



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA  
FARMACÊUTICA**

**LILIANE OLIVEIRA CRUZ**

---

**O CUIDADO AO PACIENTE COM ESQUIZOFRENIA: AS  
PRÁTICAS COMPLEMENTARES E O TRATAMENTO  
MEDICAMENTOSO NO MUNICÍPIO DE SÃO MIGUEL DO  
GUAMÁ, PARÁ, AMAZÔNIA**

---

**Belém  
2021**

**LILIANE OLIVEIRA CRUZ**

---

**O CUIDADO AO PACIENTE COM ESQUIZOFRENIA: AS  
PRÁTICAS COMPLEMENTARES E O TRATAMENTO  
MEDICAMENTOSO NO MUNICÍPIO DE SÃO MIGUEL DO  
GUAMÁ, PARÁ, AMAZÔNIA**

---

Trabalho de Conclusão de Mestrado Profissional  
apresentado ao Programa de Pós-Graduação em  
Assistência Farmacêutica da Universidade Federal  
do Pará - UFPA para obtenção do Título de Mestre  
em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Fâni Dolabela

**Belém  
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- O48c Oliveira Cruz, Liliane.  
O cuidado ao paciente com esquizofrenia: as práticas complementares e o tratamento medicamentoso no município de São Miguel do Guamá, Pará, Amazônia / Liliane Oliveira Cruz, Maria Fani. — 2021.  
191 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Maria Fani Dolabela  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,  
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em  
Assistência Farmacêutica, Belém, 2021.

1. Esquizofrenia. I. Título.

CDD 615.4

---

**Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica  
da Universidade Federal do Pará**

**Aluna: Liliane Oliveira Cruz**

**O CUIDADO AO PACIENTE COM ESQUIZOFRENIA: AS PRÁTICAS  
COMPLEMENTARES E O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NO  
MUNICÍPIO DE SÃO MIGUEL DO GUAMÁ, PARÁ, AMAZÔNIA**

Trabalho de Conclusão de Mestrado Profissional apresentado ao Programa de Pós-Graduação em  
Assistência Farmacêutica para obtenção do Título de Mestre em Assistência Farmacêutica da  
Universidade Federal do Pará – UFPA.

---

**Orientador(a):** Profa. Dra. Maria Fâni Dolabela

---

**Conceito:**

**DATA:**

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Maria Fâni Dolabela/ Presidente, orientadora**

Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Pará,  
UFPA.

**Dra.<sup>a</sup>. Thamyris Maués dos Santos / Membro Titular**

Faculdade UNINASSAU Belém

**Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Valéria Regina Cavalcante Santos / Membro Titular**

Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Pará,  
UFPA

**Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup>. Marcos Valério Santos da Silva / Membro suplente**

Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Pará,  
UFPA

**Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Jocileide Sousa Gomes**

Centro Universitário do Pará - CESUPA

**Belém  
2021**

*Dedico este trabalho a Deus e sua Divina Misericórdia por me ajudar espiritualmente a concluir essa jornada. Aos meus pais pelo apoio incondicional em todos os momentos. À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Maria Fani Dolabela por toda a paciência e incentivo, além de toda a sua amizade e carinho.*

## AGRADECIMENTOS

---

Quero expressar a minha total gratidão a Deus e a Virgem Maria, que pelo Espírito Santo, me auxiliam no combate das dificuldades e renovam minha espiritualidade e fé em todos os momentos de desespero e aflição. A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, e que me acompanharam ao longo deste grande desafio na minha vida.

Quero agradecer a minha orientadora, Professora Doutora Maria Fani Dolabela, pela sua disponibilidade e aceite de ser minha orientadora, pois desde o início se mostrou disponível para orientar e sempre foi incansável em me incentivar e ensinar tudo que eu precisava, esclarecendo todas as minhas dúvidas com toda a paciência e generosidade que lhe são características.

Aos responsáveis institucionais do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), de São Miguel do Guamá, pela autorização, disponibilidade e interesse na realização deste estudo.

A todos os pacientes e cuidadores que contribuíram com as entrevistas sobre o tratamento da esquizofrenia, sem os quais este trabalho não teria sido possível, apresento a minha profunda gratidão.

A minha equipe de trabalho do almoxarifado de São Miguel do Guamá, Ivone, Socorro e Matheus, que foram esteios para sustentar nossos afazeres mesmo na minha ausência. Deus abençoe cada um.

A minha família, Zuila, Tomaz e Luciana, pelo amor dedicado e pelo apoio incondicional nos momentos de dificuldades. Nada seria possível sem a presença de todos vocês.

Ao meu melhor amigo, companheiro e namorado, Júlio Matheus, que também foi incansável nos momentos mais difíceis, graças ao seu apoio foi possível seguir em frente.

Aos colegas e amigos pelo apoio prestado durante esse percurso. Aos que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

---

**INTRODUÇÃO:** O que se entende sobre esquizofrenia hoje é o fruto de um conceito que sofreu muitas transformações ao longo dos anos. O tratamento medicamentoso da esquizofrenia mostra-se bastante complexo com muitos desafios. Portanto, faz-se necessário um estudo que aponte as terapias complementares associadas ao tratamento medicamentoso da esquizofrenia, além de elaborar estratégias de intervenção que permitam auxiliar a equipe multiprofissional a orientar e cuidar do paciente para enfrentar os desafios do tratamento. **OBJETIVO:** Elaborar estratégias que visem o cuidado ao paciente com esquizofrenia. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão integrativa sobre as principais contribuições de terapias complementares e outras estratégias utilizadas no tratamento da esquizofrenia. Também foram realizadas entrevistas no Centro de Atenção Psicossocial I (CAPS I), em São Miguel do Guamá, Pará, Amazônia, com 14 pacientes que responderam perguntas sobre aspectos ligados a doença, ao tratamento e suas principais observações e queixas do tratamento. Os resultados permitiram produzir o artigo sobre o tratamento medicamentoso, adesão, interações medicamentosas e reações adversas dos antipsicóticos. Ao final, as estratégias de intervenção são elaboradas no livro sobre cuidado ao paciente com esquizofrenia. **DISCUSSÃO GERAL:** Há evidências quanto a necessidade de praticar o cuidado ao paciente durante o tratamento da esquizofrenia, a fim de garantir a remissão dos sintomas, melhorar adesão ao tratamento, detectar e manejar as RAMs e as interações medicamentosas (IM), que podem influenciar na resposta terapêutica.

**Palavras-chave:** Esquizofrenia, terapias complementares, tratamento medicamentoso

## ABSTRACT

---

**INTRODUCTION:** What is understood about schizophrenia today is the result of a concept that has undergone many transformations over the years. The drug treatment of schizophrenia is quite complex with many challenges. Therefore, a study is needed that points out the complementary therapies associated with the drug treatment of schizophrenia, in addition to developing intervention strategies that help the multidisciplinary team to guide and care for the patient to face the challenges of treatment. **OBJECTIVE:** To develop strategies aimed at caring for patients with schizophrenia. **METHODOLOGY:** An integrative review was carried out on the main contributions of complementary therapies and other strategies used in the treatment of schizophrenia. Interviews were also carried out at the Psychosocial Care Center I (CAPS I), in São Miguel do Guamá, Pará, Amazonia, with 14 patients who answered questions about aspects related to the disease, treatment and their main observations and complaints about the treatment. The results allowed the production of the article on drug treatment, adherence, drug interactions and adverse reactions of antipsychotics. At the end, intervention strategies are elaborated in the book on care for patients with schizophrenia. **GENERAL DISCUSSION:** There is evidence of the need to practice patient care during the treatment of schizophrenia, in order to ensure symptom remission, improve treatment adherence, detect and manage ADRs and drug interactions (MI), which can influence in the therapeutic response.

**Keywords:** Schizophrenia, complementary therapies, drug treatment.

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

---

<b>Tabela 1</b>	Principais sintomas positivos e negativos na esquizofrenia	<b>15</b>
<b>ARTIGO 1 - Contribuições de terapias complementares e outras estratégias para o tratamento da esquizofrenia: uma revisão integrative</b>		
<b>Table 1</b>	Studies selected to the integrative literature review	<b>29</b>
<b>ARTIGO 2 - Tratamento medicamentoso de portadores da esquizofrenia: adesão, interações medicamentosas e reações adversas</b>		
<b>Tabela 1</b>	Faixa etária, moradia, comorbidades, tempo do diagnóstico de esquizofrenia entre os sujeitos incluídos na pesquisa	<b>47</b>
<b>Tabela 2</b>	Tipos de esquizofrenia e tempo de tratamento	<b>48</b>
<b>Tabela 3</b>	Esquemas terapêuticos utilizados e os sintomas apresentados pelos sujeitos antes e após	<b>49</b>
<b>Tabela 4</b>	Esquemas terapêuticos e possíveis interações	<b>51</b>
<b>Tabela 5</b>	Adesão ao tratamento após aplicação do Teste de Morisky e sua relação com a resposta terapêutica	<b>53</b>
<b>Tabela 6</b>	Análise do benefício e risco do tratamento medicamentoso	<b>54</b>
<b>Produto Técnico ou Tecnológico</b>		
<b>Livro “Cuidado ao paciente com esquizofrenia”</b>		
<b>Tabela 1</b>	Investigando os erros de medicação	<b>83</b>
<b>Tabela 2</b>	Fatores que devem ser avaliados quando não há disponibilidade do medicamento	<b>93</b>
<b>Tabela 3</b>	Ligação dos antipsicóticos aos diferentes receptores	<b>106</b>
<b>Quadro 1</b>	Instrumento de aplicação do Teste de Morisky	<b>121</b>
<b>Quadro 2</b>	Protocolo de Desprecrição de medicamentos	<b>135</b>
<b>Quadro 3</b>	Algoritmo de Naranjo	<b>141</b>
<b>Tabela 4</b>	Reações adversas dos antipsicóticos e seu manejo	<b>143</b>

<b>Tabela 5</b>	Reações adversas de fármacos utilizados para o tratamento da esquizofrenia e seu manejo (incluir as frequentes e as graves e muito graves)	<b>150</b>
<b>Tabela 6</b>	Principais interações medicamentosas dos antipsicóticos graves e contraindicadas	<b>161</b>
<b>Quadro 4</b>	Escala FBIS-Br para a avaliação da sobrecarga familiar	<b>169</b>

## LISTA DE FIGURAS

---

### **ARTIGO 1 - Contribuições de terapias complementares e outras estratégias para o tratamento da esquizofrenia: uma revisão integrative**

<b>Figure 1</b>	Flowchart of article selection according to database	<b>23</b>
-----------------	--	-----------

### **Produto Técnico ou Tecnológico Livro “Cuidado farmacêutico ao paciente com esquizofrenia”**

<b>Figura 1</b>	Fases do tratamento medicamentoso da esquizofrenia	<b>76</b>
<b>Figura 2</b>	Tratamento inicial da esquizofrenia com antipsicótico	<b>78</b>
<b>Figura 3</b>	Fluxograma para o rastreamento dos problemas de acesso aos serviços de saúde e medicamentos e PRMs	<b>81</b>
<b>Figura 4</b>	Fluxograma do Programa de Saúde Mental no Brasil	<b>89</b>
<b>Figura 5</b>	Fluxograma para reconciliação medicamentosa	<b>92</b>
<b>Figura 6</b>	Ciclo logístico da Assistência Farmacêutica	<b>97</b>
<b>Figura 7</b>	Aliança entre o paciente e o farmacêutico com objetivo de aumentar a adesão	<b>123</b>
<b>Figura 8</b>	Aliança entre o farmacêutico e o paciente visando a promoção da adesão ao tratamento	<b>124</b>
<b>Figura 9</b>	Cascata da prescrição e sua relação com a RAM	<b>133</b>

## LISTA DE ANEXOS E APÊNDICES

---

<b>ANEXO 1</b>	Parecer do Comitê de Ética	<b>178</b>
<b>ANEXO 2</b>	Normas de publicação dos respectivos periódicos, comprovantes de submissão ou cartas de aceite	<b>181</b>
<b>ANEXO 3</b>	Instrumentos utilizados na coleta dos dados Formulário de entrevista	<b>187</b>
<b>ANEXO 4</b>	Instrumentos utilizados na coleta dos dados Questionário de adesão (Teste de Morisky)	<b>188</b>
<b>ANEXO 5</b>	Instrumentos utilizados na coleta dos dados Formulário de investigação de RAM's	<b>189</b>
<b>APÊNDICE 1</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	<b>190</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS SIGLAS E SÍMBOLOS

---

PRMs	Problemas Relacionados aos Medicamentos
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
RAMs	Reações Adversas aos Medicamentos
IM	Interações Medicamentosas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
PICS	Práticas Integrativas e Complementares
SUS	Sistema Único de Saúde
VHL	Virtual Health Library
FROGS	Functional Remission of General Schizophrenia Scale
MT	Music Therapy
TCM	Traditional Chinese Medicine
CAT	Creative Art Therapy
BPT	Body-Oriented Psychotherapy
GBTS	Going Beyond Schizophrenia
AHSM	Auditory Hallucinatory Symptom Management Program
MMN	Mismatch Negativity
CR	Cognitive Correction
YT	Yoga Training
PE	Physical Training
TAU	Usual Treatment
GFD	Gluten Free Diet
UFPA	Universidade Federal do Pará
SNC	Sistema Nervoso Central
SEP	Sintomas Extrapiramidais
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais
CID	Classificação Internacional de Doenças
PCDT	Protocolo Clínico e diretrizes Terapêuticas
EM	Erros de Medicação
ER	Refratários

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
UBS	Unidade Básica de Saúde
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
REMUME	Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
OMS	Organização Mundial de Saúde
CIT	Comissão Intergestores Tripartite
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
ABS	Atenção Básica à Saúde
AF	Assistência Farmacêutica
NMDA	N-Methyl-D-Aspartato
AMPA	Alfa-amino-3-Hidroxi-metil-5,4-izoxazolpropiónico
PCP	Phencyclidina
CGI	Clinical Global Impression
EPSEs	Transtornos do Movimento Extrapiramidal
PANSS	Escala de Síndrome Positiva e Negativa
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
BDZs	Benzodiazepínicos
BACS-J	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
SQLS-J	Schizophrenia Quality of Life Scale
BPRS	British Psychiatric Rating Scale
TMG	Teste de Morisky-Green
BI	Escala Burden Interview
SQR-20	Escala Self Reporting Questionnaire

# SUMÁRIO

---

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE TABELAS E QUADROS

FIGURAS

ANEXOS E APÊNDICES

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	
<b>2.1 OBJETIVO GERAL</b>	<b>18</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	
<b>3 ARTIGO 1 - Contribuições de terapias complementares e outras estratégias para o tratamento da esquizofrenia: uma revisão integrativa</b>	<b>19</b>
<b>4 ARTIGO 2 - Tratamento medicamentoso de portadores da esquizofrenia: adesão, interações medicamentosas e reações adversas</b>	<b>43</b>
<b>5 PRODUTO TÉCNICO OU TECNOLÓGICO</b>	<b>63</b>
<b>LIVRO “CUIDADO AO PACIENTE COM ESQUIZOFRENIA”</b>	
<b>SUMÁRIO DO LIVRO - CAPÍTULOS E SEUS TÓPICOS</b>	<b>68</b>
<b>6 DISCUSSÃO GERAL</b>	<b>173</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>177</b>

## 1 INTRODUÇÃO

---

O que se entende sobre esquizofrenia hoje é o fruto de um conceito que sofreu muitas transformações ao longo dos anos, isso porque a dificuldade de conceituar a esquizofrenia reside no fato de que ele é um conceito politético, heterogêneo, além de englobar outros subconceitos, às vezes conflitantes entre si (ELKIS, 2000). Assim, Neto e colaboradores (2007) contextualizam a esquizofrenia a seguir:

“A esquizofrenia é uma das mais intrigantes e estudadas condições psiquiátricas. A riqueza psicopatológica e as características clínicas, tais como o seu início na adolescência e o curso deteriorante sem grandes alterações neurológicas, despertam curiosidade e geram um número considerável de pesquisas sobre os processos neurofisiológicos envolvidos na doença. As dificuldades metodológicas inerentes aos estudos neuropatológicos, os achados inconsistentes e o advento dos antipsicóticos na década de 1950, fizeram com que as pesquisas passassem a focar os neurotransmissores como elementos centrais na gênese da esquizofrenia”.

