiciais que os antipsicóticos de segunda geração em termos de risco de complicações metabólicas gestacionais, peso elevado para a idade gestacional e peso ao nascer.[142]

Outras terapias

- Enquanto não há tratamento aprovado para os sintomas negativos da esquizofrenia, uma variedade de intervenções tem sido utilizada para aumentar a resposta ao tratamento com antipsicóticos por meio da redução dos sintomas negativos.[143]
 - Quando adicionados ao tratamento com antipsicóticos, antidepressivos selecionados (por exemplo, trazodona, fluoxetina, mirtazapina) são mais efetivos no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia que o tratamento somente com antipsicóticos.[144] [145] [146]
 - Os inibidores de acetilcolinesterase[147] e a memantina[148] em combinação com antipsicóticos atípicos podem melhorar os sintomas negativos.
 - A ondansetrona pode ser utilizada como uma terapia adjuvante no tratamento de sintomas negativos.[149]
 - O antibiótico minociclina pode melhorar os déficits funcionais quando combinado com antipsicóticos atípicos[150] e os sintomas negativos quando combinado com risperidona.[151]
 - A potencialização de um medicamento antipsicótico com ginkgo pode resultar em uma melhora geral, assim como uma melhora dos sintomas negativos da esquizofrenia crônica.[152]
- Uma variedade de medicamentos também pode ser eficaz no tratamento de sintomas afetivos associados ao transtorno. Os medicamentos antidepressivos podem ser utilizados em pacientes com depressão, embora os dados que corroborem seu uso em pacientes com esquizofrenia sejam fracos.[153] [154]
- Estabilizadores do humor são adicionados a medicamentos antipsicóticos para controlar mudanças bruscas de humor e impulsividade extrema nos pacientes com transtorno bipolar associado. Até 20% dos pacientes com esquizofrenia tomam estabilizadores do humor, embora os dados que corroborem seu uso sejam controversos.[155] Os ansiolíticos também podem ser considerados em pacientes com sintomas de ansiedade.

Eletroconvulsoterapia (ECT)

Há evidências que sugerem que a ECT, em combinação com medicamentos antipsicóticos, pode oferecer benefícios em curto prazo para melhorar o estado mental e a probabilidade de alta hospitalar, embora esses benefícios não sejam sustentados em médio a longo prazo. Contudo, ela deve ser considerada, particularmente quando se deseja que a melhora global e a redução de sintomas ocorram de forma rápida. Este também é o caso para aqueles que demonstram resposta limitada somente com o uso do medicamento.[156] [157] O aumento da clozapina com ECT pode ser considerado em pacientes com esquizofrenia resistente a tratamento.[158]

Intervenções psicossociais

Intervenções psicossociais são componentes essenciais para o manejo do transtorno no longo prazo. Em um estudo, os pacientes que receberam um ano adicional de intervenção psicossocial após o primeiro

epísódio de psicose apresentaram melhores desfechos que aqueles tratados com cuidados psiquiátricos graduais.[159]

- Para que os pacientes sigam o tratamento e para que o tratamento seja bem-sucedido, é preciso resolver os assuntos relacionados às incertezas de moradia, baixa renda, habilidades inadequadas para o trabalho, pouco apoio social e acesso restrito aos cuidados de saúde. As diretrizes da Patient Outcome Research Team (Equipe de Pesquisa de Desfechos do Paciente - PORT) recomendam as seguintes intervenções psicossociais para a esquizofrenia: tratamento comunitário assertivo, apoio profissional assistido, treinamento de habilidades, TCC, intervenções de economia de fichas e serviços baseados na família.[84] O manejo intensivo de casos reduz o número de hospitalizações e melhora a adesão ao tratamento e as funções sociais.[160] 1[A]Evidence
- Psicoeducação breve de qualquer forma pode reduzir as taxas de recidiva no médio prazo e promover a adesão terapêutica no curto prazo.[161]
- A prevenção do suicídio é fundamental e inclui o monitoramento de sintomas da depressão e dos fatores de risco do suicídio.[69] [68]
- Há evidências limitadas de que o treinamento de habilidades sociais possa melhorar as habilidades do paciente com interação social e comunicação.[162]
- O emprego com assistência pode reduzir a hospitalização, aumentar a produtividade e ajudar a manter o emprego.[163] [164] A reabilitação vocacional pode ajudar a melhorar o desempenho no local de trabalho; no entanto, o emprego estável em longo prazo é raro.[165]
- A terapia cognitivo-comportamental (TCC) não aparenta ser melhor que intervenções inespecíficas para o controle do transtorno.[166] [167]
- A remediação cognitiva, isoladamente ou[168] em combinação com TCC e/ou sessões em grupo pode melhorar os deficits cognitivos e o desajuste social, aumentando assim o número de pessoas que podem se beneficiar de um emprego com assistência e trabalho competitivo.[168] [169] A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é mais eficaz em diminuir sintomas positivos, enquanto o treinamento de habilidades sociais é eficaz em diminuir sintomas negativos.[170] [171]
- Um ambiente estressante no lar pode afetar o bem-estar e a recuperação de pacientes de forma negativa. O tratamento da família[172] ou a psicoeducação[173] é útil para ajudar as famílias a lidarem com os problemas como o estresse e o estigma social associado ao transtorno, bem como com as formas sobrecarregadas de comunicação dentro da família (envolvendo críticas, raiva e interações emocionalmente carregadas). As intervenções familiares podem reduzir os níveis de emoção expressos dentro da família, melhorar a deficiência social geral, reduzir o risco de recidiva e melhorar a adesão ao medicamento.[172] 2[C]Evidence
- Uma ferramenta importante para todos os pacientes é a educação sobre o transtorno e o medicamento, promovendo o conhecimento e a adesão.[174] Grupos de defesa de pacientes como a National Alliance on Mental Illness (NAMI) nos EUA podem ser muito úteis para os pacientes e suas famílias quanto ao apoio prático e emocional incluindo, como fontes de informações sobre a doença, cuidadores, recursos da comunidade (como grupos, oportunidades para voluntariado, treinamento profissional e emprego), assuntos econômicos e jurídicos e outros. [National Alliance on Mental Illness]

Essas intervenções psicológicas podem ser utilizadas para ajudar a melhorar o funcionamento social, comunicação, qualidade de vida e prospecto de emprego do paciente; contudo, problemas como o abuso concomitante de substâncias podem limitar sua eficácia.[175] [176] [177] [178] O tratamento com terapia de grupo também é útil.[179]

Outras terapias

A fisioterapia oferece benefícios com relação aos cuidados multidisciplinares de pessoas com esquizofrenia.[180] [181] A ioga[182] [183] [184] [185] e musicoterapia[186] podem ser opções adjuvantes efetivas.

O treinamento da assertividade parece promover melhoras quanto a assertividade, ansiedade social e comunicação interpessoal entre pacientes hospitalizados com esquizofrenia crônica.[187]

Manutenção da saúde

A maioria dos transtornos mentais, incluindo a esquizofrenia, está associada a uma frequência elevada das afecções clínicas e a uma expectativa de vida de 15 a 20 anos mais curta. Uma metanálise e uma revisão sistemática de 2017 revelaram que, em todo mundo, pessoas com esquizofrenia morrem em média 14.5 anos mais cedo que a população geral. O número de anos de possível perda de vida foi maior para homens que para mulheres (15.9 anos em comparação com 13.6 anos).[81] O manejo dos efeitos adversos dos medicamentos utilizados para tratar a esquizofrenia é crucial, pois muitos destes efeitos aumentam ainda mais o risco de afecções clínicas. A manutenção da saúde é focada para lidar com os seguintes efeitos adversos:

- Efeitos adversos neurológicos: os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais extrapiramidais (como acatisia, parkinsonismo e distonia) e discinesia tardia. Eles são particularmente comuns em pacientes que tomam medicamentos antipsicóticos de primeira geração. Embora não seja específica, a escala de graduação "Abnormal Involuntary Movement Scale" é muito útil para este propósito e deve ser usada rotineiramente.[188]
- Anormalidades metabólicas: o uso de medicamentos antipsicóticos de segunda geração requer monitoramento rigoroso dos efeitos adversos metabólicos. Uma nova pesquisa sugere que a homeostase da glicose já é alterada no início da doença no caso da esquizofrenia, indicando que pacientes podem apresentar aumento do risco de desenvolver diabetes do tipo 2 mesmo antes do início do tratamento antipsicótico. Isto é clinicamente importante, considerando-se que os antipsicóticos podem afetar ainda mais a regulação de glicose.[189]
- O peso dos pacientes deve ser monitorado a cada visita. O aumento de um ponto no índice de massa corporal (IMC; a menos que o IMC seja <18.5) requer a consideração de um agente alternativo. A circunferência da cintura deve ser monitorada. Antes que o paciente comece a tomar um novo medicamento antipsicótico, é importante testar a glicemia basal em jejum. A glicemia em jejum deve ser testada após 4 meses e depois a cada ano para pacientes com fatores de risco significativos. Se houver aumento de peso, a glicemia em jejum deverá ser testada a cada 4 meses. É importante verificar o perfil lipídico quando os pacientes estão tomando medicamentos antipsicóticos, podendo ser repetidos a cada 2 anos, se a lipoproteína de baixa densidade (LDL) estiver normal, ou a cada 6 meses, se a LDL estiver >3.37 mmol/L (>130 mg/dL). Qualquer anormalidade deve ser manejada adequadamente com terapia hipolipemiante e terapia antidiabética conforme necessário.[190] Uma intervenção comportamental para perda de peso é eficaz em adultos com sobrepeso ou obesos que têm transtorno mental grave.[191] As orientações para promover a saúde que visam a correção da obesidade e a melhora do condicionamento cardiovascular de pacientes com esquizofrenia são uma estratégia de tratamento efetiva em longo prazo.[192]
- Prolactina excessiva: medicamentos antipsicóticos com bloqueio de dopamina mais elevado, como haloperidol, flufenazina e risperidona, podem causar aumento de prolactina com galactorreia,

ginecomastia e amenorreia.[193] Os médicos devem permanecer em alerta para esses efeitos e diminuir a dose ou trocar os medicamentos se eles ocorrem.

- Anormalidades cardíacas: prolongamento do intervalo QT, achatamento da onda T e torsades de pointes foram relatados com o uso de antipsicóticos. Um eletrocardiograma (ECG) inicial pode ser necessário, especialmente se houver fatores de risco cardiovascular, como história pessoal de doença cardiovascular (anormalidades de condução e/ou anormalidades cardíacas ou fatores de risco identificados no exame físico) ou se o paciente estiver sendo admitido como paciente hospitalizado.[194]
- A clozapina pode diminuir o número de neutrófilos e às vezes pode causar neutropenia grave. O monitoramento da contagem absoluta de neutrófilos é necessário em pacientes que tomam clozapina. A programação é toda semana nos primeiros 6 meses, a cada 2 semanas nos 6 meses seguintes e, posteriormente, uma vez ao mês indefinidamente.
- Hipotensão postural: isso pode ocorrer com qualquer paciente e geralmente é transitório durante as primeiras horas ou dias de tratamento. Os idosos são especialmente vulneráveis. As medidas preventivas incluem educar o paciente a assumir uma posição ereta lentamente.
- Níveis plasmáticos do medicamento: o monitoramento dos níveis plasmáticos é essencial para o lítio e a clozapina, e útil para a carbamazepina, o valproato e a olanzapina. Esses níveis devem continuar sendo monitorados periodicamente depois da mudança dos medicamentos.
- Efeitos adversos anticolinérgicos: os sintomas podem ser divididos em duas categorias: periférica (por exemplo, xerostomia, constipação, visão turva, retenção urinária) e central (por exemplo, delirium). Os pacientes geralmente desenvolvem uma tolerância aos efeitos adversos, como xerostomia. Enxaguar a boca com água ou mascar chicletes sem açúcar pode ajudar. Para a visão turva, uma redução temporária da posologia do medicamento pode ser indicada. Se o paciente estiver apresentando retenção urinária aguda ou delirium, o medicamento deverá ser descontinuado.
- Parece haver um aumento do risco de vírus transmitidos por sangue em pacientes com transtornos mentais graves, incluindo esquizofrenia. Um estudo de base populacional sueco descobriu que, após considerar fatores sociodemográficos, as chances do HIV eram 2.57 mais altas em pessoas com transtornos mentais graves que na população em geral; as chances do vírus da hepatite B eram 2.29 vezes mais altas, e as chances do vírus da hepatite C eram 6.18 vezes mais altas. Descobriu-se que o abuso de substâncias é o maior contribuinte para o aumento do risco, indicando necessidade de identificar e direcionar o abuso comórbido de substâncias em pacientes com transtorno esquizoafetivo, bem como identificar outras intervenções para prevenir infecções por vírus transmitidos por sangue.[195]

Manejo de um episódio psicótico agudo

Um episódio psicótico agudo pode ocorrer em 1 das 3 situações a seguir:

- O primeiro episódio psicótico
- Descompensação psicótica, causada pela não adesão ao tratamento ou estressores
- Resistência a antipsicóticos, que significa uma resposta inadequada à terapia apesar de dosagem adequada.

Frequentemente, o paciente requer internação hospitalar. Os eventos que indicam a necessidade de internação hospitalar incluem a violência, o controle reduzido do comportamento, a falta de discernimento e a probabilidade de suicídio. É importante manter o paciente em um ambiente seguro e estável. Em casos de agitação extrema e violência, um medicamento antipsicótico intramuscular de curta

duração pode ser administrado, geralmente em combinação com um benzodiazepínico injetável, como lorazepam.