A esquizofrenia pode ser ordenada de acordo com a tipologia, devido aos inúmeros problemas a ela associados e de acordo com as características dos sintomas e sua evolução:

Esquizofrenia simples: se manifesta de forma gradual, na juventude, cujo principal sintoma é a indiferença afetiva, em indivíduos com personalidade reservada;

Esquizofrenia catatônica: os seus sintomas tendem a surgir em indivíduos afetados por outro tipo de esquizofrenia, no qual ocorrem sintomas positivos dando especial ênfase à oscilação a nível motor (inibição motora versus agitação excessiva). Pode evoluir até uma compressão afetiva e intelectual;

Esquizofrenia paranóide: é um tipo de esquizofrenia, cujos sintomas ocorrem de uma forma mais rápida e numa fase mais tardia da idade do indivíduo. Os sintomas associados a este tipo de esquizofrenia são os que mais facilmente se identificam com a doença. O delírio e a perda da noção de realidade atribuem aos doentes com esquizofrenia paranoide um comportamento de reserva e desconfiança em relação ao meio social envolvente, o que permite a ocorrência de acontecimentos de agressividade;

Esquizofrenia hebefrênica: começa na adolescência. Provoca alterações cognitivas e sócio-comportamentais que podem levar à apatia afetiva, isolamento, comportamento infantil, extravagância na aparência física e alteração das capacidades intelectuais” (SANTOS, 2019).

Em uma revisão de literatura, Lourenço e Ferreira (2018) concluíram que as causas da esquizofrenia ainda são desconhecidas e sua neurologia representa um enigma para a comunidade científica. Porém, a questão genética, vivências no cotidiano de grande estresse, utilização de medicamentos, representam alguns dos fatores de risco para esta doença, que acomete praticamente 1% da população mundial, gerando danos fisiológicos como dilatação ventricular, alargamento dos sulcos corticais e diminuição da volumétrica da massa cinzenta do cérebro.

Ao surgir os primeiros sintomas psicóticos, deve ser realizada uma investigação laboratorial, ou seja, testes laboratoriais básicos como hemograma, dosagens de lipídios e glicose sanguíneos, testes das funções hepática, renal e tireoidiana, além de técnicas de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio), para compor a formulação diagnóstica e estabelecer um plano de tratamento. Tal plano envolve a seleção das modalidades terapêuticas, do(s) tipo(s) específico(s) de tratamento e do contexto de tratamento. A reavaliação periódica do diagnóstico e do plano de tratamento é essencial. Recomenda-se o envolvimento da família e de outras pessoas importantes no suporte ao paciente, desde que com a permissão deste (FALKAI et al., 2006).

Em 1974, pesquisadores procuraram uma simplificação dos tipos de sintomas da esquizofrenia e, subdividiram os sintomas da esquizofrenia em dois grandes grupos: positivos ou psicóticos (por exemplo, delírios e alucinações) e negativos ou deficitários (por exemplo, embotamento afetivo, avolição; ELKIS, 2000).

Deste modo, a esquizofrenia compreende manifestações psicopatológicas variadas de pensamento, percepção, emoção, movimento e comportamento. Para mais, a descoberta de sentido na esquizofrenia torna-se um processo extremamente difícil e doloroso, visto que o indivíduo começa a apresentar alguns sintomas esquizofrênicos característicos, conhecidos como sintomas positivos e sintomas negativos (OLIVEIRA et al., 2012). A Tabela 1 descreve os sintomas positivos e negativos relacionados a doença:

**Tabela 1:** Principais sintomas positivos e negativos na esquizofrenia

<b>Sintomas Positivos</b>	<b>Sintomas Negativos</b>
Delírios	Deficiências intelectuais e de memória
Alucinações	Pobreza de discurso
Pensamento incoerente	Embotamento afetivo
Agitação psicomotora	Incapacidade de sentir prazer – Anedonia
Afeto incongruente	Isolamento social
	Falta de motivação

Fonte: Alves e Silva, 2001.

Os sintomas positivos são aqueles em que ocorrem comportamentos adicionais nos momentos de crise psiquiátrica como delírios, alucinações, alterações na fala e no comportamento (catatonia, transtornos dos movimentos, entre outros). Assim, a apresentação dos sintomas positivos, especialmente os delírios e as alucinações, tem relação íntima com as particularidades de cada indivíduo. Em relação aos sintomas negativos, estudos apontam a ocorrência da perda da função, caracterizada por diminuição da atividade motora e psíquica, bem como das manifestações emocionais, exemplificados como afeto plano e anedonia. Esses sintomas podem ocorrer também devido a causas secundárias da doença como privação

ambiental, quadros depressivos, ansiedade, além dos efeitos colaterais das drogas antipsicóticas (OLIVEIRA et al., 2012).

Para o esquizofrênico, a reabilitação pode ocorrer através de psicoterapia, terapia ocupacional, acompanhamento terapêutico, orientação familiar, abordagem psicossocial em instituições, grupos de autoajuda, ou seja, atividades com o intuito de reinserir o sujeito na família e na sociedade, exercendo papéis anteriormente desenvolvidos, desde que sejam respeitados os equipamentos de saúde mental existentes. Com isso, observa-se como a reestruturação da assistência psiquiátrica foi capaz de proporcionar mudanças que estimularam a participação da família no cuidado junto aos serviços de saúde (TOMAZI et al., 2014).

Por conseguinte, tais transformações auxiliaram os serviços de saúde mental a formar parcerias de cuidado, fazendo com que as famílias assumissem um papel importante e ativo no tratamento, estabelecendo, assim, uma rede de relações entre família, usuário, serviço de saúde e sociedade. Segundo o Ministério da Saúde, os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) são estabelecimentos estratégicos dos serviços de saúde mental, tendo um caráter aberto e comunitário, com a equipe multiprofissional no comando de todas as atividades desenvolvidas. Possui uma ótica interdisciplinar, para atender as pessoas com sofrimento ou transtorno mental, psicoses, problemas de álcool e outras drogas, além de atender também pacientes em situações de crise ou vivenciando processos de reabilitação psicossocial. As modalidades dos CAPS são divididas conforme o número de habitantes do município, sendo São Miguel do Guamá/PA, região de desenvolvimento da pesquisa, habilitado com o CAPS I, pois a localidade apresenta 15.000 a 70.000 habitantes (BRASIL, 2017).

Para tanto, o CAPS é considerado um serviço substitutivo de atenção em saúde mental, tendo demonstrado efetividade na substituição da internação de longos períodos, por um tratamento que não isola os pacientes de suas famílias e da comunidade. Além disso, busca envolver os familiares para promover a recuperação e reintegração social do indivíduo com sofrimento psíquico, além de ofertar atendimento a todas as faixas etárias, para transtornos mentais graves e persistentes, inclusive pelo uso de substâncias psicoativas. Desse modo, o CAPS significa tudo na visão dos portadores e familiares de esquizofrenia, sendo considerado uma escola, terapia, apoio, encontro, ajuda, ocupação, acolhimento, conversa e remédio. Nota-se ainda que, a participação do portador nas atividades fornecidas pelo CAPS favorece uma maior adesão ao tratamento, diminuindo assim as internações em hospitais psiquiátricos (TOMAZI et al., 2014; BRASIL, 2017).

Outrossim, o tratamento medicamentoso da esquizofrenia mostra-se bastante complexo e o paciente e seu familiar precisam enfrentar vários desafios, tais como: dificuldades no acesso

aos serviços de saúde; acesso aos medicamentos, que algumas vezes estão em falta nos serviços de saúde; tempo prolongado para obtenção da resposta farmacológica e, algumas vezes, esta resposta é parcial; surgimento das reações adversas medicamentosas; devido ser tratado com vários fármacos, o risco de interações medicamentosas graves é real; e devido ser um uso crônico, o paciente enfrenta dificuldade de manter a adesão.

Em relação aos Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs) no tratamento da esquizofrenia, nota-se que a participação do farmacêutico é de suma importância para a adesão ao tratamento medicamentoso, para a detecção precoce das Reações Adversas aos Medicamentos (RAMs) e das Interação Medicamentosas (IM), contribuindo para melhorias no tratamento. Entretanto, o profissional farmacêutico ainda detem uma atuação tímida diante de tais desafios, além da inexistência de um protocolo de cuidado para pacientes esquizofrênicos. Esta realidade pôde ser constatada no CAPS de São Miguel do Guamá, interior do estado do Pará, fundada em 1758, às margens do rio Guamá, por Frei Miguel de Bulhões, sendo considerada uma vila em 1872, ao ser desmembrada de Ourém e, anos depois, foi elevada à categoria de cidade em 1891, com o nome de São Miguel do Guamá (TAVARES, 2008).

Assim, este trabalho apresenta um artigo de revisão integrativa sobre as principais contribuições das terapias complementares utilizadas no tratamento da esquizofrenia e outro artigo sobre o tratamento medicamentoso de portadores da esquizofrenia, abordando questões de adesão ao tratamento, interações medicamentosas e reações adversas dos antipsicóticos.

Neste sentido, ao final do trabalho, foi possível escrever um livro com o título: Cuidado ao paciente com esquizofrenia. Tal produto traça as estratégias de intervenção que abordam a questão do cuidado, a fim de garantir a eficácia do tratamento medicamentoso a partir da resolutividade dos PRMs e, conseqüentemente, promover melhorias no tratamento e aumentar o cuidado com esse paciente. Dessa maneira, tais estratégias devem ser instrumentalizadas para orientar os profissionais de saúde envolvidos quanto a necessidade de capacitação e melhor interação multiprofissional.

## 2 OBJETIVOS

---

### 2.1. OBJETIVO GERAL

Elaborar estratégias que visem o cuidado ao paciente com esquizofrenia.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Relatar as terapias complementares associadas ao tratamento medicamentoso da esquizofrenia;

Apontar os aspectos do tratamento farmacológico da esquizofrenia relacionados a adesão ao tratamento, reações adversas medicamentosas e interações medicamentosas;

Escrever um livro de Cuidado ao Paciente com Esquizofrenia, apresentado como o produto tecnológico deste trabalho;

Entregar o livro Cuidado ao Paciente com Esquizofrenia ao Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), como forma de instrumentalizar as estratégias de intervenção no tratamento da esquizofrenia.

### 3 ARTIGO 1

---

**Contributions of complementary therapies and other strategies to the treatment of  
schizophrenia: an integrative review**

**Contribuições de terapias complementares e outras estratégias para o tratamento da  
esquizofrenia: uma revisão integrativa**

**Contribuciones a las terapias complementarias y otras estrategias para el tratamiento de  
la esquizofrenia: una revisión integradora**

Recebido: 11/18/2020 | Revisado: 11/27/2020 | Aceito: 00/11/2020 | Publicado: 12/03/2020

**Liliane Oliveira Cruz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0548-4393>

Postgraduate Program in Pharmaceutical Care, UFPA, Brazil

E-mail: [licruzfarma@gmail.com](mailto:licruzfarma@gmail.com)

**Marcela Kelly Costa Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3376-0976>

Faculty of Pharmacy, University of the Amazon, Brazil

E-mail: [mkca02@outlook.vcom](mailto:mkca02@outlook.vcom)

**Maria Fâni Dolabela**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>

Postgraduate Program in Pharmaceutical Care, UFPA, Brazil

E-mail: [fanidolabela20@gmail.com](mailto:fanidolabela20@gmail.com)

## **Abstract**

This study is an integrative literature review about complementary therapies and other strategies to treat schizophrenia. The search was carried out in the Virtual Health Library, CAPES, PUBMED and Cochrane databases, with the descriptor “complementary medicine for schizophrenia”. We considered in this review publications between 2015 and 2020, written in Portuguese, English or Spanish. After applying all inclusion and exclusion criteria, 39 (thirty-nine) publications were selected. Among the analyzed strategies, the practice of Yoga presented more publications. We noted that complementary therapies related to schizophrenia are still under study, to prove how they improve schizophrenia symptoms. Therefore, the advancement and development of such practices, can assist in pharmacological treatment as allies in facing the difficulties related to schizophrenia.

**Keywords:** Schizophrenia; Complementary therapies; Yoga.

## **Resumo**

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura sobre terapias complementares e outras estratégias para o tratamento da esquizofrenia. A busca foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, CAPES, PUBMED e Cochrane, com o descritor “medicina complementar para esquizofrenia”. Consideramos nesta revisão publicações entre 2015 e 2020, redigidas em português, inglês ou espanhol. Após à aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 39 (trinta e nove) publicações. Dentre as estratégias analisadas, a prática do Yoga apresentou mais publicações. Observamos que as terapias complementares relacionadas à esquizofrenia ainda estão em estudo, para comprovar como melhoram os sintomas da esquizofrenia. Portanto, o avanço e o desenvolvimento de tais práticas, podem auxiliar no tratamento farmacológico como aliados no enfrentamento das dificuldades relacionadas à esquizofrenia.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Terapias complementares; Ioga.

## **Resumen**

Este estudio es una revisión integradora de la literatura sobre terapias complementarias y otras estrategias para tratar la esquizofrenia. La búsqueda se realizó en las bases de datos de la Biblioteca Virtual en Salud, CAPES, PUBMED y Cochrane, con el descriptor “medicina complementaria para la esquizofrenia”. En esta revisión se consideraron publicaciones entre 2015 y 2020, escritas en portugués, inglés o español. Después de aplicar todos los criterios de

inclusión y exclusión, se seleccionaron 39 (treinta y nueve) publicaciones. Entre las estrategias analizadas, la práctica del Yoga presentó más publicaciones. Notamos que las terapias complementarias relacionadas con la esquizofrenia aún están en estudio para demostrar cómo mejoran los síntomas de la esquizofrenia. Por tanto, el avance y desarrollo de tales prácticas, puede ayudar en el tratamiento farmacológico como aliados para afrontar las dificultades relacionadas con la esquizofrenia.

**Palabras-clave:** esquizofrenia; Terapias complementarias; Yoga.

## 1. Introduction

An estimated 1% of the population suffers with schizophrenia (Mari, et al., 2000). This disease is a mental disorder, a chronic or recurrent psychosis that can cause deterioration of functional capacity in long term (Silva, 2006). In this psychosis, a rupture in reality occurs, and the patient may present a combination of delusions, hallucinations, chaotic behavior and disorganized/incoherent thoughts (Oliveira, 2012).

Regarding the schizophrenia origin, it is complex and can be biological, sociological and psychological (Silva, 2006; Brasil, 2013). The increase in dopaminergic activity has been related as the biological cause of schizophrenia (Bressan & Pilowskyb, 2003), and the treatment may involve drugs that act in this way (Giacon, 2006). Another explanation for the pathology has been related to genetic factors. At least 108 genes have already been related to this disease (Izquierdo & Quevedo, 2020) and the NRG1 gene may be associated with schizophrenia (Silva, 2015).

For the disease onset, problems in childhood and in the social environment seems to be important (Vallada Filho & Samaia, 2000). In addition, some studies suggest that the use of drugs favors schizophrenia (Fanous & Kendler, 2008; Fernandes, et al., 2017). Another important factor linked to schizophrenia is inflammation since a significant number of patients have high levels of cytokines and C-reactive protein (Aguiar, et al., 2010) in plasma. In this sense, research suggests the existence of a chronic inflammatory state in patients with schizophrenia. Because of this, non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as acetylsalicylic acid or celecoxib, have been used to complete the treatment (Silva, 2016).

The treatment of schizophrenia involves a set of measures to alleviate the symptoms (Giacon, 2006). The treatment foundation is still the use of antipsychotic drugs (Moraes, 2010), which can be associated with individual or group psychotherapy (Durão, et al., 2005). The inclusion of psychotherapy aims to improve social relationships, communication,

reestablishment of emotional patterns and thoughts, and helps to deal with the disease (Giacon, 2006). The last alternative is hospitalization, used when the patient has severe symptoms which compromise his judgment, hygiene, safety, nutrition, etc. (Ipuchima, et al., 2019).

Integrative and Complementary Practices (PICS) are treatments that use therapeutic resources based on traditional knowledge, aimed at preventing various diseases and as palliative treatments in some chronic diseases. In Brazil, the Unified Health System (SUS) offers 29 PICS procedures, in primary care, to the population. Scientific evidence has shown the benefits of integrated treatment between conventional medicine and integrative and complementary practices (Brasil, 2015). However, the use of PICs in patients with schizophrenia is not yet common.

In addition to these therapeutic alternatives, integrative practices have been used as a complementary treatment for schizophrenia in other countries. This study evaluated the benefit of using complementary integrative practices to treat symptoms and adverse events related to its treatment. We also analyzed other practices used in the treatment of this disease.

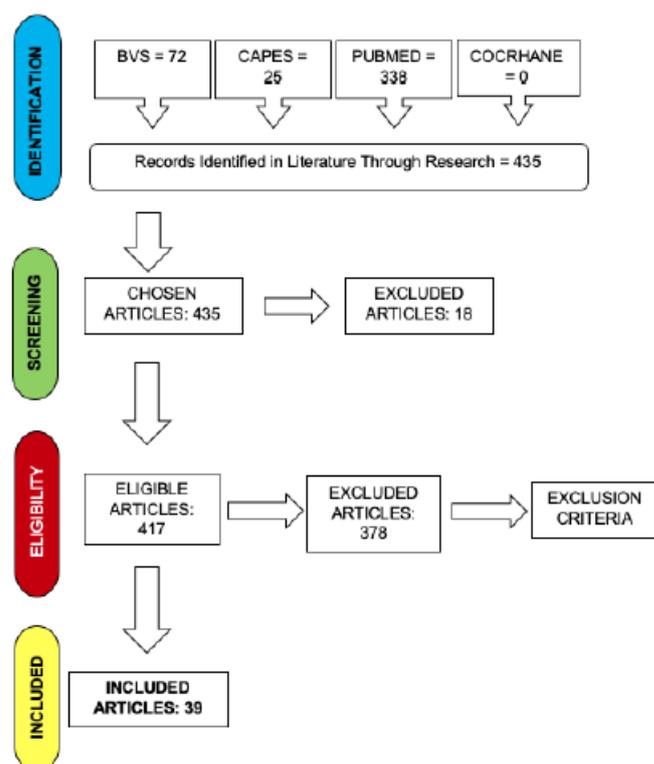
## **2.Methods**

It is an integrative literature review, with a qualitative approach, in which the bibliographic (Pereira, et al., 2018; Cesario, et al., 2020) survey was carried out in the Virtual Health Library (VHL), CAPES PERIODIC, PUBMED and COCHRANE databases, between January and April 2020. The inclusion criteria were publications from the last 5 years; online access to the full content; and articles written in Portuguese, English and Spanish that deal with complementary therapies for the treatment of schizophrenia. All ethical principles, copyrights and references were obeyed throughout the research. Exclusion criteria were: articles in languages other than Portuguese, English and Spanish; letters; duplicate publications; articles without free access to full content; incomplete abstracts; editorial notes; articles with pharmacological and/or conventional treatments and/or do not deal with integrative practices applied in the schizophrenia treatment.

For searching articles, the following descriptors were used: “Complementary medicine for schizophrenia” and “Complementary integrative practices to treat schizophrenia”. This search resulted in 435 articles for screening (BVS = 72, CAPES PERIODIC = 25, PUBMED = 338 and COCHRANE = 0). Initially, the title and the abstract were read, if compatible with the theme, the work was included. Eighteen articles were eliminated because they were in duplicate, generating a total of 417.

When the title and abstract were analyzed, 98 articles were excluded because they did not fit the theme, 11 were also excluded for presenting only the abstract and 05 for lack of full access to the text. At the end, 303 eligible papers remained, however, it was not possible to access 13 papers in full and, therefore, these were excluded, 238 articles that evaded the topic or in languages other than those chosen, and 13 articles from publications in the period prior to 2015, leaving 39 articles for review. The procedure for articles identification, screening and eligibility to the analysis is shown in Figure 1.

**Figure 1:** Flowchart of article selection according to database.



For articles inclusion or exclusion, two reviewers read, independently, the titles and abstracts, and those considered potentially relevant were obtained for complete analysis. When there were discrepancies, a third reviewer was consulted to review compliance with the inclusion criteria.

Data analysis was performed according to the following criteria: the type of complementary therapy used, the purpose of its use and the contribution to the treatment of schizophrenia.

### 3.Results

After reading the titles, abstracts and full article, 39 articles were included. From these, 13 studies are related to the practice of Yoga, 6 address music therapy, 1 deals with acupuncture and 1 about Tai-chi, 2 explore Traditional Chinese Medicine and its practices, 1 addresses

electroacupuncture, 2 discuss nutritional approaches such as Gluten-free diet, 2 deal with the influence of physical exercises and dance, 3 approach art therapy and 1 horticulture, 3 investigate psychotherapy and 4 studies deal with mindfulness treatments, symptom management, study of a predictive biomarker improvement in cognitive and psychosocial functioning and the effect of bathing and foot massage in schizophrenic patients (Table 1).

Patients with schizophrenia treated with antipsychotics underwent treatment with yoga in order to reduce the signs and symptoms of the disease (Cherubal, et al., 2019; rao & menon, 2016), such as the depression and cognitive correction in schizophrenia (Bhatia, et al., 2017; Cherubal, et al., 2019; Deshpande, et al., 2016). This intervention resulted in an improvement in general attentional skills (Deshpande, et al., 2016), and reduced depression and anxiety stress, generating well-being (Cherubal, et al., 2019).

Yoga was also used to treat side effects caused by antipsychotics (Verma, et al., 2018), with improvement of the main side problems: psychological (sleep, memory, concentration oneiric activity, etc.), with  $p = 0.004$ ; neurological effects (tone, stiffness, tremor, etc.), with  $p = 0.035$ ; other side effects (such as headache, skin rashes, pigmentation, etc.), with  $p = 0.000$  (Verma, et al., 2018).

All of these results were achieved at the end of the study (5 months). Thus, a significant improvement in cognitive functions and negative symptoms in patients with schizophrenia can be seen (Verma, et al., 2018).

There is also preliminary evidence identified from yoga on cognitive deficits and negative symptoms of schizophrenia. However, it is still necessary to identify the active components of yoga that mediate these therapeutic effects, for a better scientific understanding of how these components influence the brain. In addition to providing a biologically plausible framework for understanding the therapeutic effects, this traditional practice allows physicians to use it in clinical practice to help patients with schizophrenia (Mehta, et al., 2016).

When yoga was compared to exercises focused on body health or physical fitness related to performance, speech therapy, art therapy, dance therapy, dramatic therapy, music therapy and writing therapy, the study that deals with yoga as part of a care package versus non-standard care for schizophrenia, did not find sufficient evidence for the acceptability of this intervention (Broderick & Vancampfort, 2019). However, another study used ten experts in yoga therapy who consented to validate a project with a yoga module. This validation resulted in a yoga-based module, developed for schizophrenia, which was accepted by most experts from different yoga schools. These modules were later used successfully for depression and cognitive

disorders. The evaluators also agreed that awareness-based breathing and relaxation exercises are important and should be part of the yoga module (Govindaraj, et al., 2016).

Another important point is about the effects of practicing yoga on chairs, which shows significant improvements in flexibility, hand grip and muscular resistance of the lower limbs, contributing to reduce the risk of falls and other unwanted consequences in psychiatric patients (Ikai, et al., 2017). The Functional Remission of General Schizophrenia scale (FROGS), on the other hand, also presented the positive effects of yoga on schizophrenic patients (Table 1). When comparing the results, the patients in the experimental group obtained an increase in the functional remission ( $p < 0.05$ ), proving that yoga can be recommended (Kavak & Ekinici, 2016).

In general, the intra- and intergroup comparison of pre-post yoga data showed statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) for all three parameters: mental well-being, anxiety and depression (Table 1). The main findings of these studies show that yoga has significant benefits in reducing the average clinical scores in patients (Table 1). All studies also highlighted the advantage of yoga over exercises in reducing average clinical scores and improving social occupational functioning in patients with schizophrenia (Table 1).

The publications referring to Music Therapy (MT) demonstrated favorable results as a complementary practice in the treatment of schizophrenia (TSENG, 2016). Studies showed the participation of patients who use antipsychotics in music therapy group presented significant improvements ( $p \leq 0.0001$ ) when compared to the group that did not participate (Volpe, 2018). The TM group showed an improvement in the degree of cooperation and relaxation (Table 1).

The TM has shown great positive effects, mainly on psychotic symptoms, general negative symptoms, depression and anxiety related to schizophrenia and improvement in patients' quality of life of the (Table 1). However, the effects of music therapy can take time. Clear effects of this therapy have been observed in medium term (3 to 6 months), and they may increase over time, depending on the number of sessions provided in each of the studies (Geretsegger, et al., 2017; Witusik & Pietras, 2019).

When comparing the Traditional Chinese Medicine (TCM) with antipsychotic therapy, TCM showed significant improvements in clinical effects ( $p < 0.00001$ ), indicating that this practice, as an adjuvant therapy, can contribute to improve effectiveness of clinical treatment in patients with refractory schizophrenia (Wei, et al., 2018). Another issue was the positive findings observed about the effects of this practice on medication adherence, resulting in better adherence to treatment with antipsychotics (Table 1). However, due to the broad concept of

TCM, a study suggests more specific intervention terms, as *Ginkgo biloba*, acupuncture, Wendan decoction and Shugan Jieyu capsule are also recognized as non-pharmacological interventions (Table 1).

Regarding treatment in patients with chronic schizophrenia, acupuncture and Tai-Chi are effective interventions, capable of improving sleepiness, mood and social skills (Table 1). Both can be considered as an adequate complement to the treatment of these patients since they improve treatment results, because even after the application of acupuncture, there was still the occurrence of hallucinations, but with reduced pain and suffering (Bosch, et al., 2015; Kang, et al., 2016). In addition, electroacupuncture demonstrated cognitive benefits in patients with schizophrenia (Table 1).

Articles related to nutritional approaches highlighted the relationship between good nutrition in the treatment of schizophrenia. Gluten-free diets showed improvement in acutely exacerbated symptoms, however further studies in this area can be developed to understand the influence of gluten sensitivity and inflammation biomarkers (Levinta, et al., 2018). Moreover, there are possibilities to generate advances in the characterization of inflammatory markers to help in the selection of benefited patients (Table 1). Such studies also reported that a gluten-free, protein-rich diet is more viable and less costly, promoting significant feelings as the reduction of anxiety, and depression. In contrast, there was an emphasis on an orthomolecular approach, with high consumption of vitamins and Omega 3 oils, which did not help in the treatment and contributed to episodes of relapse, without preventing the onset of symptoms (Levinta, et al., 2018; Royal, 2016).

The practice of physical activities, conscious exercises and dance, showed benefits in patients with schizophrenia, since health and well-being can be achieved by body movement (Table 1). Furthermore, dance therapy also refers to the space created to patients according to the hospital environment they live in, in order to explore the unexplored spaces without cause discomfort between them (Table 1). Thus, the silence of voices and the vocation in the dance gesture were observed in the patients who participated in this complementary practice (Table 1; Lippi & Petit, 2017). In general, it is necessary to stimulate physical exercise programs for a longer time, since the association between mental illness and physical activity shows positive effects in the improvement of psychotic symptoms (Li, et al., 2018).