Se o episódio agudo foi a primeira manifestação do transtorno, o paciente precisa começar a tomar um medicamento antipsicótico. Como esses pacientes geralmente desconhecem medicamentos antipsicóticos e estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de sintomas extrapiramidais, as doses iniciais devem ser baixas. Na maioria dos casos, uma dose no limite mais baixo da escala de doses padrão é apropriada.^[196] Se um episódio agudo ocorreu devido à descompensação psicótica ou resistência ao antipsicótico, frequentemente é necessário aumentar a posologia do medicamento ou iniciar com um novo medicamento. Se no passado o paciente respondeu bem a um agente específico e o episódio agudo é um resultado direto da não adesão, a dosagem do paciente pode ser ajustada para a dose previamente efetiva.

Há evidências que sugerem que a ECT, em combinação com medicamentos antipsicóticos, pode oferecer benefícios em curto prazo para melhorar o estado mental e a probabilidade de alta hospitalar, embora esses benefícios não sejam sustentados em médio a longo prazo. Contudo, ela deve ser considerada, particularmente quando se deseja que a melhora global e a redução de sintomas ocorram de forma rápida. Este também é o caso para pacientes que demonstram resposta limitada somente com o uso do medicamento.^{[156] [157]}

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Inicial (resumo) | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| com risco de desenvolver psicose | |
| 1a | terapia cognitivo-comportamental |

| Agudo (resumo) | |
|--------------------------|---|
| episódio psicótico agudo | |
| 1a | começar ou reavaliar os medicamentos antipsicóticos orais |
| adjunto | antipsicótico intramuscular ou por via inalatória |
| adjunto | lorazepam intramuscular |
| adjunto | eletroconvulsoterapia (ECT) |

| Em curso (resumo) | |
|---------------------|--|
| sintomas crônicos | |

| Em curso | | (resumo) |
|---|------|---|
| | 1a | antipsicóticos de segunda geração por via oral |
| | mais | intervenções psicossociais e outras |
| | mais | manutenção da saúde |
| | 2a | antipsicóticos de primeira geração por via oral |
| | mais | intervenções psicossociais ou outras |
| | mais | manutenção da saúde |
| | 3a | antipsicóticos de segunda ou primeira geração por via intramuscular |
| | mais | intervenções psicossociais e outras |
| | mais | manutenção da saúde |
| ■ sintomas comórbidos do espectro bipolar | mais | estabilizadores do humor |
| ■ depressão comórbida | mais | antidepressivos |
| ■ ansiedade comórbida | mais | ansiolíticos |
| ■ sintomas negativos salientes | mais | antidepressivos selecionados ou extrato de ginkgo ou ondansetrona |

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

com risco de desenvolver psicose

- 1a terapia cognitivo-comportamental**
- » Caso se considere [197] que uma pessoa apresenta maior risco de desenvolver psicose, o recomendável é oferecer terapia cognitivo-comportamental (TCC) e não iniciar qualquer medicamento antipsicótico.[82]
 - » Estressores emocionais, psicológicos e de outros tipos devem ser abordados. Ansiedade, depressão, abuso de substâncias e transtornos de personalidade devem ser rastreados e tratados.

Agudo

episódio psicótico agudo

- 1a começar ou reavaliar os medicamentos antipsicóticos orais**

Opções primárias

» **risperidona**: 1 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 16 mg/dia

OU

» **paliperidona**: 6 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/dia

OU

» **quetiapina**: 25 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas; 300 mg por via oral (liberação modificada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia

OU

Agudo

» **ziprasidona**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

OU

» **aripiprazol**: 10-15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

OU

» **iloperidona**: 1 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 24 mg/dia

OU

» **asenapina**: 5 mg por via sublingual duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **lurasidona**: 40 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 80 mg/dia

OU

» **brexpiprazol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, aumentar para 2 mg uma vez ao dia por 3 dias, depois aumentar para 4 mg uma vez ao dia de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

OU

» **zotepina**: 25 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia

OU

» **amissulprida**: 400 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2 doses fracionadas, aumentar gradualmente de

Agudo

acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia

OU

» **sertindol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **olanzapina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **cariprazina**: 1.5 mg por via oral uma vez ao dia no dia um, aumentar para 3 mg uma vez ao dia no dia 2, depois aumentar em incrementos de 1.5 a 3 mg/dia de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

OU

» **clozapina**: 12.5 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 900 mg/dia
Talvez só esteja disponível em programas de distribuição restrita em alguns países.

Opções terciárias

» **haloperidol**: 0.5 a 2 mg por via oral duas a três vezes ao dia inicialmente, ajustar a dose gradualmente de acordo com a resposta e tolerabilidade, a dose habitual é de 5-20 mg/dia, máximo de 30 mg/dia
Doses de até 100 mg/dia podem ser usadas de acordo com o fabricante. Doses >100 mg foram usadas em pacientes gravemente resistentes a tratamento; porém, isso é raro e deve ser feito sob orientação de um especialista.

OU

» **flufenazina**: 2.5 a 10 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

OU

Agudo

» **perfenazina**: 4-8 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 64 mg/dia

OU

» **loxapina por via inalatória**: 10 mg por via inalatória em dose única uma vez em 24 horas

» Um episódio psicótico agudo pode ocorrer em 1 das 3 situações a seguir: o primeiro episódio psicótico, descompensação psicótica ou resistência antipsicótica.

» Frequentemente, o paciente requer internação hospitalar. Os eventos que indicam a necessidade de internação hospitalar incluem a violência, o controle reduzido do comportamento, a falta de discernimento e a probabilidade de suicídio. É importante manter o paciente em um ambiente seguro e estável.

» Se o episódio agudo foi a primeira manifestação do transtorno, o paciente precisa começar a tomar um medicamento antipsicótico. Como esses pacientes geralmente desconhecem medicamentos antipsicóticos e estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de sintomas extrapiramidais, as doses iniciais devem ser baixas. Na maioria dos casos, uma dose no limite mais baixo da escala de doses padrão é apropriada.[196]

» Se um episódio agudo ocorreu devido à descompensação psicótica ou resistência ao antipsicótico, frequentemente é necessário aumentar a posologia do medicamento ou iniciar com um novo medicamento. Se no passado o paciente respondeu bem a um agente específico e o episódio agudo é um resultado direto da não adesão, a dosagem do paciente pode ser ajustada para a dose previamente efetiva.

» Nos casos de pacientes que não respondem a no mínimo 2 tentativas adequadas com 2 agentes antipsicóticos diferentes, a clozapina é recomendada[93] e também deve ser considerada para pacientes esquizofrênicos que exibam sintomas contínuos de hostilidade e/ou comportamentos violentos, ou para aqueles com probabilidade de suicídio evidente e constante. Neutropenia foi relatada com o uso de clozapina. O monitoramento da contagem absoluta de neutrófilos é necessário em pacientes que tomam clozapina. A programação

Agudo

é toda semana nos primeiros 6 meses, a cada 2 semanas por 6 meses e, posteriormente, uma vez ao mês indefinidamente. A cariprazina atualmente não é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento dos sintomas negativos de esquizofrenia.

» Na gestação, os antipsicóticos de primeira geração parecem ser menos prejudiciais que os antipsicóticos de segunda geração em termos de risco de complicações metabólicas gestacionais, peso elevado para a idade gestacional e peso ao nascer.^[142]

» Para os pacientes que recusam as formulações orais ou intramusculares, pode-se considerar a loxapina por via inalatória. O medicamento atinge a concentração arterial máxima em menos de 2 minutos após rápida absorção por meio dos pulmões.

» Em 2017, a European Medicines Agency (EMA) recusou-se a aprovar a autorização de introdução no mercado do antipsicótico iloperidona, uma vez que os seus benefícios não foram considerados superiores aos seus riscos. A EMA considera modesta a eficácia do medicamento. Havia preocupações sobre o início tardio da ação (2-3 semanas). Um risco significativo de prolongamento do intervalo QT foi observado, em particular, em pacientes que tomavam outros medicamentos específicos de forma concomitante.^[111] A loperidona ainda é aprovada pela FDA dos EUA e está disponível para uso em outros países não pertencentes à União Europeia.

adjunto antipsicótico intramuscular ou por via inalatória

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **olanzapina**: 5-10 mg por via intramuscular em dose única inicialmente, uma segunda dose pode ser administrada 2 horas depois se necessário, máximo de 30 mg/dia

OU

» **ziprasidona**: 10-20 mg por via intramuscular em dose única inicialmente, pode repetir 10 mg a cada 2 horas ou 20 mg a cada 4 horas se necessário, máximo de 40 mg/dia

Opções secundárias

Agudo

» **loxapina por via inalatória:** 10 mg por via inalatória em dose única uma vez em 24 horas

» Em casos de agitação extrema e violência, um medicamento antipsicótico intramuscular de curta duração pode ser administrado, geralmente em combinação com um benzodiazepínico injetável, como lorazepam.

» Na gestação, os antipsicóticos de primeira geração parecem ser menos prejudiciais que os antipsicóticos de segunda geração em termos de risco de complicações metabólicas gestacionais, peso elevado para a idade gestacional e peso ao nascer.^[142]

» Para os pacientes que recusam as formulações orais ou intramusculares, pode-se considerar a loxapina por via inalatória. O medicamento atinge a concentração arterial máxima em menos de 2 minutos após rápida absorção por meio dos pulmões.

adjunto **lorazepam intramuscular**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **lorazepam:** 1-2 mg por via intramuscular em dose única, repetir a cada 8 horas se necessário

» Em casos de extrema agitação e violência, o lorazepam intramuscular é administrado frequentemente em combinação com um medicamento antipsicótico intramuscular de curta duração.

adjunto **eletroconvulsoterapia (ECT)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Há evidências que sugerem que a ECT, em combinação com o tratamento com medicamentos antipsicóticos, pode oferecer benefícios em curto prazo para melhorar o estado mental e a probabilidade de alta hospitalar; embora esses benefícios não se sustentem em médio e longo prazo. Contudo, ela deve ser considerada, particularmente quando se deseja que a melhora global e a redução de sintomas ocorram de forma rápida. Este também é o caso para aqueles que demonstram resposta limitada somente com o uso do medicamento.^{[156] [157]}

Agudo

» O aumento da clozapina com ECT pode ser considerado em pacientes com esquizofrenia resistente a tratamento.^[158]

Em curso

sintomas crônicos

1a antipsicóticos de segunda geração por via oral

Opções primárias

» **risperidona**: 1 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 16 mg/dia

OU

» **paliperidona**: 6 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/dia

OU

» **olanzapina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **quetiapina**: 25 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas; 300 mg por via oral (liberação modificada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia

OU

» **ziprasidona**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

OU

» **aripiprazol**: 10-15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente

Em curso

de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

OU

» **iloperidona**: 1 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 24 mg/dia

OU

» **asenapina**: 5 mg por via sublingual duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **lurasidona**: 40 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 80 mg/dia

OU

» **brexpiprazol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, aumentar para 2 mg uma vez ao dia por 3 dias, depois aumentar para 4 mg uma vez ao dia de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

OU

» **zotepina**: 25 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia

OU

» **amissulprida**: 400 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2 doses fracionadas, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia

OU

» **sertindol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

Em curso

» **penfluridol**: 40-80 mg por via oral uma vez por semana

Opções secundárias

» **cariprazina**: 1.5 mg por via oral uma vez ao dia no dia um, aumentar para 3 mg uma vez ao dia no dia 2, depois aumentar em incrementos de 1.5 a 3 mg/dia de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

OU

» **clozapina**: 12.5 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 900 mg/dia
Talvez só esteja disponível em programas de distribuição restrita em alguns países.

» A escolha do primeiro antipsicótico é feita depois de se considerar os efeitos adversos do medicamento,[87] [88] o quadro clínico e as intervenções prévias de cada paciente.[198]

» Em comparação aos antipsicóticos de primeira geração, os antipsicóticos de segunda geração parecem ser melhores na prevenção da recidiva.[126]

» Observe que na gestação, os antipsicóticos de primeira geração parecem ser menos prejudiciais que os antipsicóticos de segunda geração em termos de risco de complicações metabólicas gestacionais, peso elevado na idade gestacional e peso ao nascer.[142]

» A risperidona apresenta riscos maiores de sintomas extrapiramidais em comparação a outros agentes da mesma classe, sobretudo com doses >6 mg/dia, mas seu risco é menor que aquele apresentado por antipsicóticos de primeira geração.[134] [135]

» Olanzapina,[128] clozapina, quetiapina, paliperidona e risperidona causam aumento de peso e possivelmente outros efeitos metabólicos adversos.[129] [130] [131] A ziprasidona causa menos aumento de peso.[132] [133]

» A olanzapina e a quetiapina aumentarão o risco de doença coronariana em uma projeção de 10 anos ajustada com covariáveis.[137]

» O aripiprazol é o único agonista parcial da dopamina de sua classe.[138] A meia-vida é de aproximadamente 5 dias, e se for ajustado muito rapidamente, os pacientes poderão não

Em curso

tolerar este medicamento devido à inquietação e ativação.

» Doses mais baixas podem ser necessárias para pacientes idosos, pacientes debilitados ou pacientes com risco de hipotensão.