The arts are presented as a therapy directed to treat schizophrenia, demonstrating there is active research in this area, as an example we have the use of Creative Art Therapy (CAT) for serious mental illnesses (Table 1). However, it was difficult to identify patients involved in

art therapy, as many were not willing to engage, leading to a high dropout rate (. In addition, the effectiveness of art therapy in reducing symptoms of psychosis remains inconclusive, as it is necessary to detect the best strategy for each mental illness (Chiang, et al., 2019; Attard & Larkin, 2016).

Psychotherapy was also one of the results of this review, being a strategy focused mainly on the implicit and pre-reflexive experience, using non-verbal techniques. The main themes addressed in psychotherapy articles were: body-mind connection; be agile and capable; being unique and worthy (accepted for who you are); changing interactions (engaging in authentic interpersonal contact); being part of a group (feeling integrated); hope and investment in the future (Galbusera, et al., 2017). Thus, such practice introduced to schizophrenic patients demonstrated reductions in general psychiatric symptoms, with improvements after therapy (Table 1).

The effectiveness of body-oriented psychotherapy (BPT) was assessed in a study that found significant improvement in negative symptoms of schizophrenia (Table 1). According to Galbusera, et al., (2017) the results are significant, considering the lack of effective treatment for negative symptoms, in addition to the side effects of drug treatment. Another study identified an artificial therapy program called “going beyond schizophrenia” (GBTS) in prisoners with schizophrenia in mainland China, which despite the limitations of the study, the capture of quantitative data allowed to support the benefits of this therapy in prison settings (Table 1; Aziz, et al., 2016; Galbusera, et al., 2017).

Religious belief through the role of healers stands out as a form of psychotherapy related to adherence to drug treatment, impacting the psychopathology and psychoeducation of these patients (Table 1; Aziz, et al., 2016). Psychoeducation was a predictor of medication adherence, while involvement with healers predicted non-adherence (Table 1).

The practices with the fewest results found in our research were horticulture, mindfulness therapy, effects of the auditory hallucinatory symptom management program (AHSM) and bathing and foot massage in patients with schizophrenia (Table 1). All of these studies demonstrated a reduction in emotional symptoms and recovery from schizophrenic symptoms; the importance of physical care, which helps patients with schizophrenia to recover the relationship between their divided mind and body and reduce the problems of daily life, leading to an improvement in psychiatric symptoms, except horticulture that needs further studies, as the number of participants was low to generalize the results, besides the need of investigating the long-term effects (Table 1; Oha, et al., 2018).

Scientists also pointed out a proof of concept for Mismatch Negativity (MMN), a sensitive and predictive biomarker of perceptual learning, this study served as support for deeper studies, capable of affirming its action as a predictive biomarker for improving cognitive and psychosocial functioning (Table 1).

**Table 1: Studies selected to the integrative literature review**

ARTICLE TITLE	OBJECTIVE	RESULTS
Physical activity and mental health in India: A narrative review.	This review aimed to assess the benefits of physical activity in common and severe mental disorders in the Indian context.	In educational institutions, defense institutes, and clinical settings, the Residential Yoga Program has achieved an improvement in its total feeling of mental well-being ( $p < 0.001$ ) and a decrease in the state of anxiety ( $p < 0, 01$ ). The results showed improvement in several psychological parameters, such as depression and better mental function after yoga practices (Cherubal, et al., 2019).
Effect of integrated yoga on anti-psychotic induced side effects and cognitive functions in patients suffering from schizophrenia.	Preliminary attempt to evaluate the effect of 5 months of Yoga intervention on side effects induced by antipsychotics, cognitive functions, positive and negative symptoms and anthropometric measures in patients with chronic schizophrenia.	This study suggests that Yoga intervention for 5 months may be useful in reducing drug-induced parkinsonism and other side effects induced by antipsychotics (Verma, et al., 2018)
Yoga as part of a package of care versus non-standard care for schizophrenia.	Assessing the effects of yoga as part of a care package versus nonstandard care for schizophrenia	In the absence of adequate trials in this area, it was not possible to perform any analysis, as there are no clinical trials on yoga as part of a package of care versus non-standardized care, therefore, making it impossible to comment on the quality of evidence in this area (Broderick & Vancampfort, 2017). Results regarding mental, physical and social functioning, adverse effects and economic considerations, in this review, were not addressed. Minor changes in quality of life in favor of the yoga package have been observed, but there was insufficient good quality evidence in this review to make consistent claims that yoga as a care package should be prescribed as a complement to the standard treatment for schizophrenia. The schizophrenia is a long-term disease and larger, long-term trials that focus on important results are needed (Broderick & Vancampfort, 2019).
Yoga as part of a package of care versus non-standard care for schizophrenia.	The study analyzes whether yoga, offered as part of a larger care package, is effective for people with schizophrenia compared to standard care.	For people with schizophrenia, at the moment, there is substantial evidence to determine whether yoga is more beneficial when compared to non-standard care packages that do not offer this modality. If yoga is offered, it should be clear that it is not known whether this intervention is useful or not when compared to other non-standard care interventions (Broderick & Vancampfort, 2019).
Yoga versus non-standard care for schizophrenia (review)	The study analyzed whether yoga is an effective complementary treatment compared to other complementary treatments for people with schizophrenia	The study detected in the chair yoga therapy group, significant improvements in flexibility, hand grip and muscular resistance of the lower limbs. The results indicated sustainable effects of 20-minute, 12-week, 24-hour chair yoga therapy on physical fitness contributing to reduce the risk of falls and their unwanted consequences in psychiatric patients (Ikai, 2017). In the study, the yoga caused an increase in the FROGS subscale and in the total average patient score in the experimental group. This result confirms the hypothesis "Yoga, applied to patients with schizophrenia increases their level of functional remission" (Kavak & Ekinci, 2016).
Effects of chair yoga therapy on physical fitness in patients with psychiatric disorders: A 12-week single-blind randomized controlled trial.	Assessing the effects of chair yoga therapy on physical fitness in psychiatric patients, to prevent the risk of falls.	Approaches such as: Cognitive correction (CR) in schizophrenia; Professional rehabilitation as a cognitive improvement; Yoga as a cognitive enhancement therapy; Unsupervised cognitive recycling at home; gain strength in India, with satisfactory results. However, other innovative approaches need to be tested (Deshpande, et al., 2016).
The Effect of Yoga on Functional Recovery Level in Schizophrenic Patients.	The aim of this study was to determine the effect of yoga on functional recovery in schizophrenic patients.	Significant improvements in various cognitive domains were observed in patients who participated in supervised yoga training (YT) or supervised physical training (PE) associated with usual treatment (TAU). Such
Cognitive remediation in schizophrenia—The view from India.	Review Indian research on remediation in schizophrenia	
A randomised controlled trial of adjunctive yoga and adjunctive physical exercise training for cognitive dysfunction in schizophrenia.	This study assessed whether yoga training or exercise improves cognitive functions in schizophrenia to usual treatment (TAU)	

A heuristic model linking yoga philosophy and self reflection to examine underlying mechanisms of add-on yoga treatment in schizophrenia.	The aim of this study was to discuss the potential mechanism of yoga in the treatment of schizophrenia proposing a testable hypothesis for future empirical studies.	improvements in YT and PE are seen when associated with TAU compared to TAU alone (Bhatia, et al., 2017). There are results of preliminary studies that suggest improvement in schizophrenia symptoms when Yoga is practiced as a complement to antipsychotic medications. The study helped to propose a theoretical and heuristic model to examine the underlying mechanisms in schizophrenia (Rao & Menon, 2016).
Bridging the schism of schizophrenia through yoga—Review of putative mechanisms.	This study tried to integrate evidence from research based on neurosciences, which focus on the effects of yoga on neuroplasticity to achieve the connectopathy of schizophrenia.	Proposal for a putative mechanism to support the beneficial effects of yoga for deficits in social cognition and negative symptoms in schizophrenia (Mehta et al.2016).
Designing and validation of a yoga-based intervention for schizophrenia.	Develop and validate a specific generic yoga-based intervention module for patients with schizophrenia	Ten yoga therapy research experts consented to do the content validation of yoga module. A text was developed as an intervention to target positive, negative and cognitive symptoms, as well as some side effects of medications in adults with schizophrenia. The final module has to be proven by clinical studies and, if effective, can represent a safe and well accepted therapeutic option in the treatment of schizophrenia, which can be used at the community level (Govindaraj, et al., 2016).
Yoga as part of a package of care versus non-standard care for schizophrenia (review).	The aim was to examine the effects of yoga as part of a care package versus nonstandard care for schizophrenia	It was not possible to find any randomized clinical trial that specifically compared yoga as part of a care package with non-standard care. The study came to the conclusion there is not enough evidence for the acceptability of these interventions for people with schizophrenia and no conclusions can be drawn from this review (Broderick & Vancampfort, 2019). Even after a short period of hospitalization (less than four weeks), regardless of drug treatment, in hospitalized patients with severe mental disorders who attended a structured music therapy group, the researchers reported greater clinical and psychosocial improvements compared to those who did not attend to a group (Volpe, et al., 2018).
Acute Effects of Music Therapy in Subjects with Psychosis During Inpatient Treatment.	This study evaluated the effects of a structured music therapy program on patients with psychosis while admitted to an emergency psychiatric hospital	In this study, listening to music in the Rast tone had positive effects on the positive symptoms and quality of life of patients with auditory hallucinations.
The effect of music on auditory hallucination and quality of life in schizophrenic patients: a randomised controlled trial.	The study was carried out to determine the effects of music on auditory hallucination and quality of life in schizophrenic patients	According to these results, it is recommended to individuals with schizophrenia listen to music in the Rast tone to deal with auditory hallucinations and maintain their quality of life (Pinar, et al., 2018).
Music therapy as a complementary form of therapy for mental disorders.	The article aims to discuss the mutual similarities between psychotherapy and music therapy	In the results, there is a lack of studies that can demonstrate the contribution of music therapy as a complementary treatment in mental disorders. The difficulty in evolving these studies is the lack of similar studies that prove the effectiveness of music therapy (Witusik, et al., 2019).
The Effect of Yoga on Functional Recovery Level in Schizophrenic Patients. The Effect of Yoga on Functional Recovery Level in Schizophrenic Patients.	The aim of this study was to identify the effects of relaxation exercises and music therapy on the psychological symptoms and depression in patients with chronic schizophrenia.	The results suggest that relaxation exercises and music therapy should be used to complement medication in the treatment of schizophrenia-related psychotic symptoms and depression (Kavak, et al., 2016).
Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders.	The aim was to Analyze the effects of music therapy or music therapy added to standard treatment compared to placebo, standard treatment or no treatment for people with severe mental disorders such as schizophrenia	There is evidence that music therapy, as a complement to standard treatment, can help people with schizophrenia to improve their overall state and mental state (negative symptoms, depression and anxiety), functioning (general and social) and quality of life in a short and medium term. Music therapy seems to address especially motivational, emotional and relational aspects and helps patients to improve their activities and social roles. For this, the results of music therapy seem to depend on the number of music therapy sessions and, if they are regular sessions, the benefit remains (Geretsegger, et al., 2017).

Significant treatment effect of adjunct music therapy to standard treatment on the positive, negative, and mood symptoms of schizophrenic patients: a meta-analysis.	The aim of this study was to update the published data and explore the role of music therapy in adjunctive treatment in schizophrenia with a complete meta-analysis.	The meta-analysis of this study highlighted an effect of significant improvement in the treatment with Music Therapy in patients who received this therapy, in comparison to those who did not receive it, especially in those with a chronic course (Tseng, 2016). After applying acupuncture therapy to a schizophrenic patient, it is concluded that this practice may be an adequate complement to the treatment in patients with chronic schizophrenia. Improvement in sleepiness and mood was observed. In addition, acupuncture can also alter the hallucinations themselves, because although they still occur, they were reduced in pain and suffering (Bosch, et al., 2015). The results suggest integrated community-based interventions as social skills training and Tai-chi exercises are effective to improve outcomes in patients with chronic schizophrenia (Kang, et al., 2016). 14 artigos foram estudados, dos quais cinco estudos incluídos avaliaram a eficácia do TCM sozinho versus antipsicóticos, e os nove restantes compararam os diferentes efeitos entre o TCM mais antipsicóticos e antipsicóticos. Essa meta-análise fornece uma consolidação de evidências sobre as vantagens potenciais da MTC como medicamento alternativo adequado para pacientes com esquizofrenia refratária (Wei, et al., 2018). Acupuncture and exercise were the non-pharmacological interventions of TCM. Among the most commonly evaluated treatments are Ginkgo biloba, acupuncture, Wendan decoction and Shugan Jieyu capsule. As the TCM is a very broad concept, the article suggested more specific intervention terms should be adopted (Deng, et al., 2016).
A case study on acupuncture in the treatment of schizophrenia.	It examined whether acupuncture was useful as a complement to treat patients with schizophrenia.	Cognitive benefits of electroacupuncture treatment in patients with schizophrenia (Sun, et al., 2016).
Effect of Community-Based Social Skills Training and Tai-Chi Exercise on Outcomes in Patients with Chronic Schizophrenia: A Randomized, One-Year Study.	The aim was to analyze the effect of antipsychotics combined with integrated community-based interventions (Tai-Chi) on schizophrenia outcomes	Reports of gluten-free diets and others have made episodes much shorter and easier to manage, in addition to improving negative symptoms. With the orthomolecular approach, on the other hand, there was a reduction in anxiety and feelings of depression (Royal, 2016). Despite bias inherent in non-randomized studies and the publication, it appears that a GFD presents minimal risk in patients with schizophrenia and is a viable option in terms of adherence. This treatment can provide relief from the symptoms of schizophrenia, however more research is needed to examine the biomarkers of gluten sensitivity and inflammation (Levinta, et al., 2018). Seven studies pointed out significant differences in favor of conscious exercise of psychiatric symptoms. Pooled data from two or three studies showed a significant difference in favor of the intervention of conscious exercise in psychiatric symptoms. In this sense, conscious exercise was more beneficial than non-conscious exercise in some results of psychiatric symptoms and cognitive performance for schizophrenia (Li, et al., 2018). Through the creation of a space thought in terms of psychic space of schizophrenic patients that represented a continuity between the psychiatric hospital and the outside world, the participants began to explore spaces not yet explored. The silence of the voices was also observed, in addition to the vocation in the dance gesture (Lippi, et al., 2017).
Effectiveness of Traditional Chinese Medicine as an Adjunct Therapy for Refractory Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis.	This study investigated the effectiveness of TCM in combination with antipsychotics for refractory schizophrenia	
Traditional Chinese medicine for schizophrenia: A survey of randomized trials.	It aimed to analyze reports of randomized trials about traditional Chinese medicine (TCM) interventions for schizophrenia.	
Serum brain-derived neurotrophic factor levels associate with cognitive improvement in patients with schizophrenia treated with electroacupuncture.	Evaluating the effectiveness of electroacupuncture on clinical symptoms, cognitive function and level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with schizophrenia	
Schizophrenia: Nutrition and Alternative Treatment Approaches.	It reported a variety of alternative and dietary treatments to manage this disease, in addition to its benefits.	
Use of a Gluten-Free Diet in Schizophrenia: A Systematic Review. American Society for Nutrition.	The study conducted a systematic review to determine whether a gluten-free diet (GFD) offers effective symptomatic relief for those suffering from schizophrenia.	
Mindful exercise versus non-mindful exercise for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	It Investigated whether conscious exercise was more beneficial than unconscious exercise for people with schizophrenia	
An Exploration of a Dance Therapy Workshop Apparatus for Schizophrenics	Assessing the influence of dance workshop in a space prepared for schizophrenic patients.	

Creative art therapy for mental illness.	Provide a narrative summary of findings on the use of Creative Art Therapy (CAT) for Serious Mental Illness (SMI): schizophrenia, trauma-related disorders, major depression and bipolar disorder.	The CAT regimen for all psychiatric disorders was neither practical nor advisable. Greater standardization of methods is needed to improve the assessment of CAT interventions to detect the best strategy for each mental illness (Chiang, et al., 2019).
Art therapy for people with psychosis: a narrative review of the literature.	The aim was to examine the effectiveness of art therapy for people with psychosis and explore whether this type of therapy is a meaningful and acceptable intervention.	The evidence about the effectiveness of art therapy in reducing symptoms and functioning in people with psychosis remains inconclusive. Randomized clinical trials are needed (Attard, et al., 2016).
Effect of an artificial therapy program called going beyond schizophrenia (GBTS) in inmates with schizophrenia in mainland China - a randomized, longitudinal, controlled study	Develop a structured and quantitative art brut therapy program called going beyond schizophrenia, with the aim of measuring the benefits of art therapy in prisoners in mainland China.	Despite the limitations of this article, quantitative data has been provided to support the benefits of art brut therapy in prison settings, as positive changes have been observed in inmate participants, and can be culturally adjusted to be applied to prisoners in other countries or other populations with schizophrenia (Qiu, et al., 2017).
Assessment of the psychopathological effects of a horticultural therapy program in patients with schizophrenia.	The objective was to evaluate the psychopathological effects of participating in a 10-session horticultural therapy program in patients with schizophrenia	The therapy program had positive effects for patients with schizophrenia in terms of psychopathological symptoms. However, studies need to have a larger number of subjects to generalize the results and investigate the long-term effects of a horticultural therapy program for patients with schizophrenia and chronic symptoms (Oha, et al., 2018).
Towards the recovery of a sense of self: An interpretative phenomenological analysis of patients' experience of body-oriented psychotherapy for schizophrenia.	Building theories and qualitatively explore the experience of participants in body-oriented psychotherapy (BPT) in schizophrenia	The qualitative nature of this study allows us to go in addition to a mere endorsement or rejection of BPT. A better understanding and further development of BPT in schizophrenia is needed (Galbusera, et al., 2017).
Schizophrenia: Impact of psychopathology, faith healers and psychoeducation on adherence to medications.	Investigate whether the dimensions of symptoms, post-discharge care plans and involvement with healers affect treatment adherence in patients with schizophrenia.	A significant association was observed between family involvement and partial adherence and between the involvement of the community team after discharge, together with total adherence to medications. Psychoeducation was a predictor of medication adherence, while involvement with healers predicted non-adherence (Aziz, et al., 2016).
Interactional synchrony and negative symptoms: An outcome study of body-oriented psychotherapy for schizophrenia.	It aimed to evaluate the effectiveness of a manual body-oriented psychotherapy (BPT) intervention for schizophrenia, with a focus on improving negative symptoms and changes in interactional synchrony.	Reductions in general psychiatric symptoms, which reflected improvement after therapy. There were also findings regarding significant improvement in negative symptoms. When examining the interactional synchrony in both interviews, after therapy there was a change in the interactional synchrony, with an improvement from the pre-therapy interview to the post-therapy interview (Galbusera, et al., 2016).
Mindfulness interventions for psychosis: a systematic review of the literature.	It aimed to provide a systematic review of the effectiveness of mindfulness treatments for individuals with psychosis.	The findings in this review suggest that there are good reasons to provide mindfulness approaches for people with psychosis in conjunction with currently recommended interventions (Aust, et al., 2017).
The effects of auditory hallucination symptom management programme for people with schizophrenia: a quasi-experimental design	The aim of this study was to compare the participants' levels of auditory hallucinations, anxiety and depression, before and after receiving routine treatment and participating in the auditory hallucinatory symptom management program (AHSM).	This study explored the effectiveness of the program in reducing emotional symptoms. The experimental group that participated in the AHSM program showed better improvement than the control group, indicating it is an effective strategy for patients who take medication regularly, but still suffer from auditory hallucinations. This program may have potential benefits for patients with schizophrenia with auditory hallucinations when applied in psychiatric rehabilitation centers (Yang, et al., 2015).
Mismatch Negativity is a Sensitive and Predictive Biomarker of Perceptual Learning During Auditory Cognitive Training in Schizophrenia.	It is a proof of concept to determine whether the negativity incompatibility (MMN), a potential index related to auditory sensory discrimination events associated with cognitive and psychosocial functioning, predicted gains in auditory perceptual learning and exhibited malleability after initial exposure to early stages of hearing. It also aims to determine whether MMN is a	This proof of concept demonstrated MMN is an EEG biomarker with substantial theoretical and empirical links. It also proved to be a sensitive index of "target involvement" that predicts the initial response to training. This study provides support for a more in-depth study of MMN as a predictive biomarker for improving cognitive and psychosocial functioning (Perez, et al., 2017).

---

<p>Research on the Effect of the Foot Bath and Foot Massage on Residual Schizophrenia Patients.</p>	<p>sensitive and early index of the neural systems involved in these exercises. This article tried to determine whether bathing and foot massage can or cannot provide your subjective comfort. Also examined whether bathing and foot massage improve psychiatric symptoms and reduce the difficulties associated with psychiatric symptoms.</p>	<p>A feeling of security was observed with the baths and massages which helped the patients to overcome the division between mind and body. There is a possibility that physical care works directly on their vulnerable ego functions leading to schizophrenic symptoms recovery (Kito, et al., 2016).</p>
---	---	---

---

#### 4. Discussion

Schizophrenia patients often experience social isolation, PICS directed at this population can contribute to taking care of the state of great emotional and physical suffering, marked by fear of falling ill and insecurity (Bezerra, et al., 2020). After reading all the results, we noted it is important to stimulate the growth and development of research in order to promote a better quality of life and make the usual treatments more bearable to schizophrenic patients. In Brazil, probably due to the non-inclusion of PICs in professional training, many reports that they do not wish to work in this area (Andres, et al., 2020).

Several studies indicate Yoga as a complementary treatment, with reports of improvement in the symptoms and minimization of side effects induced by antipsychotics (Cherubal, et al., 2019). There are also reports about quality of life with small positive changes, but there are still no proven of this effect on clinical trials (Broderick, et al., 2017). Furthermore, the existing evidence suggests a greater benefit from this complementary practice when compared to other treatments that do not use Yoga. Thus, when offering this type of intervention, it should be clarified whether it will be useful or not when compared to other modalities (Verma, 2018).

There is an emphasis on research about Functional Remission of General schizophrenia scale (FROGS), confirming the hypothesis that yoga applied to schizophrenic patients increases the level of functional remission. In addition, the supervised yoga training associated with habitual treatments, reveal significant improvements in several cognitive domains. Therefore, there was a proposal for a putative mechanism to support the beneficial effects of yoga for deficits in social cognition and negative symptoms in schizophrenia, because the persistence of cognitive deficits and negative symptoms is reported, even with the use of conventional antipsychotic drugs (Kavak & Ekinci, 2016).

Preliminary evidence treats the effectiveness of yoga as a complementary treatment in schizophrenia, but more research is needed to understand the mechanism by which yoga improves the symptoms of this disease. There are also reports of improved self-reflection in schizophrenic patients, highlighting that this intervention is economically and culturally acceptable, thus encouraging further research (Deshpande, et al., 2016).

Regarding the implementation of protocols, a study reports that India has difficulties in implementing protocols from developed countries as there are several ethnic groups, cultural practices and, mainly, a shortage of mental health professionals. Another study used ten

specialists in yoga therapy research, to validate a content of yoga module and a text was developed to address positive, negative and cognitive symptoms, as well as side effects of drugs in adults with schizophrenia. However, it must still be proven by clinical studies, and, if effective, it may represent a safe and acceptable therapeutic option to assist conventional treatments of this disease (Cherubal, et al., 2019).

Music therapy showed important results in articles that evaluated this strategy as an alternative for patients with schizophrenia (Table 1). It is important to note that practices related to music therapy are indicated as complementary to the pharmacological treatment of these patients (Volpe, 2018). However, some authors associate a dependence between the effects of this practice and the number of music therapy sessions to achieve the benefit in the treatment (Volpe, 2018; Pinar & Tel, 2018). There is still a lack of studies to demonstrate the real contribution of music therapy as a complementary treatment in schizophrenia, this scarcity may contribute to the difficulties in the development of studies in this field to strongly prove the effectiveness of music therapy (Witusik & Pietras, 2019).

The results showed Traditional Chinese Medicine (TCM) presents several pharmacological interventions, not only acupuncture, but other measures based on the search for patients' well-being (Deng & Adam, 2016). Therefore, this term TCM is quite broad, since there were a large number of measures evaluated, demonstrating the researchers' interest in this practice. However, in these evaluations we observed a need for organization among financiers, government and corporate professionals. For a better term for referring to the TCM used in schizophrenia, further research is needed to identify the best approach with patients who benefit from the positive effects of these practices (Bosch, et al., 2015; Deng & Adam, 2016; Kang, et al., 2016). In addition, there is also consolidated evidence on the potential advantages of TCM as an alternative drug suitable for refractory schizophrenia (Bosch, et al., 2015; Kang, et al., 2016).

Other articles point to acupuncture and Tai-Chi as appropriate supplements for the treatment of chronic schizophrenia, with effects on improving psychological well-being, mood and drowsiness and cognitive benefits (Bosch, et al., 2015; Kang, et al., 2016). The practice of electroacupuncture on cognitive function also showed significant differences over time but the opposite on clinical symptoms, which did not produce significant effects (Sun, et al., 2016; Witusik & Pietras, 2019).

Regarding nutrition, a Gluten Free Diet (GFD) presents minimal risk in patients with schizophrenia and is a viable option in terms of adherence (Royal, 2016). In addition, this

treatment can provide symptom relief in up to a quarter of patients (positive for) affected by this disorder. More research is needed to examine biomarkers of gluten sensitivity and inflammation in order to effectively target patients with schizophrenia. Furthermore, other neuropsychiatric disorders commonly seen in patients with gluten sensitivity include autism, spectrum and mood disorders (Royal, 2016; Levinta, et al., 2018).

Regarding physical exercise, conscious exercise has been more beneficial than non-conscious exercise in some results of psychiatric symptoms and cognitive performance for schizophrenia. In this context, although conscious exercise may be more economical or less physically demanding, there is currently insufficient evidence to determine whether the effect of conscious exercise is more beneficial than unconscious exercise for people with schizophrenia. Therefore, future work is needed to increase the bases of long-term conscious and non-conscious exercises, with greater methodological quality in this area (Li, et al., 2018).

The dance workshop covered in this review, makes us recognize the importance of setting the schizophrenic patient in terms of the psychiatric hospital environment, in order to stimulate their participation in this practice, through a conceptualization of space. The dance, free from the limits inherent to speech, allows the body to express itself both in dissociation and in continuity with others in a shared space. Dance serves as a privileged artifice in which to reconstruct a unit based on the specific multiplicity that characterizes the movement and trajectories of the body. Thus, this unity does not cancel the multiplicity that breaks out in the body while dancing, nor does it cancel the multiplicity of psychosis. As we have seen, the dance is not an attempt to reduce or contain the real that haunts the psychotic, but to provide an environment that encourages its expression and to use it in inventive and unexpected ways, in relation to the subject and the subject's desire (Lippi & Petit, 2017).

After reading the articles related to art therapy, there were reports of caution in using Creative Art Therapy (CAT) for all psychiatric disorders, which is neither practical nor advisable. We identified the need for a greater standardization of the applicability of art therapy, which will promote a better assessment of this type of intervention, for detecting the best strategy according to the patient (Chiang, et al., 2019).

When addressing psychotherapy, the exploratory nature of this study must be recognized, as it focuses on useful aspects of body-oriented psychotherapy (BPT) and left out other aspects as difficulties inherent to the implementation of therapy to different patients and psychiatric cases (Galbusera, et al., 2016; Galbusera, et al., 2017). However, a more detailed description of these aspects would be necessary for a better understanding of BPT (Galbusera,

et al., 2017). More detailed information about the participants, especially regarding medications and level of functioning, would also have been useful to situate and better understand the findings. Unfortunately, due to the nature of this pilot being exploratory, this information was incomplete or absent, not allowing greater reliability (Galbusera, et al., 2016; Galbusera, et al., 2017). We hope these considerations can inform and improve further research on the topic (Galbusera, et al., 2017).

In addition, many patients suffering from psychosis do not adhere to their medications. Non-adherence can vary from treatment refusal to irregular use or partial change in daily doses of medication. This study sought to investigate how symptom dimensions, post-discharge care plans and involvement with the healer affect treatment adherence in patients with schizophrenia. Evidence from this study suggests there is no simple relationship between medication adherence and sociodemographic variables. The interaction of symptom dimensions, the type of professional interventions and sociocultural factors (including involvement with healers) are important topics for future research (Aziz, et al., 2016).

The evidence of benefits from mindfulness practices is reasonable when combined with group therapy with mindfulness, in which the results were superior to the therapy performed individually. The improvement in psychological quality of life with improvement of negative symptoms in patients with psychosis is highlighted. Therefore, social support can be considered a beneficial tool associated with conventional treatment (Aust & Bradshaw, 2017).