» Deve-se considerar um ensaio terapêutico com a clozapina se o paciente não obtiver sucesso com dois tipos diferentes de medicamentos antipsicóticos de segunda geração. Essa terapêutica deve durar no mínimo 8 semanas, mas se não houver resposta em até 6 meses, os medicamentos com riscos mais baixos de reações adversas devem ser considerados.^{[84] [93] [199]} O uso de clozapina requer o monitoramento da contagem absoluta de neutrófilos. A programação é toda semana nos primeiros 6 meses, a cada 2 semanas nos 6 meses seguintes e, posteriormente, uma vez ao mês indefinidamente. Recomenda-se a verificação dos níveis de clozapina pré-dose (vale) na ausência de melhora no tratamento com clozapina. É necessário um nível de faixa média de 200-300 nanogramas/mL para resposta ao tratamento, com faixa mais elevada (350-450 nanogramas/mL) se a resposta continuar desfavorável.^[200] A cariprazina atualmente não é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento dos sintomas negativos de esquizofrenia.

» Em 2017, a European Medicines Agency (EMA) recusou-se a aprovar a autorização de introdução no mercado do antipsicótico iloperidona, uma vez que os seus benefícios não foram considerados superiores aos seus riscos. A EMA considera modesta a eficácia do medicamento. Havia preocupações sobre o início tardio da ação (2-3 semanas). Um risco significativo de prolongamento do intervalo QT foi observado, em particular, em pacientes que tomavam outros medicamentos específicos de forma concomitante.^[111] A loperidona ainda é aprovada pela FDA dos EUA e está disponível para uso em outros países não pertencentes à União Europeia.

mais

intervenções psicossociais e outras

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» É preciso resolver os assuntos relacionados às incertezas de moradia, baixa renda, habilidades inadequadas para o trabalho, pouco apoio social e acesso restrito à saúde.

Em curso

» A prevenção do suicídio é fundamental e inclui o monitoramento de sintomas da depressão e dos fatores de risco do suicídio.[69] [68]

» Técnicas como o treinamento de habilidades sociais, reabilitação cognitiva, terapia cognitivo-comportamental (TCC) e entrevistas motivacionais podem ser utilizadas para ajudar a melhorar o funcionamento social, as técnicas de comunicação, a qualidade de vida e as perspectivas de emprego do paciente; no entanto, problemas como o abuso concomitante de substâncias podem limitar seus efeitos.[162] [175] [176] [177] [178] O tratamento com terapia de grupo também é útil.[179]

» O emprego com assistência pode reduzir a hospitalização e aumentar a produtividade.[163] A reabilitação vocacional pode ajudar o paciente com suas funções no local de trabalho, embora o emprego estável em longo prazo seja raro.[165]

» A remediação cognitiva, isoladamente ou[168] em combinação com TCC e/ou sessões em grupo pode melhorar os deficits cognitivos e o desajuste social, aumentando assim o número de pessoas que podem se beneficiar de um emprego com assistência e trabalho competitivo.[168] [169] A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é mais eficaz em diminuir sintomas positivos, enquanto o treinamento de habilidades sociais é eficaz em diminuir sintomas negativos.[170] [171]

» O tratamento da família[172] ou a psicoeducação[161] é útil para ajudar as famílias a lidarem com os problemas como o estresse e o estigma social associado ao transtorno, bem como com as formas sobrecarregadas de comunicação dentro da família (envolvendo críticas, raiva e interações emocionalmente carregadas). Psicoeducação breve de qualquer forma pode reduzir as taxas de recidiva no médio prazo e promover a adesão terapêutica no curto prazo.[161]

» O manejo intensivo de casos reduz o número de hospitalizações e melhora a adesão ao tratamento e as funções sociais.[160] 1[A]Evidence

» Uma ferramenta importante é educar o paciente sobre o transtorno e os medicamentos.[174] Grupos de defesa de pacientes como a National Alliance on Mental Illness nos EUA podem ser muito úteis para os pacientes e suas famílias quanto ao apoio

Em curso

prático e emocional. [National Alliance on Mental Illness]

» A fisioterapia oferece benefícios com relação aos cuidados multidisciplinares de pessoas com esquizofrenia.[180] [181] A ioga[182] [183] [184] [185] e musicoterapia[186] podem ser opções adjuvantes efetivas.

» O treinamento da assertividade parece promover melhoras quanto a assertividade, ansiedade social e comunicação interpessoal entre pacientes hospitalizados com esquizofrenia crônica.[187]

mais

manutenção da saúde

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A esquizofrenia está associada a uma frequência elevada de afecções clínicas. Também está associada a um tempo de vida reduzido de aproximadamente 14.5 anos em comparação com a população geral, com uma redução média de 15.9 anos para homens e 13.6 anos para mulheres.[81] O manejo dos efeitos adversos dos medicamentos utilizados para tratar a esquizofrenia também é crucial, já que muitos destes aumentam ainda mais a frequência deste risco.

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais extrapiramidais (como acatisia, parkinsonismo e distonia) e discinesia tardia. A escala de graduação "Abnormal Involuntary Movement Scale" é muito importante para este propósito.[188]

» O peso e a circunferência da cintura dos pacientes deve ser monitorado a cada visita. O aumento de um ponto no índice de massa corporal (IMC; a menos que o índice de massa corporal (IMC) seja <18.5) requer a consideração de um agente alternativo. A glicemia basal em jejum deve ser obtida de todos os pacientes. A glicemia em jejum deve ser testada após 4 meses e depois a cada ano para pacientes com fatores de risco significativos. Se houver aumento de peso, a glicemia em jejum deverá ser verificada a cada 4 meses. É importante verificar o perfil lipídico na linha de base, podendo ser repetidos a cada 2 anos, se a lipoproteína de baixa densidade (LDL) estiver normal, ou a cada 6 meses, se a LDL estiver >3.37 mmol/L (>130 mg/dL). Qualquer anormalidade deve ser manejada adequadamente com terapia hipolipemiante e terapia antidiabética conforme necessário.[190]

Em curso

Uma intervenção comportamental para perda de peso é eficaz em adultos com sobrepeso ou obesos que têm transtorno mental grave.^[191] As orientações para promover a saúde que visam a correção da obesidade e a melhora do condicionamento cardiovascular de pacientes com esquizofrenia são uma estratégia de tratamento efetiva em longo prazo.^[192]

» Os médicos devem ficar atentos a outros efeitos adversos do medicamento, incluindo a galactorreia, ginecomastia e amenorreia (por causa dos altos níveis de prolactina); hipotensão postural; efeitos adversos anticolinérgicos; mudanças no eletrocardiograma (ECG) e agranulocitose. O uso da clozapina requer monitoramento da contagem absoluta de neutrófilos semanalmente pelos primeiros 6 meses, a cada 2 semanas pelos 6 meses seguintes e, posteriormente, uma vez ao mês indefinidamente.

2a antipsicóticos de primeira geração por via oral

Opções primárias

» **haloperidol**: 0.5 a 2 mg por via oral duas a três vezes ao dia inicialmente, ajustar a dose gradualmente de acordo com a resposta e tolerabilidade, a dose habitual é de 5-20 mg/dia, máximo de 30 mg/dia
Doses de até 100 mg/dia podem ser usadas de acordo com o fabricante. Doses >100 mg foram usadas em pacientes gravemente resistentes a tratamento; porém, isso é raro e deve ser feito sob orientação de um especialista.

Opções secundárias

» **flufenazina**: 2.5 a 10 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

OU

» **perfenazina**: 4-8 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 64 mg/dia

» A eficácia destes medicamentos é bem estabelecida. Eles não são recomendados como tratamento inicial para esquizofrenia. No entanto, na gestação, os antipsicóticos de primeira geração parecem ser menos

Em curso

prejudiciais que os antipsicóticos de segunda geração em termos de risco de complicações metabólicas gestacionais, peso elevado para idade gestacional e peso ao nascer.[142] As vantagens em utilizar estes medicamentos são os custos reduzidos, a disponibilidade de formulações injetáveis de haloperidol e flufenazina e o bom controle de sintomas positivos. Contudo, as desvantagens são uma probabilidade maior de discinesia tardia e o agravamento de sintomas negativos.[201] Há uma grande variedade de agentes, mas somente alguns estão detalhados aqui já que muitos têm utilidade limitada devido ao perfil dos seus efeitos colaterais e/ou potenciais efeitos adversos graves. O uso do haloperidol deve ser limitado a situações em que não haja outros medicamentos antipsicóticos com menos efeitos colaterais extrapiramidais que possam ser utilizados. O risco de efeitos colaterais extrapiramidais aumenta com a dose.[202]

» O medicamento deve ser continuado indefinidamente, mas ajustado ou descontinuado se os efeitos adversos forem intoleráveis.

» Se o paciente tiver uma resposta clínica limitada ou inexistente, mas tiver sinais extrapiramidais com doses altas, o nível do medicamento deverá ser determinado. O paciente pode metabolizar o medicamento rapidamente. No entanto, não há correlação entre o nível do medicamento e o efeito terapêutico. O risco de sinais extrapiramidais (como a acatisia, parkinsonismo e distonia) aumenta com a dose. Embora não seja específica, a escala de graduação "Abnormal Involuntary Movement Scale" deve ser usada regularmente.[188]

mais intervenções psicossociais ou outras

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» É preciso resolver os assuntos relacionados às incertezas de moradia, baixa renda, habilidades inadequadas para o trabalho, pouco apoio social e acesso restrito à saúde.

» A prevenção do suicídio é fundamental e inclui o monitoramento de sintomas da depressão e dos fatores de risco do suicídio.[69] [68]

» Técnicas como o treinamento de habilidades sociais, reabilitação cognitiva, terapia cognitivo-comportamental (TCC) e entrevistas motivacionais podem ser utilizadas para ajudar

Em curso

a melhorar o funcionamento social, as técnicas de comunicação, a qualidade de vida e as perspectivas de emprego do paciente; no entanto, problemas como o abuso concomitante de substâncias podem limitar seus efeitos.[162] [175] [176] [177] [178] O tratamento com terapia de grupo também é útil.[179]

» O emprego com assistência pode reduzir a hospitalização, aumentar a produtividade e ajudar a manter o emprego.[163] [164] A reabilitação vocacional pode ajudar o paciente com suas funções no local de trabalho, embora o emprego estável em longo prazo seja raro.[165]

» A remediação cognitiva, isoladamente ou[168] em combinação com TCC e/ou sessões em grupo pode melhorar os déficits cognitivos e o desajuste social, aumentando assim o número de pessoas que podem se beneficiar de um emprego com assistência e trabalho competitivo.[168] [169] A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é mais eficaz em diminuir sintomas positivos, enquanto o treinamento de habilidades sociais é eficaz em diminuir sintomas negativos.[170] [171]

» O tratamento da família[172] ou a psicoeducação[161] é útil para ajudar as famílias a lidarem com os problemas como o estresse e o estigma social associado ao transtorno, bem como com as formas sobrecarregadas de comunicação dentro da família (envolvendo críticas, raiva e interações emocionalmente carregadas). Psicoeducação breve de qualquer forma pode reduzir as taxas de recidiva no médio prazo e promover a adesão terapêutica no curto prazo.[161]

» O manejo intensivo de casos reduz o número de hospitalizações e melhora a adesão ao tratamento e as funções sociais.[160] 1[A]Evidence

» Uma ferramenta importante é educar o paciente sobre o transtorno e os medicamentos.[174] Grupos de defesa de pacientes como a National Alliance on Mental Illness nos EUA podem ser muito úteis para os pacientes e suas famílias quanto ao apoio prático e emocional. [National Alliance on Mental Illness]

» A fisioterapia oferece benefícios com relação aos cuidados multidisciplinares de pessoas com esquizofrenia.[180] [181] A ioga[182] [183] [184]

Em curso

[185] e musicoterapia[186] podem ser opções adjuvantes efetivas.

» O treinamento da assertividade parece promover melhoras quanto a assertividade, ansiedade social e comunicação interpessoal em pacientes com esquizofrenia crônica.[187]

mais

manutenção da saúde

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A esquizofrenia está associada a uma frequência elevada de afecções clínicas. Também está associada a um tempo de vida reduzido de aproximadamente 14.5 anos em comparação com a população geral, com uma redução média de 15.9 anos para homens e 13.6 anos para mulheres.[81] O manejo dos efeitos adversos dos medicamentos utilizados para tratar a esquizofrenia também é crucial, já que muitos destes aumentam ainda mais a frequência deste risco.

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais extrapiramidais (como acatisia, parkinsonismo e distonia) e discinesia tardia. A escala de graduação "Abnormal Involuntary Movement Scale" é muito importante para este propósito.[188]

» O peso e a circunferência da cintura dos pacientes deve ser monitorado a cada visita. O aumento de um ponto no índice de massa corporal (IMC; a menos que o índice de massa corporal (IMC) seja <18.5) requer a consideração de um agente alternativo. A glicemia basal em jejum deve ser obtida de todos os pacientes. A glicemia em jejum deve ser testada após 4 meses e depois a cada ano para pacientes com fatores de risco significativos. Se houver aumento de peso, a glicemia em jejum deverá ter testada a cada 4 meses. É importante verificar o perfil lipídico na linha de base, podendo ser repetidos a cada 2 anos, se a lipoproteína de baixa densidade (LDL) estiver normal, ou a cada 6 meses, se a LDL estiver >3.37 mmol/L (>130 mg/dL). Qualquer anormalidade deve ser manejada adequadamente com terapia hipolipemiante e terapia antidiabética conforme necessário.[190] Uma intervenção comportamental para perda de peso é eficaz em adultos com sobrepeso ou obesos que têm transtorno mental grave.[191] As orientações para promover a saúde que visam a correção da obesidade e a melhora do condicionamento cardiovascular de pacientes

Em curso

com esquizofrenia são uma estratégia de tratamento efetiva em longo prazo.^[192]

» Os médicos devem ficar atentos a outros efeitos adversos do medicamento, incluindo a galactorreia, ginecomastia e amenorreia (por causa dos altos níveis de prolactina); hipotensão postural; efeitos adversos anticolinérgicos; mudanças no ECG; e neutropenia. O uso da clozapina requer monitoramento da contagem absoluta de neutrófilos semanalmente pelos primeiros 6 meses, a cada 2 semanas pelos 6 meses seguintes e, posteriormente, uma vez ao mês indefinidamente.