In the case of auditory hallucinations, when analyzing the effects of the auditory hallucination symptom management program (AHSM), this study explored the reduction of emotional symptoms, in which those who participated showed a better improvement than those who did not participate, despite relief of auditory symptoms was detected in both participating groups. However, this fact was associated with the drug's stabilizing effects. Moreover, the assessment of depressive symptoms was carried out for 3 months, and after that period, an improvement in depression was detected. Thus, this program may also represent an effective strategy for individual patients who use the medication regularly, but still show symptoms of auditory hallucinations (Yang, et al., 2015).

In conclusion to Mismatch Negativity (MMN), this proof-of-concept study demonstrates the present results can accelerate future trials designed to use biomarkers to predict and monitor responses in a complete hearing training course (Perez, et al., 2017).

We point out here other important measures are being researched to improve the pharmacological treatments of patients with schizophrenia. Research on the effect of bathing

and foot massage in patients with residual schizophrenia allows us to conclude that patients felt a sense of security with baths and massages, helping in the separation between body and mind. This contributes to reduce symptoms, as body care reflects feelings of pleasure in the ego (Kito & Suzuki, 2016).

## 5. Conclusion

Studies using complementary therapies for the treatment of schizophrenia are advancing in their results. Currently, new therapies are being studied, in addition to research efforts to prove the effectiveness of these interventions. Care protocols and other forms of interventions have shown positive results in reducing the symptoms of schizophrenia. Furthermore, researches related to yoga, music therapy, Traditional Chinese Medicine, body-oriented exercises and psychotherapy have stood out as complementary strategies for schizophrenia, contributing to the search and proof of these results that help schizophrenic patients in coping with treatment. Therefore, this study serves as an incentive for the continuous advance of researches related to strategies to minimize complications both in schizophrenia and in its treatment.

## References

- Aguiar, C.C.T., Alves, C.D., Rodrigues, F.A.R., Barros, F.W.A., Sousa, F.C.F.D., Vasconcelos, S.M.M. & Macedo, D.S. (2010). Esquizofrenia: uma doença inflamatória? *J. Bras. Psiquiatr.*, 59, 1, 52-57.
- Andres, F. da C., Andres, S. C., Moreschi, C., Rodrigues, S. O., & Baldke, M. R. (2020). Nurses' knowledge about integrative and complementary health practices. *Research, Society and Development*, 9, 7, e969975171. doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.5171>.
- Attard, A. & Larkin, M. (2016). Art therapy for people with psychosis: a narrative review of the literature. *Lancet Psychiatry*, 2, 11, 1006-7. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30146-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30146-8).
- Aust, J. & Bradshaw, T. (2017). Mindfulness interventions for psychosis: a systematic review of the literature. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 24, 69-83. doi: <https://doi.org/10.1111/jpm.12357>
- Aziz, K. A., Elamin, M.H., El-Saadouni, N.M., El-Gabry, D.A., Barakat, M., Alhayyas, F. & Moselhy, H.F. (2016). Schizophrenia: Impact of psychopathology, faith healers and psycho-education on adherence to medications. *International Journal of Social Psychiatry*, 62, 8, 719–725. doi: 10.1177/0020764016676215.
- Bezerra, D. R. C., Paulino, Érica T., Santo, F. H. do E., Magalhães, R. da S., & Silva, V. G. da. (2020). Use of Integrative and Complementary Practices in the social isolation period of COVID-19 in Brazil. *Research, Society and Development*, 9(11), e1329119718. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9718>
- Bhatia, T. Mazumdar, S., Wood, J., He, F., Gur, R.E., Gur, R.C., Nimgaonkar, V. & Deshpande, S.N. (2017). A randomised controlled trial of adjunctive yoga and adjunctive physical exercise training for cognitive dysfunction in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.*, 29, 2, 102-114. doi: <https://doi.org/10.1017/neu.2016.42>.

Bosch, P., Staudte, H., Noort, M.V.D & LIMA, S.A. (2015). case study on acupuncture in the treatment of schizophrenia. *Acupunct Med.*, 32, 286-289. doi: 10.1136/acupmed-2014-010547.

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. (2013). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Esquizofrenia*. Brasília.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. (2015). *Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso*, 2. ed., 96 p.

Bressan, R.A. & Pilowskyb, L. (2003). Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Rev. Bras. Psiq.*, 3, 25, 177-83.

Broderick, J. & Vancampfort, D. (2019). Yoga as part of a package of care versus non-standard care for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD012807. doi: 10.1002/14651858.CD012807.pub2.

Broderick, J. & Vancampfort, D. (2017). Yoga as part of a package of care versus standard care for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD012145. doi:10.1002/14651858.CD012145.pub2.

Cesario, M.S.A., Carneiro, A.M.F. & Dolabela, M.F. (2020). Tratamento medicamentoso em pacientes neonatos com cardiopatia congênita: apontamentos a partir da literatura recente *Research, Society and Development*, 9, 11, e3339119946. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9946>.

Cherubal, A.G., Suhavana, B., Padmavati, R. & Raghavan, V. (2019). Physical activity and mental health in India: A narrative review. *International Journal of Social Psychiatry*, 65, 7-8, 656-67. doi: <https://doi.org/10.1177/0020764019871314>

Chiang, M., Reid-Valey, W.B. & Fan, X. (2019). Creative art therapy for mental illness. *Psychiatry Research*, 275, 129–36. doi: 10.1016/j.psychres.2019.03.025

Deng, H. & Adam, C.E. (2016). Traditional Chinese medicine for schizophrenia: A survey of randomized trials. *Asia-Pacific Psychiatry*, 9, 1, e12265. doi: <https://doi.org/10.1111/appy.12265>.

Deshpande, S. N., Bhatia, T., Mohandas, E. & Nimgaonkar, L. (2016). Cognitive remediation in schizophrenia—The view from India. *Asian J Psychiatr.*, 22, 124-8. doi: 10.1016/j.ajp.2016.06.011.

Durão, A.M.S., Souza, M.C.B.M. & Miaso, A.I. (2005). Grupo de acompanhamento de portadores de Esquizofrenia em uso de Clozapina e de seus familiares: percepção dos participantes. *Rev Bras Enferm.*, 5, 58, 524-8, 2005. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672005000500005>.

Fanous, A.H. & Kendler, K.S. (2008). Genetics of clinical features and subtypes of schizophrenia: A review of the recent literature. *Curr Psychiatr Rep.*, 10, 164-170.

Fernandes, M.A., Pinto, K.L.C., Neto, J. A.T., Magalhães, J.M., Carvalho, C.M.S.D. & Oliveira, A.L.C.B.D. (2017). Transtornos mentais e comportamentais por uso de substâncias psicoativas em hospital psiquiátrico. *Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog.*, 13, 2, 64-70, 2017. doi: 10.11606/issn.1806-6976.v13i2p64-70

Galbusera, L., Fellin, L. & Fuchs, T. (2017). Towards the recovery of a sense of self: An interpretative phenomenological analysis of patients' experience of body-oriented psychotherapy for schizophrenia. *Psychotherapy Research*, 29, 4, 1-17. doi:10.1080/10503307.2017.1321805.

Galbusera, L., Finn, M.T. & Fuchs, T. (2016). Interactional synchrony and negative symptoms: An outcome study of body-oriented psychotherapy for schizophrenia. *Psychotherapy Research*, 28, 3, 457-69. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/10503307.2016.1216624>.

Geretsegger, M., Mössler, K.A., Bieleninik, C.X.J., Heldal, T.O. & Gold, C. (2017). Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD004025. doi: 10.1002/14651858.CD004025.pub4.

Giacon, B. C. C. & Galera, S.A.F. (2006). Primeiro Episódio da Esquizofrenia e Assistência de Enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 2, 40, 286-91. doi: <https://doi.org/10.1590/S0080-62342006000200019>.

Govindaraj, R., Varambally, S., Sharma, M. & Gangadhar, B.N. (2016). Designing and validation of a yoga-based intervention for schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 28(3):323-6. doi:10.3109/09540261.2016.1151404.

Ikai, S., Uchida, H., Mizuno, Y., Tani, H., Nagaoka, M., Tsunoda, K., Mimura, M., Suzuki, T. (2017). Effects of chair yoga therapy on physical fitness in patients with psychiatric disorders: A 12-week single-blind randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 94:194-201. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.015.

Ipuchima, J.R., Andreotti, E.T. & Schneider, J.F. (2019). O significado da internação psiquiátrica para pacientes com esquizofrenia. *Enferm Foco [Internet]*. 10, 2, 4-10.

Izquierdo, I. & Quevedo, J. (2020). *Neurobiologia dos transtornos psiquiátricos*. Porto Alegre: Artmed.

Kang, R., Wu, Y., Yi, Z., Jiang, J., Gao, Q., Yu, Y., Gao, K., Yan, Y. & He, Y. (2016). Effect of Community-Based Social Skills Training and Tai-Chi Exercise on Outcomes in Patients with Chronic Schizophrenia: A Randomized, One-Year Study. *Psychopathology*, 49(5):345-355. DOI:10.1159/000448195.

Kavak, F. & Ekinci, M. (2016). The Effect of Yoga on Functional Recovery Level in Schizophrenic Patients. The Effect of Yoga on Functional Recovery Level in Schizophrenic Patients. *Archives of Psychiatric Nursing*, 30, 6, 761-7. doi <http://dx.doi.org/10.1016/j.apnu.2016.07.010>.

Kito, K. & Suzuki, K. (2016). Research on the Effect of the Foot Bath and Foot Massage on Residual Schizophrenia Patients. *Archives of Psychiatric Nursing*, 30, 3, 375-381. doi: 10.1016/j.apnu.2016.01.002.

Levinta, A., Mukovozov, I. & Tsoutsoulas, C. (2018). Use of a Gluten-Free Diet in Schizophrenia: A Systematic Review. American Society for Nutrition. All rights reserved. *Adv. Nutr.* 9, 6, 824-832. doi: 10.1093/advances/nmy056.

Li, J., Shen, J., Wu, G.Y., Tan, Y., Sun, Y., Keller, E., Jiang, Y. & Wu, J. (2018). Mindful exercise versus non-mindful exercise for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 32, 17-24. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.04.003.

Lippi, S. & Petit, L. (2017). Subverting Space: An Exploration of a Dance Therapy Workshop Apparatus for Schizophrenics. *Psychoanalytic Review*, 104, 2, 231-52. doi: 10.1521/prev.2017.104.2.231.

1.1.1.1 Mari, J.J. & Leitão, J.A. (2000). Epidemiologia da Esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 22, 15-17. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000500006>.

Mehta, U.M., Varambally, S. & Rao, N.P. (2016). Bridging the schism of schizophrenia through yoga—Review of putative mechanisms. *International Review of Psychiatry*, 28, 3, 254-64. DOI:10.1080/09540261.2016.1176905.

MORAES, L. S. (2010). *Estudo Citogenético de Pacientes Portadores de Esquizofrenia no Estado do Pará*. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular, Belém, Brazil.

Oha, Y. A., Park, S. & Ahn, B.E. (2018). Assessment of the psychopathological effects of a horticultural therapy program in patients with schizophrenia. *Complementary Therapies in Medicine*, 6, 54-58. doi:10.1016/j.ctim.2017.11.019.

Oliveira, R.M., Facina, P.C.B.R. & Siqueira Junior, A.C. (2012). A realidade do viver com esquizofrenia. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 65, 2, 309-16.

- Pereira, A.S., Shitsuka, D.M., Pereira, F.J., Shitsuka, R. (2018). *Scientific research methodology*. [eBook]. Santa Maria: UAB / NTE / UFSM.
- Perez, V.B., Tarasenko, M., Miyakoshi, M., Pianka, S.T., Makeig, S.D., Braff, D.L., Swerdlow, N.R. & Light, G.A. (2017). Mismatch Negativity is a Sensitive and Predictive Biomarker of Perceptual Learning During Auditory Cognitive Training in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 42, 2206-2213.
- Pinar, S.E. & Tel, H. (2018). The Effect of Music on Auditory Hallucination and Quality of Life in Schizophrenic Patients: A Randomised Controlled Trial. *Issues in Mental Health Nursing*, 40, 9, 1-8. doi: <https://doi.org/10.1080/01612840.2018.1463324>.
- Qiu, H.Z., Ye, Z.J., Liang, M.Z., Huang, Y.Q., Liu, W. & Lu, Z.D. (2017). Effect of an artificial therapy program called going beyond schizophrenia (GBTS) in inmates with schizophrenia in mainland China - a randomized, longitudinal, controlled study. *Clin Psychol Psychother.*, 24, 5, 1069–78. doi: 10.1002/cpp.2069
- Rao, N. & Menon, S. (2016). A heuristic model linking yoga philosophy and self-reflection to examine underlying mechanisms of add-on yoga treatment in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 28, 3, 265-72. doi:10.1080/09540261.2016.1194259.
- Royal, B. (2016). Schizophrenia: Nutrition and Alternative Treatment Approaches. *Schizophrenia Bulletin*, 42, 5, 1083-5. doi: 10.1093/schbul/sbu193.
- Silva, J.C.F. (2015). *Genes envolvidos na determinação da esquizofrenia*. Dissertação (Mestrado), Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, Portugal.
- Silva, R.C.B. (2006). Esquizofrenia: Uma Revisão. *Psicologia USP*. 17, 4, 263-85. <https://doi.org/10.1590/S0103-65642006000400014>.
- Silva, R.O.E. (2016). *Atividade Física e marcadores de inflamação em pacientes com esquizofrenia*. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, Brazil.
- Sun, Z. L., Liu, J., Guo, W., Jiang, T., Ma, C., Li, W.B., Tang, Y.L. & Ling, S.H. (2016). Serum brain-derived neurotrophic factor levels associate with cognitive improvement in patients with schizophrenia treated with electroacupuncture. *Psychiatry Research*. v.244, p.370-375. doi: 10.1016/j.psychres.2016.07.040.
- Tseng, P.T. (2016). Significant treatment effect of adjunct music therapy to standard treatment on the positive, negative, and mood symptoms of schizophrenic patients: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 16, 150. doi: 10.1186/s12888-016-0718-8.
- Vallada Filho, H.P. & Samaia, H. (2000). Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 22, 1, 2-4. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000500002>.
- Verma, M., Bhargav, H., Varambally, S., Raghuram, N. & Gangadhar, B.N. (2018). Effect of integrated yoga on anti-psychotic induced side effects and cognitive functions in patients suffering from schizophrenia. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 20170155, 1-11. doi:10.1515/jcim-2017-0155.
- Volpe, U., Gianoglio, C., Autiero, L., Marini, M.L., Facchini, D., Mucci, A. & Galderisi (2018). Acute Effects of Music Therapy in Subjects With Psychosis During Inpatient Treatment. *Psychiatry*, 81, 3, 218-27. doi: 10.1080/00332747.2018.1502559.
- Wei, Y.Y., Lin, W.F., Zhang, T.H., Tang, T.X., Wang, J.J. & Zhong, A.F. (2018). Effectiveness of Traditional Chinese Medicine as an Adjunct Therapy for Refractory Schizophrenia: A Systematic Review and Meta Analysis. *Scientific Reports*, 8, 6230. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24547-0>.
- Witusik, A. & Pietras, T. (2019). Music therapy as a complementary form of therapy for mental disorders. *Pol Med J.*, XLVII, 282, 240-243.

Yang, C.Y., Lee, T.H., Lo, S.C. & Beckstead, J.W. (2015). The effects of auditory hallucination symptom management programme for people with schizophrenia: a quasi-experimental design. *Journal of Advanced Nursing*, 71, 12, 2886–97. doi: 10.1111/jan.12754.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Liliane Oliveira Cruz – 40%

Marcela Kelly Costa Almeida- 20%

Maria Fâni Dolabela – 40%

## 4 Artigo 2

### **Tratamento medicamentoso de portadores da esquizofrenia: adesão, interações medicamentosas e reações adversas**

### **Drug treatment of patients with schizophrenia: adherence, drug interactions and adverse reactions**

### **Tratamiento farmacológico de pacientes con esquizofrenia: adherencia, interacciones medicamentosas y reacciones adversas**

Recebido: 18/02/2021 | Revisado: 00/01/2021 | Aceito: 24/02/2021 | Publicado: 03/03/2021

**Liliane Oliveira Cruz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0548-4393>

PPGAF Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [licruzfarma@gmail.com](mailto:licruzfarma@gmail.com)

**Maria Fâni Dolabela**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>

PPGAF Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [fanidolabela20@gmail.com](mailto:fanidolabela20@gmail.com)

#### **Resumo**

Objetivo: Presente estudo traçou o perfil do tratamento medicamentoso dos pacientes atendidos em serviço especializado, avaliando os aspectos relacionados a adesão, reações adversas medicamentosas (RAM) e interações medicamentosas (IM), bem como a resposta farmacológica. Metodologia: A pesquisa foi realizada em serviço especializado localizado em São Miguel do Guamá-Pará, no período de agosto a setembro de 2020, sendo incluídos os pacientes que estavam em tratamento e com mais de 18 anos. Para avaliar a resposta farmacológica considerou-se aspectos clínicos antes e pós tratamento. No caso da adesão utilizou-se a Escala de Morisky, as RAM o Algoritmo de Naranjo e as IM foram pesquisadas em sítios especializados. Resultados: Os sujeitos, após o tratamento, apresentavam novos sintomas ou sintomas anterior ao tratamento, apesar de serem tratados com 2 ou mais medicamentos. Alguns problemas foram detectados neste estudo, tais como: mais de 50% dos pacientes tiveram baixa adesão, apresentavam RAM e tiveram, pelo menos, uma interação medicamentosa grave. Conclusão: Estes resultados sugerem que o tratamento medicamentoso pode apresentar um potencial risco ao paciente, sendo necessário um acompanhamento farmacoterapêutico que vise o diagnóstico dos problemas relacionados aos medicamentos, bem como, sua resolução.

**Palavras-chave:** Esquizofrenia; Adesão; Interações Medicamentosas; Reações Adversas Medicamentosas.

#### **Abstract**

This study outlined the profile of drug treatment for patients treated at a specialized service, evaluating aspects related to adherence, adverse reactions (ADR) and drug interactions (IM), as well as the pharmacological response. The research was carried out in a specialized service located in São Miguel do Guamá-Pará, from August to September 2020, including patients who were under treatment and over 18 years old. To assess the pharmacological response, clinical aspects were considered before and after treatment. In the case of adherence,

the Morisky Scale was used, the RAM, the Naranjo Algorithm and the IM were searched in specialized sites. The subjects, after treatment, had new symptoms or symptoms prior to treatment, despite being treated with 2 or more medications. Some problems were detected in this study, such as: more than 50% of patients had low adherence, had ADR and had at least one serious drug interaction. These results suggest that drug treatment may present a potential risk to the patient, requiring pharmacotherapeutic follow-up aimed at problems diagnosis of drug related problems, as well as resolving them.

**Keywords:** Schizophrenia; Adherence; Drug Interactions; Adverse Drug Reactions.

### Resumen

Este estudio esbozó el perfil del tratamiento farmacológico de los pacientes atendidos en un servicio especializado, evaluando aspectos relacionados con la adherencia, reacciones adversas (RAM) e interacciones medicamentosas (MI), así como la respuesta farmacológica. La investigación se realizó en un servicio especializado ubicado en São Miguel do Guamá-Pará, de agosto a septiembre de 2020, incluyendo pacientes en tratamiento y mayores de 18 años. Para evaluar la respuesta farmacológica, se consideraron aspectos clínicos antes y después del tratamiento. En el caso de la adherencia se utilizó la Escala de Morisky, la RAM, el Algoritmo de Naranjo y la IM se buscaron en sitios especializados. Los sujetos, después del tratamiento, tenían nuevos síntomas o síntomas antes del tratamiento, a pesar de haber sido tratados con 2 o más medicamentos. En este estudio se detectaron algunos problemas, tales como: más del 50% de los pacientes tenían baja adherencia, tenían RAM y tenían al menos una interacción medicamentosa grave. Estos resultados sugieren que el tratamiento farmacológico puede presentar un riesgo potencial para el paciente, requiriendo un seguimiento farmacoterapéutico dirigido a diagnosticar problemas relacionados con las drogas, así como a resolverlos.

**Palabras clave:** Esquizofrenia; Adherencia, Interacciones farmacológicas; Reacciones adversas a medicamentos.

## 1. Introdução

A esquizofrenia é caracterizada por distorções do pensamento, da percepção de si mesmo e da realidade externa, além de inadequação e embotamento do afeto (OMS, 1998), sendo reconhecida tal enfermidade como uma das doenças psiquiátricas mais graves e desafiadoras, que ainda há necessidade de mais estudos até hoje. Além disso, é considerada uma síndrome de longa duração, associada a uma série de sinais e sintomas como alucinações, apatia, isolamento social e até suicídio (OMS, 2000; Silva, et al., 2016). No Brasil, a política de saúde mental considera a esquizofrenia como uma das doenças mentais mais graves (Leonardo, et al., 2017).

Entende-se que a esquizofrenia compromete diversos aspectos da vida do seu portador, associada a uma importante carga em termos financeiros e sociais, pois sua condição crônica demanda tratamento medicamentoso prolongado e este se dá, principalmente, pela utilização de antipsicóticos (Nicolino, et al., 2011). Contudo, a psicoterapia e socioterapia são fundamentais para o controle da esquizofrenia, pois além de contribuir para o alcance de uma boa qualidade de vida, permitem tratar o paciente em diversas frentes, visto que a terapia medicamentosa pode provocar prejuízos tão intensos quanto os sintomas do transtorno. Por isso, o acompanhamento psicológico associado ao tratamento medicamentoso é fundamental para fornecer condições mínimas de melhora do paciente, além de facilitar a comunicação entre paciente e terapeuta (Alves & Silva, 2001).

A terapia medicamentosa para o tratamento da esquizofrenia envolve a utilização de diferentes classes de fármacos, sendo a adesão ao tratamento um fator importante para o sucesso. Entretanto, vários fatores contribuem para a não adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, dentre estes, destacam-se: falta de apoio social, persistência de sintomas psicóticos entre as crises, reinternações, polimedição, uso de drogas lícitas e ilícitas e presença de reações adversas medicamentosas (RAM) (Nicolino, et al., 2011; Silva, et al., 2012).

Sem dúvidas, existe uma estreita correlação entre as reações adversas medicamentosas e a descontinuação ou baixa adesão ao tratamento medicamentoso dos pacientes com esquizofrenia (Abreu, et al., 2000). Outrossim,

o comportamento de adesão ao tratamento ocorre quando o paciente prioriza obter alívio dos sintomas da esquizofrenia, mesmo que para isso sofra com possíveis incômodos ocasionados pelo medicamento. Neste sentido, tais incômodos podem intensificar o desejo de interromper a farmacoterapia, isso porque ao experimentar os efeitos colaterais dos antipsicóticos, o paciente acredita que o medicamento é ineficaz, desnecessário e/ou deseja conhecer e testar a si próprio sem o medicamento. Com isso, a falta de adesão ao tratamento farmacológico pode acarretar a exacerbação de sintomas, pior prognóstico, reinternações, altos custos, ajustes desnecessários na prescrição, inclusão de medicamentos adicionais e refratariedade farmacológica (Vedana, et al., 2013; Miasso, et al., 2015).

A complexidade do esquema terapêutico para tratar a esquizofrenia, que em geral envolve o uso de vários medicamentos, contribuindo para preocupantes reações adversas e interações medicamentosas (IM) indesejadas. Nem sempre a estas são ruins, entretanto devem ser avaliadas com cautela, pois as consequências podem variar de leves dores pelo corpo até o desfecho fatal (Castro, 2015).

Apesar de todos os problemas relacionados ao tratamento medicamentoso que o paciente com esquizofrenia enfrenta, ainda não é comum um segmento farmacoterapêutico rigoroso e vários problemas ocorrem e não são detectados precocemente. Outro fato preocupante é a falta de protocolo que permita a avaliação do risco dos problemas relacionados aos medicamentos utilizados por este paciente. Neste contexto, o presente estudo avaliou vários aspectos relacionados ao tratamento medicamentoso da esquizofrenia, tais como a resposta farmacológica, adesão, RAM e IM. Além disso, fez uma breve análise dos possíveis riscos que o presente tratamento pode representar.

## 2. Metodologia

### 2.1. Local da pesquisa e aspectos éticos

Esta pesquisa possui caráter qualitativo analítico-descritivo, tipo transversal, desenvolvida no CAPS I (Serviço de Atenção à Saúde Mental), localizado em São Miguel do Guamá-Pará, no período de agosto a setembro de 2020. Este CAPS é responsável pelo atendimento diário de adultos com transtornos mentais graves e contínuos. Para a definição da amostra foram convidados todos os pacientes matriculados no CAPS, com diagnóstico de esquizofrenia e não foi considerado o tipo de esquizofrenia. O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética de Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Pará (UFPA) com parecer: 3.601.178.

### 2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Como critério de inclusão foram analisados usuários que estão matriculados no programa e que possuem o diagnóstico de esquizofrenia, que estivesse em tratamento medicamentoso para a doença, matriculados no serviço e que comparecesse as consultas regularmente. Para a inclusão, os familiares ou responsável legal devem aceitar participar da pesquisa e assinar o termo de consentimento livre esclarecido. Todos os pacientes deveriam utilizar medicamentos antipsicóticos em monoterapia ou associado a outros fármacos.

Exclusão: quando o familiar ou responsável legal não aceitarem a participação, utilizar outros tipos de tratamento medicamentoso que não incluam os antipsicóticos, não ter diagnóstico de esquizofrenia fechado, não possuir acompanhamento contínuo no CAPS, casos de óbito, gestantes e menores de 18 anos. Pacientes com comorbidades não foram excluídos do estudo.

### 2.3. Coleta e análise de dados

A coleta de dados envolveu duas etapas: 1ª etapa foi a entrevista, o instrumento utilizado foi um formulário com perguntas abertas e fechadas, sobre os aspectos relacionados ao tratamento medicamentoso do paciente e as principais observações e queixas sobre o tratamento; a 2ª etapa foi o acesso aos prontuários para coleta de dados, objetivando obter informações que não foram relatadas durante a entrevista, como, por exemplo, o nome dos medicamentos.

Todos os entrevistados foram categorizados de 1 a 14 e foi avaliado a resposta farmacológica e o benefício (eficácia) do tratamento medicamentoso. Para análise das reações adversas e interações medicamentosas, as bases de dados utilizadas foram Micromedex Drug Interations, Drugdex e MedicinaNet. Estas bases de dados foram selecionadas porque possuem informações atualizadas e fidedignas em relação aos temas pesquisados.

A análise do risco x benefício do tratamento considera como aspecto benéfico a resposta ao tratamento, sendo esta estratificada da seguinte forma: resposta total (benefício pleno): quando o sujeito não apresentar nenhum sintoma da doença; parcial (benefício parcial): quando o sujeito sentir uma pequena melhora no tratamento; ausência de resposta (não benefício): quando os sintomas ainda estiverem presentes. O benefício relatado pelo paciente será correlacionado com a adesão ao tratamento medicamentoso (Franco, 2016).

Na análise de riscos do tratamento medicamentoso, foi adotado o método descrito por Franco (2016) com adaptações, sendo considerado: interações medicamentosas contraindicada ou grave; reações adversas medicamentosas; risco de não adesão e resposta. Para estratificar o potencial de risco foi considerado: **potencial alto elevado**- presença de Interação medicamentosa contraindicada (pelo menos 1) e grave + RAM confirmada + suspeita de não adesão, associada a resposta parcial e neste caso, deve-se avaliar os benefícios do tratamento; **potencial risco moderado** - presença de Interações Medicamentosas grave (2 ou mais) associada a não classificadas e leves + RAM provável ou possível + suspeita de não adesão e resposta parcial, este paciente precisa de uma acompanhamento farmacoterapêutico visando a detecção precoce dos problemas; **potencial baixo risco** - ausência ou presença de interações leve e baixa severidade + RAM duvidosa + paciente teve adesão e resposta plena ou parcial com sintomas reduzida: prosseguir o tratamento medicamentoso, pois o benefício parece ser superior ao risco (Franco, 2016).

### 2.4. Estudo da avaliação da adesão

Para a avaliar a adesão e não adesão foi aplicada a escala de Morisky (1986). A escala de Morisky é um instrumento de levantamento de dados padronizado, utilizado para aferir a falta de adesão intencional e não intencional do paciente. Para a falta de adesão intencional foi perguntado “*Quando você se sente bem, algumas vezes você deixa de tomar seu remédio?*”, “*Quando você se sente mal com o remédio, às vezes deixa de tomá-lo?*”. Para a falta de adesão não intencional, as perguntas foram “*Você, alguma vez, esquece de tomar o seu remédio?*”, “*Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu remédio?*” (Morisky, Gree & Levine, 1986).