3a antipsicóticos de segunda ou primeira geração por via intramuscular

Opções primárias

» **aripirazol**: 300-400 mg por via intramuscular (liberação prolongada) uma vez a cada 4 semanas
A dose refere-se à marca Abilfy Maintena de injeção de liberação prolongada. Sobrepor com outros antipsicóticos orais durante 14 dias inicialmente.

OU

» **lauroxil de aripirazol**: 441 mg, 662 mg ou 882 mg por via intramuscular (liberação prolongada) uma vez ao mês, ou 882 mg por via intramuscular (liberação prolongada) a cada 6 semanas; ajustar a dose de acordo com a resposta
A dose refere-se à marca Aristada de injeção de liberação prolongada. Sobrepor com aripirazol oral por 21 dias inicialmente; consulte as informações do produto do fabricante para esquemas específicos.

OU

» **risperidona**: 25-50 mg por via intramuscular uma vez a cada 2 semanas

OU

» **paliperidona**: 234 mg por via intramuscular em dose única inicialmente, seguidos por 156 mg uma semana depois, em seguida 117 mg uma vez ao mês daí em diante

OU

Em curso

» **olanzapina**: 150-300 mg por via intramuscular (formulação de depósito) uma vez a cada 2 semanas, ou 405 mg uma vez a cada 4 semanas; consulte um especialista para orientações sobre a dose inicial mais adequada

Opções secundárias

» **haloperidol decanoato**: a dose depende da dose oral prévia; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intramuscular

OU

» **flufenazina decanoato**: 12.5 a 25 mg por via intramuscular uma vez a cada 4 semanas inicialmente, ajustar a dose e o intervalo da dose de acordo com a resposta

» As formulações intramusculares e injetáveis podem ser úteis para pacientes que não aderem às recomendações,^{[85] [95]} sobretudo para pacientes com abuso comórbido de substâncias.^[96] Quando a fórmula intramuscular de risperidona for iniciada, a dose oral deverá ser reduzida gradativamente ao longo de 4 a 6 semanas e a dose intramuscular poderá ser aumentada nos meses seguintes, se necessário. Quando a forma intramuscular de aripiprazol for iniciada, uma dose oral deverá ser continuada por 14 dias. Para paliperidona, haloperidol, flufenazina e olanzapina, a formulação oral deverá ser descontinuada no dia da primeira injeção. Um especialista deve ser consultado antes de se fazer a transição para a fórmula intramuscular de haloperidol ou flufenazina.

» Se o paciente tiver uma resposta clínica limitada ou inexistente a antipsicóticos de primeira geração, mas tiver sinais extrapiramidais com altas doses, o nível do medicamento deverá ser determinado, pois significa que o paciente pode metabolizar o medicamento rapidamente. No entanto, não há correlação entre o nível do medicamento e o efeito terapêutico. O risco de sinais extrapiramidais (como a acatisia, parkinsonismo e distonia) aumenta com a dose.

mais intervenções psicossociais e outras

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» É preciso resolver os assuntos relacionados às incertezas de moradia, baixa renda, habilidades

Em curso

inadequadas para o trabalho, pouco apoio social e acesso restrito à saúde.

» A prevenção do suicídio é fundamental e inclui o monitoramento de sintomas da depressão e dos fatores de risco do suicídio.[69] [68]

» Técnicas como o treinamento de habilidades sociais, reabilitação cognitiva, terapia cognitivo-comportamental (TCC) e entrevistas motivacionais podem ser utilizadas para ajudar a melhorar o funcionamento social, as técnicas de comunicação, a qualidade de vida e as perspectivas de emprego do paciente; no entanto, problemas como o abuso concomitante de substâncias podem limitar seus efeitos.[162] [175] [176] [177] [178] O tratamento com terapia de grupo também é útil.[179]

» O emprego com assistência pode reduzir a hospitalização, aumentar a produtividade e ajudar a manter o emprego.[163] [164] A reabilitação vocacional pode ajudar o paciente com suas funções no local de trabalho, embora o emprego estável em longo prazo seja raro.[165]

» A remediação cognitiva, isoladamente ou[168] em combinação com TCC e/ou sessões em grupo pode melhorar os déficits cognitivos e o desajuste social, aumentando assim o número de pessoas que podem se beneficiar de um emprego com assistência e trabalho competitivo.[168] [169] A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é mais eficaz em diminuir sintomas positivos, enquanto o treinamento de habilidades sociais é eficaz em diminuir sintomas negativos.[170] [171]

» O tratamento da família[172] ou a psicoeducação[161] é útil para ajudar as famílias a lidarem com os problemas como o estresse e o estigma social associado ao transtorno, bem como com as formas sobrecarregadas de comunicação dentro da família (envolvendo críticas, raiva e interações emocionalmente carregadas). Psicoeducação breve de qualquer forma pode reduzir as taxas de recidiva no médio prazo e promover a adesão terapêutica no curto prazo.[161]

» O manejo intensivo de casos reduz o número de hospitalizações e melhora a adesão ao tratamento e as funções sociais.[160] 1[A]Evidence

» Uma ferramenta importante é educar o paciente sobre o transtorno e os

Em curso

medicamentos.[174] Grupos de defesa de pacientes como a National Alliance on Mental Illness nos EUA podem ser muito úteis para os pacientes e suas famílias quanto ao apoio prático e emocional. [National Alliance on Mental Illness]

» A fisioterapia oferece benefícios com relação aos cuidados multidisciplinares de pessoas com esquizofrenia.[180] [181] A ioga [182] [183] [184] [185] e musicoterapia[186] podem ser opções adjuvantes efetivas.

» O treinamento da assertividade parece promover melhoras quanto a assertividade, ansiedade social e comunicação interpessoal entre pacientes hospitalizados com esquizofrenia crônica.[187]

mais

manutenção da saúde

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A esquizofrenia está associada a uma frequência elevada de afecções clínicas. Também está associada a um tempo de vida reduzido de aproximadamente 14.5 anos em comparação com a população geral, com uma redução média de 15.9 anos para homens e 13.6 anos para mulheres.[81] O manejo dos efeitos adversos dos medicamentos utilizados para tratar a esquizofrenia também é crucial, já que muitos destes aumentam ainda mais a frequência deste risco.

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais extrapiramidais (como acatisia, parkinsonismo e distonia) e discinesia tardia. A escala de graduação "Abnormal Involuntary Movement Scale" é muito importante para este propósito.[188]

» O peso e a circunferência da cintura dos pacientes deve ser monitorado a cada visita. O aumento de um ponto no índice de massa corporal (IMC; a menos que o índice de massa corporal (IMC) seja <18.5) requer a consideração de um agente alternativo. A glicemia basal em jejum deve ser obtida de todos os pacientes. A glicemia em jejum deve ser testada após 4 meses e depois a cada ano para pacientes com fatores de risco significativos. Se houver aumento de peso, a glicemia em jejum deverá ter testada a cada 4 meses. É importante verificar o perfil lipídico na linha de base, podendo ser repetidos a cada 2 anos, se a lipoproteína de baixa densidade (LDL) estiver normal, ou a cada 6 meses, se

Em curso

■ **sintomas comórbidos do espectro bipolar**

mais

a LDL estiver >3.37 mmol/L (>130 mg/dL). Qualquer anormalidade deve ser manejada adequadamente com terapia hipolipemiante e terapia antidiabética conforme necessário.[190] Uma intervenção comportamental para perda de peso é eficaz em adultos com sobrepeso ou obesos que têm transtorno mental grave.[191] As orientações para promover a saúde que visam a correção da obesidade e a melhora do condicionamento cardiovascular de pacientes com esquizofrenia são uma estratégia de tratamento efetiva em longo prazo.[192]

» Os médicos devem ficar atentos a outros efeitos adversos do medicamento, incluindo a galactorreia, ginecomastia e amenorreia (por causa dos altos níveis de prolactina); hipotensão postural; efeitos adversos anticolinérgicos; mudanças no ECG; e neutropenia. O uso da clozapina requer monitoramento da contagem absoluta de neutrófilos semanalmente pelos primeiros 6 meses, a cada 2 semanas pelos 6 meses seguintes e, posteriormente, uma vez ao mês indefinidamente.

estabilizadores do humor

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **lítio**: 900-2400 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 3-4 doses fracionadas; 900-1800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **carbamazepina**: 100-200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 1600 mg/dia

OU

» **ácido valproico**: 250 mg/dia por via oral (liberação retardada) três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta e o nível sérico de medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia; 25 mg/kg/dia por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta e o nível sérico de medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia

Em curso

» Além de antipsicóticos, uma variedade de medicamentos tem sido usada para melhorar a resposta ou tratar de sintomas adicionais associados à esquizofrenia. Esses medicamentos são usados para controlar mudanças bruscas de humor e impulsividade extrema nos pacientes que não respondem bem a medicamentos antipsicóticos. Até 20% dos pacientes tomam estabilizadores do humor. As evidências de suporte para esses medicamentos são controversas.[155]

» Em 2018, a European Medicines Agency (EMA) recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[203] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[203]

» Há evidências contra o uso de carbamazepina na esquizofrenia;[85] no entanto, ela pode ser usada em pacientes que apresentam história pregressa de resposta para outros sintomas, como agressividade.

» Os níveis dos medicamentos pré-dose (vale) devem ser averiguados 5 dias após o início do tratamento e, quando estabilizados, a cada 6 meses.

■ **depressão comórbida**

mais

antidepressivos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fluoxetina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 80 mg/dia

OU

» **paroxetina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 50 mg/dia

OU

Em curso

■ ansiedade comórbida

mais

» **sertralina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

OU

» **mirtazapina**: 15 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 45 mg/dia

» Os dados que dão suporte ao uso de antidepressivos em pacientes com esquizofrenia são fracos.[84] [143] [146] [153] Se forem receitados antidepressivos, deve-se tomar cuidado, incluindo evitar a descontinuação abrupta quando o paciente não responder positivamente.[84]

ansiolíticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alprazolam**: 0.25 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

OU

» **clonazepam**: 0.25 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

OU

» **diazepam**: 2-10 mg por via oral duas a quatro vezes ao dia

OU

» **buspirona**: 7.5 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 60 mg/dia

» Além de antipsicóticos, uma variedade de medicamentos tem sido usada para tratar os sintomas de ansiedade associados à esquizofrenia.[204]

Em curso

■ **sintomas negativos salientes**

mais

antidepressivos selecionados ou extrato de ginkgo ou ondansetrona

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fluoxetina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 80 mg/dia

OU

» **trazodona**: 150 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em doses fracionadas, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia; 150 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, 375 mg/dia

OU

» **donepezila**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **rivastigmina**: 1.5 a 6 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **galantamina**: 4-12 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia

OU

» **memantina**: 5 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **minociclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

Em curso

» **ondansetrona**: 4-16 mg/dia por via oral administrados em dose única ou 2 doses fracionadas

OU

» **ginkgo biloba**: 240 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

» Enquanto não há tratamento aprovado para os sintomas negativos da esquizofrenia, uma variedade de intervenções tem sido utilizada na tentativa de aumentar a resposta ao tratamento com antipsicóticos através da redução dos sintomas negativos. Quando adicionados ao tratamento com antipsicóticos, antidepressivos selecionados, sobretudo a trazodona e a fluoxetina, podem ser mais efetivos no tratamento de sintomas negativos que antipsicóticos isoladamente.[144] Alguns inibidores seletivos de recaptção de serotonina, especialmente fluvoxamina, devem ser evitados em pacientes que usam clozapina, pois a fluvoxamina pode aumentar os níveis da clozapina.[205]

» Inibidores da acetilcolinesterase (por exemplo, donepezila, rivastigmina, galantamina)[147] ou memantina[148] em combinação com um antipsicótico atípico podem melhorar os sintomas negativos.

» O antibiótico minociclina pode melhorar os déficits funcionais quando combinado com antipsicóticos atípicos[150] e os sintomas negativos quando combinado com risperidona.[151]

» A ondansetrona pode ser utilizada como uma terapia adjuvante no tratamento de sintomas negativos.[149]

» A potencialização de um medicamento antipsicótico com ginkgo pode resultar em uma melhora geral, assim como uma melhora dos sintomas negativos da esquizofrenia crônica.[152]

Novidades

Aumento do uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

O aumento do uso de AINEs pode ser uma estratégia útil para reduzir a gravidade dos sintomas e a doença comórbida somática na esquizofrenia (por exemplo, o papel do ácido acetilsalicílico na redução da mortalidade por problemas cardíacos e câncer). Contudo, estudos adicionais são necessários antes que quaisquer recomendações de tratamento possam ser feitas.^[206]

Blonanserina

Um novo antipsicótico atípico que está disponível em alguns países. Consiste na combinação de antagonistas dos receptores 5-HT₂ e D₂ com atividade parcial alfa-1 adrenérgica. Um estudo constatou que a blonanserina proporciona efeitos mais benéficos sobre os sintomas negativos em comparação ao haloperidol.^[207]

Agentes potenciadores do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)

O receptor NMDA tem uma importante função na fisiopatologia da esquizofrenia. Há vários ensaios clínicos sobre agentes potenciadores do NMDA adjuvantes. Um método para melhorar a função do NMDA é elevar os níveis de D-aminoácidos por meio do bloqueio de seu metabolismo. O benzoato de sódio é um inibidor da D-aminoácido oxidase e tem mostrado alguns resultados positivos na melhora do escore total da Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).^[208]

Enceniclina

Um agonista alfa-7 que está sendo testado em ensaios clínicos de fase 3 para o comprometimento cognitivo na esquizofrenia.

Raloxifeno

O tratamento com estrogênio pode melhorar os sintomas de esquizofrenia em mulheres. No entanto, esta melhora deve ser ponderada em relação ao risco de exposição excessiva de tecido periférico ao estrogênio. O cloridrato de raloxifeno é um agonista/antagonista seletivo misto do estrogênio com possíveis efeitos neuroprotetores e efeitos adversos menos estrogênicos que outros tipos de tratamento com estrogênio. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo relatou que o raloxifeno reduz a gravidade da doença e aumenta a probabilidade de uma resposta clínica em mulheres com esquizofrenia refratária.^[209]

Novas terapias adjuvantes

A eficácia das novas farmacoterapias adjuvantes para o tratamento de déficits cognitivos na esquizofrenia está sendo investigada. Uma metanálise descobriu que agentes colinérgicos e glutamatérgicos podem melhorar sintomas negativos e gerais, enquanto medicamentos serotoninérgicos podem melhorar sintomas positivos.^[210]

Recomendações

Monitoramento

Frequentemente, os episódios psicóticos agudos requerem internação hospitalar. Depois de receber alta hospitalar, os pacientes devem marcar uma consulta de acompanhamento com um psiquiatra dentro de 1 semana. É recomendável estabelecer um plano de emergência, com envolvimento adicional da família e manejo do caso. Os pacientes requerem acompanhamento regular em longo prazo e manejo efetivo do caso.

No Reino Unido, as diretrizes da National Institute for Health and Care Excellence recomendam que, antes de crianças e jovens com idade entre 10 e 18 anos comecem a tomar medicamentos antipsicóticos, eles devem ter medidos: peso e altura (que devem ser marcados em um gráfico de crescimento); circunferência da cintura e quadril; pulso e pressão arterial; glicemia de jejum e hemoglobina A1c; perfil lipídico; e nível de prolactina. Eles também devem ser avaliados quanto a quaisquer distúrbios do movimento, bem como ter estado nutricional e nível de atividade física avaliados.^[13]

A esquizofrenia está associada a uma frequência elevada de afecções clínicas. Também está associada a um tempo de vida reduzido de aproximadamente 14.5 anos em comparação com a população geral, com uma redução média de 15.9 anos para homens e 13.6 anos para mulheres.^[81] O manejo dos efeitos adversos dos medicamentos utilizados para tratar a esquizofrenia é crucial, pois muitos destes efeitos aumentam ainda mais o risco de afecções clínicas. A manutenção da saúde é focada para lidar com os seguintes efeitos adversos:

- Efeitos adversos neurológicos: os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais extrapiramidais (como acatisia, parkinsonismo e distonia) e discinesia tardia. Eles são particularmente comuns em pacientes que tomam medicamentos antipsicóticos de primeira geração. Embora não seja específica, a escala de graduação "Abnormal Involuntary Movement Scale" é muito útil para este propósito e deve ser usada rotineiramente.^[188]
- Anormalidades metabólicas: o uso de medicamentos antipsicóticos de segunda geração requer monitoramento rigoroso dos efeitos adversos metabólicos. Uma nova pesquisa sugere que a homeostase da glicose já é alterada no início da doença no caso da esquizofrenia, indicando que pacientes podem apresentar aumento do risco de desenvolver diabetes do tipo 2 mesmo antes do início do tratamento antipsicótico. Isto é clinicamente importante, considerando-se que os antipsicóticos podem afetar ainda mais a regulação de glicose.^[189]
- O peso dos pacientes deve ser monitorado a cada visita. O aumento de um ponto no índice de massa corporal (IMC; a menos que o IMC seja <18.5) requer a consideração de um agente alternativo. A circunferência da cintura deve ser monitorada. Antes que o paciente comece a tomar um novo medicamento antipsicótico, é importante testar a glicemia basal em jejum. A glicemia em jejum deve ser testada após 4 meses e depois a cada ano para pacientes com fatores de risco significativos. Se houver aumento de peso, a glicemia em jejum deverá ser testada a cada 4 meses. É importante verificar o perfil lipídico quando os pacientes estão tomando medicamentos antipsicóticos, podendo ser repetidos a cada 2 anos, se a lipoproteína de baixa densidade (LDL) estiver normal, ou a cada 6 meses, se a LDL estiver >3.37 mmol/L (>130 mg/dL). Qualquer anormalidade deve ser manejada adequadamente com terapia hipolipemiante e terapia antidiabética conforme necessário.^[190] Uma intervenção comportamental para perda de peso é eficaz em adultos com sobrepeso ou obesos que têm transtorno mental grave.^[191]
- Prolactina excessiva: medicamentos antipsicóticos com bloqueio de dopamina mais elevado, como haloperidol, flufenazina e risperidona, podem causar aumento de prolactina com galactorreia, ginecomastia e amenorreia.^[193] Os médicos devem permanecer em alerta para esses efeitos e diminuir a dose ou trocar os medicamentos se eles ocorrem.
- Anormalidades cardíacas: prolongamento do intervalo QT, achatamento da onda T e torsades de pointes foram relatados com o uso de antipsicóticos. Um eletrocardiograma (ECG) inicial pode ser necessário, especialmente se houver fatores de risco cardiovascular, como história pessoal de doença cardiovascular (anormalidades de condução e/ou anormalidades cardíacas ou fatores

de risco identificados no exame físico) ou se o paciente estiver sendo admitido como paciente hospitalizado.[194]

- Monitoramento da contagem absoluta de neutrófilos (ANC): neutropenia foi relatada com o uso de clozapina. O monitoramento da ANC é necessário em pacientes que tomam clozapina. A programação é toda semana nos primeiros 6 meses, a cada 2 semanas nos 6 meses seguintes e, posteriormente, uma vez ao mês indefinidamente.
- Níveis plasmáticos do medicamento: o monitoramento dos níveis plasmáticos é essencial para o lítio e a clozapina, e útil para a carbamazepina, o valproato e a olanzapina. Esses níveis devem continuar sendo monitorados periodicamente depois da mudança dos medicamentos.
- Hipotensão postural: isso pode ocorrer com qualquer paciente e geralmente é transitório durante as primeiras horas ou dias de tratamento. Os idosos são especialmente vulneráveis. As medidas preventivas incluem educar o paciente a assumir uma posição ereta lentamente.
- Efeitos adversos anticolinérgicos: os sintomas podem ser divididos em duas categorias: periférica (por exemplo, xerostomia, constipação, visão turva, retenção urinária) e central (por exemplo, delirium). Os pacientes geralmente desenvolvem uma tolerância aos efeitos adversos, como xerostomia. Enxaguar a boca com água ou mascar chicletes sem açúcar pode ajudar. Para a visão turva, uma redução temporária da posologia do medicamento pode ser indicada. Se o paciente estiver apresentando retenção urinária aguda ou delirium, o medicamento deverá ser descontinuado.

Instruções ao paciente

Uma ferramenta importante para todos os pacientes é a educação sobre o transtorno e o medicamento, promovendo o conhecimento e a adesão.[174] Infelizmente, há uma falta atual de orientação baseada em evidências para comunicar o diagnóstico de esquizofrenia inicialmente;[238] fatores a serem discutidos neste momento incluem prognóstico e opções de tratamento, embora isso possa ser um desafio, uma vez que estes podem variar substancialmente entre os pacientes, e também, dado que os pacientes podem estar gravemente doentes neste momento. Educação é importante que o paciente entenda sua doença. Também é vital que os pacientes continuem a tomar o medicamento. Qualquer mudança deve ser feita sob a supervisão de um médico. Descontinuar o medicamento abruptamente pode ser perigoso pois é provável que os sintomas retornem, resultando em incapacitações e perigo para o paciente e para outras pessoas. Se o paciente apresentar efeitos adversos desconfortáveis, esses problemas deverão ser discutidos com o médico e as devidas alterações deverão ser realizadas.

Se os pacientes começarem a ouvir vozes ou tiverem outros sintomas, eles deverão ser instruídos a contatar o médico, o serviço de emergência local ou ir ao pronto-socorro mais próximo, especialmente se começarem a ter pensamentos suicidas ou pensarem em provocar danos a outras pessoas. Além disso, eles devem evitar o uso de drogas ou bebidas alcoólicas, pois essas substâncias podem piorar os sintomas ou fazer com que eles reapareçam.

Grupos de defesa de pacientes como a National Alliance on Mental Illness (NAMI) nos EUA podem ser muito úteis para os pacientes e suas famílias quanto ao apoio prático e emocional incluindo, como fontes de informações sobre a doença, cuidadores, recursos da comunidade (como grupos, oportunidades para voluntariado, treinamento profissional e emprego), assuntos econômicos e jurídicos e outros. [National Alliance on Mental Illness]

No caso das mulheres em idade fértil, o tratamento com valproato não deve ser iniciado, a menos que tratamentos alternativos não sejam adequados; as mulheres em idade fértil devem seguir um programa de prevenção da gravidez durante o tratamento com medicamentos com valproato. Para os países da União Europeia, a European Medicines Agency (EMA) declara que tal programa deve incluir:[203]

- Uma avaliação do potencial da paciente para engravidar
- testes de gravidez antes de iniciar e durante o tratamento, conforme necessário

- aconselhamento sobre os riscos do tratamento com valproato e a necessidade de contracepção eficaz durante todo o tratamento
- uma revisão do tratamento em curso por um especialista pelo menos uma vez ao ano
- um formulário de reconhecimento dos riscos ao qual pacientes e prescritores terão acesso em cada uma dessas revisões anuais para confirmar que o aconselhamento apropriado foi dado e compreendido.

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| acatisia secundária a antipsicóticos | curto prazo | alta |
| Uma sensação subjetiva de inquietação relatada por pacientes. Medicamentos como o lorazepam ou propranolol são frequentemente receitados para tratamento; no entanto, evidências que deem suporte a esta prática são fracas.[222] Em algumas situações, é indicada a redução da dose do antipsicótico. | | |
| hipotensão postural secundária a antipsicóticos | curto prazo | alta |
| A hipotensão postural frequentemente se manifesta ao iniciar ou aumentar a posologia devido à atividade alfa-adrenérgica de medicamentos antipsicóticos.[224] Esta complicação frequentemente é transitória durante as primeiras horas ou dias de tratamento. Qualquer paciente pode desenvolver hipotensão; no entanto, idosos estão especialmente suscetíveis. As medidas preventivas incluem educar o paciente a assumir uma posição ereta lentamente. | | |
| distonia secundária a antipsicóticos | curto prazo | média |
| A distonia é a contração muscular involuntária de qualquer músculo estriado. Difenidramina ou benztropina por via intravenosa ou intramuscular produzem a reversão da distonia em minutos.[225] | | |
| síndrome neuroléptica maligna (SNM) secundária a antipsicóticos | curto prazo | média |
| Pode ocorrer a qualquer momento nos primeiros meses após o início da administração do medicamento. A constelação de sintomas característicos inclui: disfunção autonômica, rigidez muscular, hipertermia e alteração do nível de consciência. É imperativo que a SNM seja diagnosticada precocemente, pois é uma doença com risco de vida. Além da descontinuação imediata do medicamento e de fluidoterapia intravenosa, os pacientes precisam de intervenções de suporte, de preferência em uma unidade de terapia intensiva.[226] | | |
| parkinsonismo secundário a antipsicóticos | curto prazo | média |
| Um quadro clínico com sintomas semelhantes à doença de Parkinson, como rigidez postural, falta de fluidez dos movimentos, passos curtos e expressões faciais limitadas. Para reduzir o risco de parkinsonismo, a difenidramina ou benztropina é administrada diariamente ao início do tratamento, sobretudo quando o paciente estiver iniciando a terapia com um antipsicótico de primeira geração.[227] | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| tendências suicidas | variável | alta |
| O risco de suicídio ao longo da vida é de cerca de 5%. ^{[69] [68] [70]} O risco de suicídio é mais alto quando é feito o diagnóstico inicial e imediatamente após e novamente após cada episódio psicótico agudo. | | |
| abuso de substâncias | variável | alta |
| Até um terço dos pacientes com esquizofrenia usa drogas em algum momento. ^[220] O uso de substâncias pode anteceder o início do transtorno ou desenvolver durante a evolução do mesmo. | | |
| abuso/dependência do tabaco | variável | alta |
| Pacientes com esquizofrenia fumam mais que a população geral, e apresentam morbidade e mortalidade mais alta devido a doenças relacionadas ao tabagismo. ^[221] A bupropiona pode reduzir o uso de tabaco e aumentar as taxas de abstinência em fumantes com esquizofrenia, sem afetar a estabilidade dos seus sintomas. ^{[221] 3[B]Evidence} | | |
| discinesia tardia | variável | alta |
| Caracterizada por movimentos repetitivos, involuntários e sem propósito. A escala de graduação "Abnormal Involuntary Movement Scale" ^[188] é uma ferramenta muito útil para a detecção precoce de discinesia tardia assim como para o monitoramento contínuo. O risco é mais alto com medicamentos antipsicóticos de alta potência. ^[223] | | |
| depressão | variável | média |
| Está estreitamente correlacionada com a esquizofrenia e as tendências suicidas. O tratamento com medicamentos antidepressivos pode ser indicado para a avaliação do risco de suicídio. | | |
| aumento de peso secundário a antipsicóticos | variável | média |
| Vários agentes são mais propensos a causar o aumento de peso. Olanzapina, ^[128] clozapina, quetiapina, paliperidona e risperidona causam aumento de peso e possivelmente outros efeitos metabólicos adversos. ^{[129] [130] [131]} Se houver um aumento de peso de 5%, a troca do medicamento deve ser considerada. ^[228] Adicionar topiramato ou metformina, ^{[229] [230]} ou trocar um medicamento com alto potencial de causar aumento de peso por um medicamento com um risco menor de causar aumento de peso (por exemplo, ziprasidona ^[133]) pode ser uma maneira efetiva de controlar o peso enquanto os sintomas da esquizofrenia são mantidos estáveis. ^[231] Além disso, o exercício físico combinado com um acompanhamento nutricional pode ser benéfico. ^[229] | | |
| anormalidades metabólicas secundárias a antipsicóticos | variável | média |
| A glicemia de jejum e o perfil lipídico devem ser monitorados. ^[232] Os pacientes podem continuar tomando um medicamento causando anormalidades metabólicas apenas quando é feita uma avaliação risco/benefício e o efeito adverso metabólico for controlado. ^[233] Trocar um medicamento com alto risco de síndrome metabólica (por exemplo, olanzapina) por um medicamento com risco metabólico mais baixo (por exemplo, quetiapina ou aripiprazol) pode ser uma intervenção metabólica efetiva, enquanto os sintomas da esquizofrenia são mantidos estáveis. ^[231] | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| sintomas anticolinérgicos secundários a antipsicóticos | variável | média |
| <p>Os sintomas podem ser divididos em duas categorias: periférica (por exemplo, xerostomia, constipação, visão turva, retenção urinária) e central (por exemplo, delirium).</p> <p>Os pacientes geralmente desenvolvem uma tolerância aos efeitos adversos, como xerostomia. Enxaguar a boca com água ou mascar chicletes sem açúcar pode ajudar. Para a visão turva, uma redução temporária da posologia do medicamento pode ser indicada. Se o paciente estiver apresentando retenção urinária aguda ou delirium, o medicamento deve ser descontinuado.</p> | | |
| elevação da prolactina secundária a antipsicóticos | variável | baixa |
| <p>Medicamentos antipsicóticos, que bloqueiam mais a dopamina, como o haloperidol, flufenazina e risperidona, podem causar aumento de prolactina com galactorreia, ginecomastia, amenorreia e disfunção sexual.^[193] Os médicos devem reduzir a dose ou trocar o medicamento.</p> <p>O tratamento adjuvante com sildenafila e aripiprazol pode melhorar a disfunção sexual e/ou reduzir os níveis de prolactina.^[234]</p> | | |
| anormalidades eletrocardiográficas secundárias a antipsicóticos | variável | baixa |
| <p>Há relatos que indicam a ocorrência de prolongamento do QT, inversão da onda T e torsades de pointes.^[235] Um eletrocardiograma (ECG) inicial pode ser necessário, especialmente se houver fatores de risco cardiovascular, como história pessoal de doença cardiovascular (anormalidades de condução e/ou anormalidades cardíacas ou fatores de risco identificados no exame físico) ou se o paciente estiver sendo admitido como paciente hospitalizado.^[194]</p> | | |
| agranulocitose secundária a antipsicóticos | variável | baixa |
| <p>Há relatos de agranulocitose em relação à maioria dos medicamentos antipsicóticos. Evidências cumulativas indicam um risco de 0.8% com clozapina, muito mais alto que com outros antipsicóticos.^[236]</p> <p>Somente pacientes tratados com clozapina requerem monitoramento rotineiro da contagem absoluta de neutrófilos. A programação é toda semana nos primeiros 6 meses, a cada 2 semanas nos 6 meses seguintes e, posteriormente, uma vez ao mês indefinidamente.</p> | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| resistência ao tratamento | variável | baixa |
| <p>Nos casos de pacientes que não respondem a no mínimo 2 tentativas adequadas com 2 agentes antipsicóticos diferentes, a clozapina é recomendada. Um teste com clozapina deve durar no mínimo 8 semanas, com a clozapina receitada a uma dose de 300 a 800 mg diários.[84] Se não houver resposta em até 6 meses, os medicamentos com riscos mais baixos de reações adversas devem ser considerados.[84] [93] [199] Nos casos de esquizofrenia resistente ao tratamento, o aumento da clozapina em combinação com a sulpirida pode ser mais efetivo que somente o uso da clozapina,[197] 4[C]Evidence embora, as evidências para essa abordagem sejam mistas.[237] Em um pequeno estudo randomizado e controlado, a combinação de clozapina e amisulprida foi associada a um aumento do risco de efeitos adversos em comparação com a clozapina mais placebo.[237] Embora a maioria dos efeitos adversos tenha sido leve, esses resultados sugerem a necessidade de monitorar rigorosamente a segurança e tolerabilidade do uso concomitante de clozapina e amisulprida, se essa combinação for usada em um ambiente clínico.</p> | | |

Prognóstico

O prognóstico de esquizofrenia é desfavorável. Mesmo com tratamento, pacientes frequentemente continuam tendo sintomas e 25% a 33% dos pacientes são resistentes ao tratamento.[211] Uma porcentagem importante destes pacientes precisará de assistência por toda a vida e poucos pacientes conseguem funcionar independentemente entre episódios agudos. Deve-se lidar com esta doença de maneira abrangente, considerando a adesão ao medicamento, apoio social, manejo do caso e métodos terciários de prevenção.[212]

Além disso, o treinamento de habilidades sociais, terapia cognitivo-comportamental, remediação cognitiva e treinamento social cognitivo lidam com vários componentes chave da reabilitação social, que, em conjunção com a psicofarmacologia, contribuem as áreas de recuperação funcional e, por fim, são abordagens promissoras para ajudar os pacientes a conseguirem melhores desfechos, além da estabilização dos sintomas.[213] [214]

Dos fatores que influenciam a evolução do transtorno, o ambiente familiar, abuso de substâncias e tempo de duração das psicoses não tratadas são os mais importantes preditores modificáveis do desfecho.[44] [45] [46] [215] [216] [217] [218] [219] A detecção e o tratamento precoces podem reduzir a duração da psicose e podem prever desfechos mais favoráveis, embora alguns estudos não deem suporte a essa observação.[44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Coexisting severe mental illness (psychosis) and substance misuse: assessment and management in healthcare settings

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Structural neuroimaging in first-episode psychosis

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

América do Norte

Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5)

Publicado por: American Psychiatric Association

Última publicação em:
2013

Diretrizes de tratamento

Europa

Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

Consensus statement on high-dose antipsychotic medication

Publicado por: Royal College of Psychiatrists

Última publicação em:
2014

The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention

Publicado por: European Psychiatric Association

Última publicação em:
2012

Europa

Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology

Publicado por: British Association for Psychopharmacology

Última publicação em:
2011

Coexisting severe mental illness (psychosis) and substance misuse: assessment and management in healthcare settings

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Guidance on the use of electroconvulsive therapy

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2009

Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies

Publicado por: Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme

Última publicação em:
2005

Internacional

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects

Publicado por: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Última publicação em:
2013

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance

Publicado por: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Última publicação em:
2012

América do Norte

The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009

Publicado por: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team

Última publicação em:
2010

América do Norte

Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: use of psychiatric medications during pregnancy and lactation

Publicado por: American College of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação em:
2008

Oceania

Royal Australia and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders

Publicado por: Royal Australia and New Zealand College of Psychiatrists

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [National Alliance on Mental Illness](#) (*external link*)
-

Nível de evidência

1. Taxa de hospitalização, adesão ao tratamento e o funcionamento social: há evidências de alta qualidade que para pacientes com transtornos mentais graves, um programa de manejo intensivo do processo (ICM), que enfatiza a importância de um número pequeno de casos (menos de 20) e a participação de alta-intensidade reduz o número de internações hospitalares, aumenta a adesão ao tratamento e melhora o funcionamento social.[\[160\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Eventos e internações hospitalares por motivo de recidiva: há evidências de baixa qualidade de que a intervenção familiar (uma forma de intervenção psicossocial desenvolvida para reduzir os níveis de emoções expressas entre famílias) pode reduzir o número de eventos ou internações hospitalares por motivo de recidiva para pacientes com esquizofrenia.[\[172\]](#)
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

3. Redução e cessação do hábito de fumar: há evidências de qualidade moderada de que a bupropiona possa reduzir o hábito de fumar e aumentar as taxas de abstinência em fumantes com esquizofrenia, sem afetar a estabilidade de seus sintomas.[\[221\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

4. Melhora clínica de pacientes resistentes ao tratamento: há evidências de baixa qualidade que indicam que a sulpirida associado a clozapina é mais eficaz que somente a clozapina em produzir melhoras clínicas em alguns pacientes que têm mostrado resistência a outros medicamentos antipsicóticos, incluindo a clozapina.[\[197\]](#)
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. October 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012 Jul;13(5):318-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Int Clin Psychopharmacol. 2013 Mar;28(2):57-66. [Resumo](#)
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Group therapy in the treatment of schizophrenia: a review of the clinical effectiveness. November 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)

Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30:67-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. McGrath JJ. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology - the NAPE lecture 2004. Acta Psychiatr Scand. 2005 Jan;111(1):4-11. [Resumo](#)
4. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychol Med Monogr Suppl. 1992;20:1-97. [Resumo](#)
5. Gupta S, Murray RM. The relationship of environmental temperature to the incidence and outcome of schizophrenia. Br J Psychiatry. 1992 Jun;160:788-92. [Resumo](#)
6. Mitchell AJ, Malone D. Physical health and schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2006 Jul;19(4):432-7. [Resumo](#)

7. Fazel S, Wolf A, Palm C, et al. Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden. *Lancet Psychiatry*. 2014 Jun;1(1):44-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, et al. Seasonal birth patterns of neurological disorders. *Neuroepidemiology*. 2000 Jul-Aug;19(4):177-85. [Resumo](#)
9. McGrath JJ, Welham JL. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res*. 1999 Feb 15;35(3):237-42. [Resumo](#)
10. Bota RG, Munro JS, Sagduyu K. Identification of the schizophrenia prodrome in a hospital-based patient population. *Mo Med*. 2005 Mar-Apr;102(2):142-6. [Resumo](#)
11. Werbeloff N, Levine SZ, Rabinowitz J. Elaboration on the association between immigration and schizophrenia: a population-based national study disaggregating annual trends, country of origin and sex over 15 years. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012 Feb;47(2):303-11. [Resumo](#)
12. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med*. 2011 May;41(5):897-910. [Resumo](#)
13. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. October 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
14. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev*. 1997 Oct;104(4):667-85. [Resumo](#)
15. Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 1;47(3):210-20. [Resumo](#)
16. Hough CJ, Ursano RJ. A guide to the genetics of psychiatric disease. *Psychiatry*. 2006 Spring;69(1):1-20. [Resumo](#)
17. Kuswanto CN, Teh I, Lee T-S, et al. Diffusion tensor imaging findings of white matter changes in first episode schizophrenia: a systematic review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012 Apr;10(1):13-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Huber G. Prodromal symptoms in schizophrenia [in German]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1995 Apr;63(4):131-8. [Resumo](#)
19. McCarley RW, Wible CG, Frumin M, et al. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 May 1;45(9):1099-119. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Dec;49(12):943-58. [Resumo](#)
21. Keshavan MS, Reynolds CF, Miewald MJ, et al. Delta sleep deficits in schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 May;55(5):443-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

22. Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol Psychiatry*. 1999 Jan 1;45(1):98-106. [Resumo](#)
23. Light GA, Geyer MA, Clementz BA, et al. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2000 May;157(5):767-71. [Resumo](#)
24. Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*. 2002 Apr 26;296(5568):692-5. [Resumo](#)
25. Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*. 1998 Sep;42(3):211-21. [Resumo](#)
26. Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol*. 1999 Dec;13(4):358-71. [Resumo](#)
27. Schobel SA, Chaudhury NH, Khan UA, et al. Imaging patients with psychosis and a mouse model establishes a spreading pattern of hippocampal dysfunction and implicates glutamate as a driver. *Neuron*. 2013 Apr 10;78(1):81-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Smith TE, Hull JW, Huppert JD, et al. Insight and recovery from psychosis in chronic schizophrenia and schizoaffective disorder patients. *J Psychiatr Res*. 2004 Mar-Apr;38(2):169-76. [Resumo](#)
29. Miller B, Messias E, Miettunen J, et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull*. 2011 Sep;37(5):1039-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006 Jan;32(1):3-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Macleod J, Davey Smith G, Hickman M. Does cannabis use cause schizophrenia? *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1055. [Resumo](#)
32. Arseneault L, Cannon M, Witton J, et al. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004 Feb;184:110-7. [Resumo](#)
33. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, et al. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*. 2005 Dec;187:510-5. [Resumo](#)
34. Kuepper R, van Os J, Lieb R, et al. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*. 2011 Mar 1;342:d738. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. McGrath J, Welham J, Scott J, et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):440-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, et al. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017 Aug;4(8):627-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)

37. Ziermans T, de Wit S, Schothorst P, et al. Neurocognitive and clinical predictors of long-term outcome in adolescents at ultra-high risk for psychosis: a 6-year follow-up. PLoS One. 2014 Apr 4;9(4):e93994. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Mittal VA, Dean DJ, Bernard JA, et al. Neurological soft signs predict abnormal cerebellar-thalamic tract development and negative symptoms in adolescents at high risk for psychosis: a longitudinal perspective. Schizophr Bull. 2014 Nov;40(6):1204-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Dean DJ, Bernard JA, Orr JM, et al. Cerebellar morphology and procedural learning impairment in neuroleptic-naïve youth at ultrahigh risk of psychosis. Clin Psychol Sci. 2014 Mar;2(2):152-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Bernard JA, Dean DJ, Kent JS, et al. Cerebellar networks in individuals at ultra high-risk of psychosis: impact on postural sway and symptom severity. Hum Brain Mapp. 2014 Aug;35(8):4064-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Corcoran C, Walker E, Huot R, et al. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. Schizophr Bull. 2003;29(4):671-92. [Resumo](#)
42. Morgan C, Fisher H. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma - a critical review. Schizophr Bull. 2007 Jan;33(1):3-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Bradbury TN, Miller GA. Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. Psychol Bull. 1985 Nov;98(3):569-94. [Resumo](#)
44. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, et al. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 1992 Sep;149(9):1183-8. [Resumo](#)
45. Malla AK, Norman RM, Manchanda R, et al. One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. Schizophr Res. 2002 Apr 1;54(3):231-42. [Resumo](#)
46. Norman RM, Malla AK. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. Psychol Med. 2001 Apr;31(3):381-400. [Resumo](#)
47. McGrath J, Emmerson WB. Fortnightly review. Treatment of schizophrenia. BMJ. 1999 Oct 16;319(7216):1045-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Harding CM. Course types in schizophrenia: an analysis of European and American studies. Schizophr Bull. 1988;14(4):633-43. [Resumo](#)
49. Beels CC. Social support and schizophrenia. Schizophr Bull. 1981;7(1):58-72. [Resumo](#)
50. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. Schizophr Bull. 1980;6(4):606-18. [Resumo](#)
51. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? Biol Psychiatry. 1999 Oct 1;46(7):899-907. [Resumo](#)

52. Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, et al. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2000 Sep 29;45(1-2):1-9. [Resumo](#)
53. Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, et al. Shortened duration of untreated first episode of psychosis: changes in patient characteristics at treatment. *Am J Psychiatry.* 2001 Nov;158(11):1917-9. [Resumo](#)
54. Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H. Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? *Psychol Med.* 2003 Jan;33(1):97-110. [Resumo](#)
55. Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, et al. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? *Am J Psychiatry.* 2000 Jan;157(1):60-6. [Resumo](#)
56. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 1999 Apr;156(4):544-9. [Resumo](#)
57. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Mar;56(3):241-7. [Resumo](#)
58. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15; (6):CD004718. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Understanding predisposition to schizophrenia: toward intervention and prevention. *Can J Psychiatry.* 2002 Aug;47(6):518-26. [Resumo](#)
60. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):353-70. [Resumo](#)
61. Klosterkötter J, Ebel H, Schultze-Lutter F, et al. Diagnostic validity of basic symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1996;246(3):147-54. [Resumo](#)
62. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Feb;58(2):158-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, et al. Prediction of psychosis: a step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;172(33):14-20. [Resumo](#)
64. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res.* 2003 Mar 1;60(1):21-32. [Resumo](#)
65. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry.* 2002 May;159(5):863-5. [Resumo](#)
66. Rector NA, Beck AT, Stolar N. The negative symptoms of schizophrenia: a cognitive perspective. *Can J Psychiatry.* 2005 Apr;50(5):247-57. [Resumo](#)

67. Chapman CL, Mullin K, Ryan CJ. Meta-analysis of the association between suicidal ideation and later suicide among patients with either a schizophrenia spectrum psychosis or a mood disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Mar;131(3):162-73. [Resumo](#)
68. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Mar;62(3):247-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Hawton K, Sutton L, Haw C, et al. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry*. 2005 Jul;187:9-20. [Resumo](#)
70. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010 Nov;24(4 suppl):81-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry Suppl*. 2002 Sep;43:s50-7. [Resumo](#)
72. Tosato S, Dazzan P. The psychopathology of schizophrenia and the presence of neurological soft signs: a review. *Curr Opin Psychiatry*. 2005 May;18(3):285-8. [Resumo](#)
73. Rossi A, De Cataldo S, Di Michele V, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1990 Nov;157:735-9. [Resumo](#)
74. Venkatasubramanian G, Latha V, Gangadhar BN, et al. Neurological soft signs in never-treated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Aug;108(2):144-6. [Resumo](#)
75. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Chapter V, Mental and behavioural disorders (F00-F99). 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
76. Bradizza CM, Stasiewicz PR. Integrating substance abuse treatment for the seriously mentally ill into inpatient psychiatric treatment. *J Subst Abuse Treat*. 1997 Mar-Apr;14(2):103-11. [Resumo](#)
77. Ebel H, Schlegel U, Klosterkötter J. Chronic schizophreniform psychosis in primary hyperparathyroidism [in German]. *Nervenarzt*. 1992 Mar;63(3):180-3. [Resumo](#)
78. Engelhardt. Psychosis in primary hyperparathyroidism [in German]. *Internist (Berl)*. 1991 Dec;32(12):738. [Resumo](#)
79. Joborn C, Hetta J, Palmér M, et al. Psychiatric symptomatology in patients with primary hyperparathyroidism. *Ups J Med Sci*. 1986;91(1):77-87. [Resumo](#)
80. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Oct;51(10):826-36. [Resumo](#)
81. Hjørthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):295-301. [Resumo](#)

82. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. March 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
83. Zhu Y, Krause M, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry*. 2017 Sep;4(9):694-705. [Resumo](#)
84. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*. 2010 Jan;36(1):94-103. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Jul;13(5):318-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Ostinelli EG, Jajawi S, Spyridi S, et al. Aripiprazole (intramuscular) for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 8;(1):CD008074. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD008016. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Jun 2;379(9831):2063-71. [Resumo](#)
89. Bola J, Kao D, Soydan H. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6):CD006374. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. *Am J Psychiatry*. 2015 Jul;172(7):617-29. [Resumo](#)
91. Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG, et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *Lancet Psychiatry*. 2017 Aug;4(8):605-18. [Resumo](#)
92. Ortiz-Orendain J, Castiello-de Obeso S, Colunga-Lozano LE, et al. Antipsychotic combinations for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 28;(6):CD009005. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, et al. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Nov;209(5):385-92. [Resumo](#)
94. Suzuki T, Remington G, Arenovich T, et al. Time course of improvement with antipsychotic medication in treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2011 Oct;199(4):275-80. [Resumo](#)

95. Leucht C, Heres S, Kane JM, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia - a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011 Apr;127(1-3):83-92. [Resumo](#)
96. Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The potential role of long-acting injectable antipsychotics in people with schizophrenia and comorbid substance use. *J Dual Diagn*. 2012;8(1):50-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013 Oct;74(10):957-65. [Resumo](#)
98. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29#823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):686-93. [Resumo](#)
99. Belgamwar RB, El-Sayeh HG. Aripiprazole vs placebo for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012 May;38(3):382-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Belgamwar RB, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD006622. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Khanna P, Suo T, Komossa K, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 2;(1):CD006569. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Bellantuono C, Santone G. Efficacy, tolerability and safety of paliperidone extended-release in the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder [in Italian]. *Riv Psichiatr*. 2012 Jan-Feb;47(1):5-20. [Resumo](#)
103. Singh J, Robb A, Vijapurkar U, et al. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol Psychiatry*. 2011 Dec 15;70(12):1179-87. [Resumo](#)
104. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD000967. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, et al. Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: a review. *J Clin Psychiatry*. 2011 Aug;72(8):1108-23. [Resumo](#)
106. Li C, Xia J, Wang J. Risperidone dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007474. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML, et al. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001945. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Hay A, Byers A, Sereno M, et al. Asenapine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 24;(11):CD011458. [Texto completo](#) [Resumo](#)

109. Citrome L. Lurasidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract.* 2011 Feb;65(2):189-210. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012 May;27(3):165-76. [Resumo](#)
111. European Medicines Agency. Questions and answers: refusal of the marketing authorisation for Fanaptum (iloperidone). November 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
112. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2015 Sep 1;172(9):870-80. [Resumo](#)
113. Durgam S, Starace A, Li D, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res.* 2014 Feb;152(2-3):450-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Nielsen J, Damkier P, Lublin H, et al. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Jun;123(6):411-22. [Resumo](#)
115. Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16; (2):CD006369. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;(6):CD008296. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Coppola DM, Melkote R, Lannie C, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended release 1.5 mg/day - a double-blind, placebo- and active-controlled, study in the treatment of patients with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 2011 May 15;44(2):54-72. [Texto completo](#)
118. Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int J Clin Pract.* 2010 Jan;64(2):216-39. [Resumo](#)
119. Maayan N, Quraishi SN, David A, et al. Fluphenazine decanoate (depot) and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 5;(2):CD000307. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):842-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. Newton R, Hustig H, Lakshmana R, et al. Practical guidelines on the use of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Curr Med Res Opin.* 2012 Apr;28(4):559-67. [Resumo](#)
122. Ascher-Svanum H, Zhao F, Detke HC, et al. Early response predicts subsequent response to olanzapine long-acting injection in a randomized, double-blind clinical trial of treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2011 Sep 23;11:152. [Texto completo](#) [Resumo](#)

123. Witte MM, Case MG, Schuh KJ, et al. Effects of olanzapine long-acting injection on levels of functioning among acutely ill patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin.* 2012 Mar;28(3):315-23. [Resumo](#)
124. Fagiolini A, De Filippis S, Azzarelli O, et al. Intramuscular aripiprazole for the treatment of agitation in schizophrenia and bipolar disorder: from clinical research to clinical practice [in Italian]. *J Psychopath.* 2013 Mar;19(1):34-41. [Texto completo](#)
125. Peuskens J. Good medical practice in antipsychotic pharmacotherapy. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998 Mar;13 suppl 3:S35-41. [Resumo](#)
126. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry.* 2013 Jan;18(1):53-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD006654. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Buchanan RW, Panagides J, Zhao J, et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Feb;32(1):36-45. [Resumo](#)
129. Stephenson CM, Pilowsky LS. Psychopharmacology of olanzapine: a review. *Br J Psychiatry Suppl.* 1999;(38):52-8. [Resumo](#)
130. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med.* 2009 Oct;39(10):1591-602. [Resumo](#)
131. Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs.* 2009 Aug;23(8):649-59. [Resumo](#)
132. Sussman N. Choosing an atypical antipsychotic. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 Aug;17 suppl 3:S29-33. [Resumo](#)
133. Zhang Y, Dai G. Efficacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China. *Hum Psychopharmacol.* 2012 Nov;27(6):605-14. [Resumo](#)
134. Pajonk FG. Risperidone in acute and long-term therapy of schizophrenia - a clinical profile. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Jan;28(1):15-23. [Resumo](#)
135. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract.* 2007 Jan;13(1):13-24. [Resumo](#)
136. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;(1):CD006626. [Texto completo](#) [Resumo](#)
137. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res.* 2008 Oct;105(1-3):175-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)

138. Naber D, Lambert M. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic with a different pharmacological mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Dec;28(8):1213-9. [Resumo](#)
139. Doey T. Aripiprazole in pediatric psychosis and bipolar disorder: a clinical review. *J Affect Disord*. 2012;138 suppl:S15-21. [Resumo](#)
140. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 Mar;28(2):57-66. [Resumo](#)
141. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy: a systematic review. *Schizophr Bull*. 2010 May;36(3):518-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
143. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD005581. [Texto completo](#) [Resumo](#)
144. Singh SP, Singh V, Kar N, et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010 Sep;197(3):174-9. [Resumo](#)
145. Phan SV, Kreys TJ. Adjunct mirtazapine for negative symptoms of schizophrenia. *Pharmacotherapy*. 2011 Oct;31(10):1017-30. [Resumo](#)
146. Helfer B, Samara MT, Huhn M, et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Sep 1;173(9):876-86. [Resumo](#)
147. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;(1):CD007967. [Texto completo](#) [Resumo](#)
148. Rezaei F, Mohammad-Karimi M, Seddighi S, et al. Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Jun;33(3):336-42. [Resumo](#)
149. Bennett AC, Vila TM. The role of ondansetron in the treatment of schizophrenia. *Ann Pharmacother*. 2010 Jul-Aug;44(7-8):1301-6. [Resumo](#)
150. Levkovitz Y, Menlovich S, Riwkes S, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):138-49. [Resumo](#)
151. Liu F, Guo X, Wu R, et al. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res*. 2014 Mar;153(1-3):169-76. [Resumo](#)

152. Singh V, Singh SP, Chan K. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Mar;13(2):257-71. [Resumo](#)
153. Zullino D, Delacrausaz P, Baumann P. The place of SSRIs in the treatment of schizophrenia [in French]. *Encephale*. 2002 Sep-Oct;28(5 Pt 1):433-8. [Resumo](#)
154. Gregory A, Mallikarjun P, Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017 Oct;211(4):198-204. [Resumo](#)
155. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, et al. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv*. 2006 Aug;57(8):1094-101. [Resumo](#)
156. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000076. [Texto completo](#) [Resumo](#)
157. Read J, Bentall R. The effectiveness of electroconvulsive therapy: a literature review. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2010 Oct-Dec;19(4):333-47. [Resumo](#)
158. Petrides G, Malur C, Braga RJ, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*. 2015 Jan;172(1):52-8. [Resumo](#)
159. Chang WC, Chan GH, Jim OT, et al. Optimal duration of an early intervention programme for first-episode psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2015 Jun;206(6):492-500. [Resumo](#)
160. Dieterich M, Irving CB, Bergman H, et al. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 6;(1):CD007906. [Texto completo](#) [Resumo](#)
161. Zhao S, Sampson S, Xia J, et al. Psychoeducation (brief) for people with serious mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 9;(4):CD010823. [Texto completo](#) [Resumo](#)
162. Almerie MQ, Okba Al Marhi M, Jawoosh M, et al. Social skills programmes for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 9;(6):CD009006. [Texto completo](#) [Resumo](#)
163. Hoffmann H, Jäckel D, Glauser S, et al. Long-term effectiveness of supported employment: 5-year follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2014 Nov 1;171(11):1183-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
164. Suijkerbuijk YB, Schaafsma FG, van Mechelen JC, et al. Interventions for obtaining and maintaining employment in adults with severe mental illness, a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 12;(9):CD011867. [Texto completo](#) [Resumo](#)
165. Drake RE, Frey W, Bond GR, et al. Assisting Social Security Disability Insurance beneficiaries with schizophrenia, bipolar disorder, or major depression in returning to work. *Am J Psychiatry*. 2013 Dec;170(12):1433-41. [Resumo](#)
166. Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med*. 2010 Jan;40(1):9-24. [Resumo](#)

167. Jones C, Hacker D, Cormac I, et al. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;(4):CD008712. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
168. McGurk SR, Mueser KT, Xie H, et al. Cognitive enhancement treatment for people with mental illness who do not respond to supported employment: a randomized controlled trial. Am J Psychiatry. 2015 Sep 1;172(9):852-61. [Resumo](#)
169. Kluwe-Schiavon B, Sanvicente-Vieira B, Kristensen CH, et al. Executive functions rehabilitation for schizophrenia: a critical systematic review. J Psychiatr Res. 2013 Jan;47(1):91-104. [Resumo](#)
170. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, et al. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. Am J Psychiatry. 2014 May;171(5):523-38. [Resumo](#)
171. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. Br J Psychiatry. 2014 Jan;204(1):20-9. [Resumo](#)
172. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, et al. Family intervention for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12):CD000088. [Texto completo](#) [Resumo](#)
173. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;(6):CD002831. [Texto completo](#) [Resumo](#)
174. Katschnig H. Rehabilitation in schizophrenia - guidelines for including psychosocial measures [in German]. Wien Med Wochenschr. 1998;148(11-12):273-80. [Resumo](#)
175. Matsui M, Arai H, Yonezawa M, et al. The effects of cognitive rehabilitation on social knowledge in patients with schizophrenia. Appl Neuropsychol. 2009 Jul;16(3):158-64. [Resumo](#)
176. Guo X, Zhai J, Liu Z, et al. Effect of antipsychotic medication alone vs combined with psychosocial intervention on outcomes of early-stage schizophrenia: a randomized, 1-year study. Arch Gen Psychiatry. 2010 Sep;67(9):895-904. [Texto completo](#) [Resumo](#)
177. Barrowclough C, Haddock G, Wykes T, et al. Integrated motivational interviewing and cognitive behavioural therapy for people with psychosis and comorbid substance misuse: randomised controlled trial. BMJ. 2010 Nov 24;341:c6325. [Texto completo](#) [Resumo](#)
178. Malmberg L, Fenton M. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD001360. [Texto completo](#) [Resumo](#)
179. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Group therapy in the treatment of schizophrenia: a review of the clinical effectiveness. November 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
180. Vancampfort D, Probst M, Helvik Skjaerven L, et al. Systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia. Phys Ther. 2012 Jan;92(1):11-23. [Resumo](#)

181. Vancampfort D, Knapen J, Probst M, et al. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 May;125(5):352-62. [Resumo](#)
182. Cabral P, Meyer HB, Ames D. Effectiveness of yoga therapy as a complementary treatment for major psychiatric disorders: a meta-analysis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011;13(4). [Texto completo](#) [Resumo](#)
183. Vancampfort D, Vansteelandt K, Scheewe T, et al. Yoga in schizophrenia: a systematic review of randomised controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Jul;126(1):12-20. [Resumo](#)
184. Broderick J, Knowles A, Chadwick J, et al. Yoga versus standard care for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 21;(10):CD010554. [Texto completo](#) [Resumo](#)
185. Broderick J, Vancampfort D. Yoga as part of a package of care versus standard care for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 29;(9):CD012145. [Texto completo](#) [Resumo](#)
186. Geretsegger M, Mössler KA, Bieleninik Ł, et al. Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 29;(5):CD004025. [Texto completo](#) [Resumo](#)
187. Lee TY, Chang SC, Chu H, et al. The effects of assertiveness training in patients with schizophrenia: a randomized, single-blind, controlled study. *J Adv Nurs*. 2013 Nov;69(11):2549-59. [Resumo](#)
188. Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Hosp Community Psychiatry*. 1988 Nov;39(11):1172-7. [Resumo](#)
189. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, et al. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Mar 1;74(3):261-9. [Resumo](#)
190. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry*. 2004 Feb;65(2):267-72. [Resumo](#)
191. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17):1594-602. [Texto completo](#) [Resumo](#)
192. Bartels SJ, Pratt SI, Aschbrenner KA, et al. Pragmatic replication trial of health promotion coaching for obesity in serious mental illness and maintenance of outcomes. *Am J Psychiatry*. 2015 Apr;172(4):344-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
193. Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects. *J Psychiatr Pract*. 2003 Sep;9(5):344-53. [Resumo](#)
194. Royal Pharmaceutical Society; British Medical Association. British national formulary. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
195. Bauer-Staeb C, Jørgensen L, Lewis G, et al. Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a total population study of Sweden. *Lancet Psychiatry*. 2017 Sep;4(9):685-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)

196. Bola JR, Kao DT, Soydan H. Antipsychotic medication for early-episode schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012 Jan;38(1):23-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
197. Wang J, Omori IM, Fenton M, et al. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD008125. [Texto completo](#) [Resumo](#)
198. Conley RR, Kelly DL. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: a review of clinical pharmacology and medication-associated side effects. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2005;42(1):51-60. [Resumo](#)
199. Tandon R, Fleischhacker WW. Comparative efficacy of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a critical assessment. *Schizophr Res.* 2005 Nov 15;79(2-3):145-55. [Resumo](#)
200. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry.* 1996 Dec;153(12):1579-84. [Resumo](#)
201. Remington G, Chong SA. Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications. *J Psychiatry Neurosci.* 1999 Nov;24(5):431-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
202. Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Psychiatry Suppl.* 2009 Nov;52:S20-8. [Resumo](#)
203. European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. 23 March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
204. Zaman H, Sampson SJ, Beck AL, et al. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 8;(12):CD003079. [Texto completo](#) [Resumo](#)
205. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, et al. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry.* 1996 Jun;153(6):820-2. [Resumo](#)
206. Sommer IE, de Witte L, Begemann M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012 Apr;73(4):414-9. [Resumo](#)
207. Kishi T, Matsuda Y, Nakamura H, et al. Blonanserin for schizophrenia: systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2013 Feb;47(2):149-54. [Resumo](#)
208. Lane HY, Lin CH, Green MF, et al. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry.* 2013 Dec;70(12):1267-75. [Resumo](#)
209. Kulkarni J, Gavrilidis E, Gwini SM, et al. Effect of adjunctive raloxifene therapy on severity of refractory schizophrenia in women: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2016 Sep 1;73(9):947-54. [Resumo](#)

210. Choi KH, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *Br J Psychiatry*. 2013 Sep;203(3):172-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
211. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, et al. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD000059. [Texto completo](#) [Resumo](#)
212. Ananth J, Parameswaran S, Hara B. Drug therapy in schizophrenia. *Curr Pharm Des*. 2004;10(18):2205-17. [Resumo](#)
213. Kern RS, Glynn SM, Horan WP, et al. Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):347-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
214. Horan WP, Kern RS, Shokat-Fadai K, et al. Social cognitive skills training in schizophrenia: an initial efficacy study of stabilized outpatients. *Schizophr Res*. 2009 Jan;107(1):47-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
215. Kane JM, McGlashan TH. Treatment of schizophrenia. *Lancet*. 1995 Sep 23;346(8978):820-5. [Resumo](#)
216. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):325-51. [Resumo](#)
217. Peterson D, Olson G. First admitted schizophrenics in drug era: follow-up Anoka schizophrenic cohort, 1956-1958. *Arch Gen Psychiatry*. 1964 Aug;11:137-44. [Resumo](#)
218. Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):241-56. [Resumo](#)
219. Malla AK, Norman RM, Manchanda R, et al. Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment. *Psychiatr Serv*. 2002 Apr;53(4):458-63. [Resumo](#)
220. Coyle JT. Substance use disorders and schizophrenia: a question of shared glutamatergic mechanisms. *Neurotox Res*. 2006 Dec;10(3-4):221-33. [Resumo](#)
221. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD007253. [Texto completo](#) [Resumo](#)
222. Barnes TR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, et al. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD001946. [Texto completo](#) [Resumo](#)
223. Cubo E, Gracies JM, Benabou R, et al. Early morning off-medication dyskinesias, dystonia, and choreic subtypes. *Arch Neurol*. 2001 Sep;58(9):1379-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
224. Glassman AH. Schizophrenia, antipsychotic drugs, and cardiovascular disease. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 suppl 6:5-10. [Resumo](#)

225. Gray R, Gournay K. What can we do about acute extrapyramidal symptoms? *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2000 Jun;7(3):205-11. [Resumo](#)
226. Velamoor VR, Swamy GN, Parmar RS, et al. Management of suspected neuroleptic malignant syndrome. *Can J Psychiatry.* 1995 Nov;40(9):545-50. [Resumo](#)
227. Klemp M, Tvette IF, Skomedal T, et al. 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 Dec;31(6):698-704. [Resumo](#)
228. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology.* 2003 Jan;28 suppl 1:83-96. [Resumo](#)
229. Das C, Mendez G, Jagasia S, et al. Second-generation antipsychotic use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments. *Ann Clin Psychiatry.* 2012 Aug;24(3):225-39. [Resumo](#)
230. Mahmood S, Booker I, Huang J, et al. Effect of topiramate on weight gain in patients receiving atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Feb;33(1):90-4. [Resumo](#)
231. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, et al. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8; (12):CD006629. [Texto completo](#) [Resumo](#)
232. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res.* 2004 Dec 1;71(2-3):195-212. [Resumo](#)
233. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 suppl 1:20-27. [Resumo](#)
234. Nunes LV, Moreira HC, Razzouk D, et al. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. *J Sex Marital Ther.* 2012;38(3):281-301. [Resumo](#)
235. Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry.* 2001 Nov;158(11):1774-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
236. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 suppl 12:17-22. [Resumo](#)
237. Barnes TR, Leeson VC, Paton C, et al. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2017 Sep;21(49):1-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
238. Farooq S, Johal RK, Ziff C, et al. Different communication strategies for disclosing a diagnosis of schizophrenia and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 24;(10):CD011707. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|-------|
| Numerais de 5 dígitos | 10,00 |
| Numerais de 4 dígitos | 1000 |
| Numerais < 1 | 0.25 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 29, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Adrian Preda, MD

Professor of Clinical Psychiatry

Department of Psychiatry and Human Behavior, University of California, Irvine School of Medicine, Irvine, CA

DIVULGAÇÕES: AP received a fee for consulting from Boehringer Ingelheim and a fee for speaking from Daiippon Sumitomo Pharma America, the manufacturer of lurasidone/Latuda.

Robert G. Bota, MD

Associate Clinical Professor of Psychiatry

University of California, Irvine, CA

DIVULGAÇÕES: RGB declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Adrian Preda and Dr Robert G. Bota would like to gratefully acknowledge Dr Manish Kumar, who assisted with research for this topic. MK declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

David Taylor, PhD

Chief Pharmacist

South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: DT declares that he has no competing interests.

Joel Yager, MD

Professor

Department of Psychiatry, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, NM

DIVULGAÇÕES: JY declares that he has no competing interests.

Kemal Sagduyu, MD

Professor of Psychiatry

University of Missouri Kansas City, Kansas City, MO

DIVULGAÇÕES: KS declares that he has no competing interests.