A variável dependente final foi “falta de adesão ao tratamento”. De acordo com a pontuação da Escala de Morisky, a adesão foi classificada em: aderente (nenhuma resposta positiva); moderada adesão (1 a 2 respostas positivas); baixa adesão (3 a 4 respostas positivas) (Ben, Neumann, & Mengue, 2012). A não adesão foi considerada um fator de risco para o insucesso terapêutico.

### 2.5 - Pesquisa de interações medicamentosas e Reação Adversa a Medicamentos

Para análise das interações medicamentosas (IM) e outras informações relacionadas ao medicamento foram utilizadas as bases de dados Micromedex Drug Interations, Drugdex e MedicinaNet. Inicialmente, foram listados os medicamentos utilizados por cada paciente, em seguida, foram consultadas as monografias de cada fármaco, presente nos medicamentos, se verificada a interação, as informações foram copiadas. Ainda, baseado nas bases de dados, as interações medicamentosas foram classificadas como: contraindicada, grave severidade, moderada, leve e sem IM (Franco, 2016).

Durante a entrevista, as informações obtidas sobre o tratamento medicamentoso da esquizofrenia e as “queixas do paciente” foram correlacionadas ao Algoritmo de Naranjo, composto por dez perguntas, cujas respostas são objetivas, com três opções (sim, não ou não se sabe), para cada resposta é atribuído uma nota que varia de -1 a +2 e a somatória das notas permite a classificação em: Definida ( $\geq 9$  pontos), Provável (5 a 8 pontos), Possível (1 a 4 pontos) ou Duvidosa ( $\leq 0$ ) (Naranjo et al. 1981).

No Algoritmo de Naranjo são realizados os seguintes questionamentos: existem estudos prévios sobre esta reação adversa? Ocorreu com a administração do medicamento? Houve melhora quando foi retirado o medicamento? Reapareceu com a readministração? Excluindo o medicamento, existem outras causas capazes de produzir a reação? Reaparece quando se administra o placebo? Houve dosagem plasmática do fármaco e a concentração está na faixa tóxica? A dose influenciou na intensidade da reação, isto é, aumento da dose a reação foi mais intensa e a redução reduz a intensidade? O paciente já teve, anteriormente, reação similar com medicamentos similares? A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva? (Naranjo et al. 1981).

### 3. Resultados

No CAPS, existem 39 pacientes cadastrados com esquizofrenia, sendo que 6 faleceram e 8 só compareceram na primeira consulta e 11 não prosseguiram o tratamento. Então, apenas 14 pacientes estavam em tratamento durante a realização da pesquisa e todos aceitaram participar do estudo.

A maioria dos pacientes incluídos na pesquisa é do sexo masculino, porém apenas 2 homens relataram residir com a esposa ou ter união estável e relataram comorbidade. Nenhum dos sujeitos incluídos na pesquisa teve o diagnóstico na infância, sendo que a maioria destes foi realizado na fase adulta ou senilidade (Tabela 1).

**Tabela 1:** Faixa etária, moradia, comorbidades, tempo do diagnóstico de esquizofrenia entre os sujeitos incluídos na pesquisa

Número de entrevistados	Masculino	Feminino
	11	3
<b>Faixa etária</b>		
20 a 30	3	0
>30 a 40	3	0
>40 a 50	1	0
>50 a 60	1	2
>60	3	1
<b>Moradia</b>		
Pais	3	0
Irmãos	4	1
Marido/esposa/união estável	2	0
Filhos	1	2
Casa de apoio	1	0

<b>Co-morbidades</b>		
Sem	9	3
Hipertensão arterial	2	0
<b>Fase da vida em que ocorreu o Diagnóstico</b>		
Infância	0	0
Adolescência	0	0
Idade adulta	9	2
Senilidade	2	1

Fontes: Autores, 2021.

Em relação ao diagnóstico, 9 sujeitos tiveram o diagnóstico de esquizofrenia paranóide, 5 outras esquizofrenias e esquizofrenia hebefrênica. No presente estudo, todos os sujeitos estão na fase de manutenção (Tabela 2).

**Tabela 2:** Tipo de esquizofrenia e tempo de tratamento

	Tipo de esquizofrenia	Tempo de tratamento
1	Esquizofrenia Paranoide	11 anos
2	Outras esquizofrenias (Agressiva)	Quase 30 anos
3	Esquizofrenia Paranoide	+ 10 anos
4	Esquizofrenia Paranoide	+ 2 anos
5	Outras Esquizofrenias	+ 10 anos
6	Esquizofrenia Paranoide	+ 6 anos
7	Outras Esquizofrenias	+ 8 anos
8	Esquizofrenia Paranoide	14 anos
9	Esquizofrenia Paranoide	+ 3 anos
10	Outras esquizofrenias	+ 6 anos
11	Esquizofrenia Paranoide	+ 15 anos
12	Esquizofrenia Hebefrênica	+ 8 anos
13	Esquizofrenia Paranoide	+ 3 anos
14	Esquizofrenia Paranoide	+ 7 anos

Fonte: Autores, 2021

Baseado no tempo de tratamento, pode-se sugerir que todos os pacientes se encontram na fase de manutenção. Em todos os sujeitos incluído na pesquisa, o tratamento medicamentoso levou ao aparecimento de novas queixas. Outro fato interessante foi: em muitos casos, o tratamento inicial não levou a resolução da queixa inicial, sendo necessário a mudança do esquema terapêutico e, com isso, a queixa inicial desapareceu na maioria dos casos, e surgiram novos problemas. Exceto um paciente, todos iniciaram o tratamento com a associação de fármacos e a falta de resposta levou a introdução de novos fármacos ou aumento da dose (Tabela 3).

Todos os sujeitos da pesquisa tiveram, pelo menos uma das RAMs classificada como possível ou provável. Os principais fármacos relacionados as reações adversas foram o haloperidol (antipsicótico típico) e o clonazepam (Tabela 3).

Research, Society and Development, v. 10, n. 3, e1020313087, 2021  
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13087>

**Tabela 3:** Esquemas terapêuticos utilizados e os sintomas apresentados pelos sujeitos antes e após

Nº	Tratamento medicamentoso	Sintomas iniciais	Sintomas após o tratamento
1	i-Haloperidol+Prometazina a-Haloperidol+clorpromazina+clonazepam+ carbonato de lítio e prometazina	Agressividade e insônia	i-agressividade e insônia a-sudorese, aumento do apetite
2	i-haloperidol+clorpromazina+levopromazina+ risperidona+clonazepam+Diazepam a-haloperidol+clorpromazina+levopromazina+ risperidona+clonazepam+Diazepam+imipramina +biperideno;HAS: Losartana	Alucinações visuais e auditivas; agressividade	i-redução na libido; alteração do colesterol e triglicérides, incoordenação motora a-Incoordenação motora (mãos); movimentos repetitivos na face; continuidade dos níveis elevados colesterol e triglicérides
3	i-risperidona+Diazepam+ bromazepam a-haloperidol+risperidona+diazepam ex-tabagista e ex-etilista	Agitação, irritabilidade e desorientação	i-alucinações auditivas e visuais; agitação a-ganho de peso, inquietação
4	i-Haloperidol (VO e IM)+clorpromazina +levopromazina +biperideno+ácido valproíco a-Haloperidol+ clorpromazina+levopromazina +biperideno HAS - Losartana e alodipino	Depressão, alucinações auditivas e visuais; olhar fixo e desatento, constipação intestinal, insônia, delírios, alucinações, exacerbação psicomotora e inadequação afetiva. Sucessivas internações psiquiátricas(andarilho)	i-resposta insatisfatória com persistência dos sintomas a-dor no ombro, constipação intestinal+ insônia + incoordenação motora+ olhar vago
5	i-Haloperidol+ clorpromazina+prometazina a-haloperidol (VO e IM)+clorpromazina+ risperidona+clonazepam +prometazina	Surdo-mudo; agressividade e dificuldade de aprendizado Internação compulsória no período da entrevista	i-agressividade, agitação, medo constante, tristeza e alucinações visuais; a- agravamento de todos sintomas, esfaqueou o pai, práticas de roubos
6	i-amitriptilina+Diazepam a-Haloperidol+clorpromazina+prometazina+ clonazepam	Dores de cabeça fortes; insônia; alucinações auditivas e visuais; esquecimentos; desmaio	i-manteve a insônia; perda de memória, alucinações visuais e auditivas a-Confusão cognitiva e fraqueza
7	i-haloperidol+ clorpromazina+biperideno+ amitriptilina (dependente químico) a- haloperidol+ clorpromazina+ amitriptilina	Insônia, agressividade, alucinações visuais e auditivas, dores fortes de cabeça e falta de apetite (andarilho)	i-Insônia e tristeza a-Olhar fixo e vago, fraqueza muscular intensa e fica deitado
8	i-haloperidol (IM) a-haloperidol (IM)+ Diazepam	Alucinações auditivas e visuais, insônia, mania de perseguição, fobia do local onde se residia	i-insônia; esfaqueamento da prima após o sonho; a-Agitação e perda de memória
9	i-haloperidol+prometazina a-haloperidol+prometazina+levometazina+Diazepam	Insônia com constantes pesadelos; agressividade; compulsão por comida; alucinações auditivas e visuais Diagnostico de cisto na cabeça e foi relacionado a fortes dores de cabeça	i-insônia a-tremores nos olhos; fala pausada; fraqueza muscular; boca seca e cefaleia intensa
10	i-haloperidol+clorpromazina+prometazina a- apenas aumento da dose	Alucinações auditivas e visuais, sendo internado	i-resposta parcial a-tremores no corpo, fraqueza e medo
11	i-haloperidol+risperidona+amitriptilina a- apenas aumento de dose	Transtorno do pensamento e mania de perseguição, crise de pânico e depressão	i-depressão, irritabilidade e impaciência, mania de perseguição; a- mania de perseguição
12	i-haloperidol +clorpromazina+ clonazepam+prometazina a- mesmo esquema terapêutico	Cefaleia; agitação; esquecimento; crises nervosas; desmaio	i- crises nervosas, inquietação, agitação, esquecimento, falta de apetite, fraqueza muscular a-pequena melhora nos desmaios e fraqueza muscular
13	i-haloperidol+clorpromazina+prometazina a-haloperidol+clorpromazina+biperideno+clonazepam	Irritabilidade; insônia; alucinações auditivas e visuais; teimosia; isolamento	i-irritabilidade; tristeza, medo; olhar vazio a-insônia; esquecimentos; fraqueza muscular
14	i-risperidona+clorpromazina+clonazepam a-haloperidol+clorpromazina+clonazepam+biperideno	Insônia; pânico; depressão; alucinações auditivas	i-inquietação; alucinações auditivas a-insônia; fraqueza muscular; aumento do apetite; delírios

Fonte: Autores, 2021

Todos os esquemas terapêuticos utilizados tiveram interações medicamentosas, a maioria das interações medicamentosas foram estratificadas como grave. Neste sentido, foi observado que as interações podem agravar os sintomas psicóticos, como no caso do haloperidol associado a clorpromazina. Essa associação pode ser notada na maioria dos esquemas terapêuticos analisados (Tabela 4).

Os benzodiazepínicos associados aos antipsicóticos são muito comuns no tratamento da esquizofrenia, considerada uma interação grave (Tabela 4). A associação dos antipsicóticos (haloperidol) com anticolinérgicos (biperideno) é considerada uma interação moderada (Tabela 4).

Dentre os problemas, ocasionados pela a associação dos fármacos, destaca-se a alteração da concentração plasmática, podendo contribuir para a intensificação das RAM. Outra questão muito importante é o elevado risco de arritmias fatais, incluindo *torsades de pointes* e prolongamento QT (Tabela 4). Requerendo um monitoramento rigoroso para este tipo de associação.

Com relação a adesão ao tratamento, após aplicação do Teste de Morisky, entre os entrevistados houve 4 pacientes com resposta parcial e moderada adesão, 5 pacientes com resposta parcial e baixa adesão, 4 pacientes sem resposta e baixa adesão e 1 paciente sem resposta e moderada adesão (Tabela 5).

**Tabela 4:** Esquemas terapêuticos e possíveis interações

Nº	Tratamento medicamentoso	Interação medicamentosa, estratificação da gravidade	Explicação
1	i-Haloperidol (H)+ Prometazina a-Haloperidol+clorpromazina+clonazepam+ carbonato de lítio e prometazina	G: Haloperidol+Prometazina (HP) G: Haloperidol+Clorpromazina (HC) G: Haloperidol+Litio (HL) Não classificada: Haloperidol+Litio (HL*) M: Litio+Prometazina (LP) e Clorpromazina+Litio (CL)	HP: aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento de RAM: arritmias fatais, incluindo torsades de pointes. H- Avaliar resposta clínica, se necessário suspender ou mudar a dose. HC: Elevação níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco RAM: arritmias fatais, incluindo torsades de pointes, agravamento dos sintomas esquizofrênicos. HL: Alterações da consciência, encefalopatia, efeitos extrapiramidais, febre, leucocitose e aumento das enzimas do soro. Acompanhar até a 3 semanas de terapia. Se RAM: suspender o uso de um fármaco e suporte para os sintomas. HL*: Sinergismo para o ganho ponderal. LP e CL: desorientação, inconsciência e sintomas extrapiramidais. Monitorar, se RAM considerar a suspensão ou a redução da dose de um ou ambos
2	i-haloperidol+clorpromazina+levopromazina+ risperidona+clonazepam+ Diazepam a-haloperidol+clorpromazina+levopromazina + risperidona+clonazepam+ Diazepam+ imipramina +biperideno HAS:losartana	G: Haloperidol+Clorpromazina (HC) M: Haloperidol+Biperideno (HB) M: Haloperidol+Imipramina (HI) M: Clorpromazina+ Biperideno (CB)	HC: Aumento dos níveis plasmáticos de H, aumento do risco de RAM, arritmias fatais (torsades de pointes), agravamento dos sintomas esquizofrênicos. HB: Agravamento dos sintomas esquizofrênicos, diminuição da concentração sérica de haloperidol, e discinesia tardia. HI: O uso concomitante de antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos pode resultar em um risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento QT, torsades de pointes, parada cardíaca). CB: Redução do efeito anticolinérgico clorpromazina
3	i-Risperidona+Diazepam+bromazepam a-haloperidol+risperidona+diazepam ex-tabagista e ex-etilista	G: Haloperidol+Diazepam (HD) G: Haloperidol+Risperidona (HR) Não classificada: Diazepam+Risperidona – (DR)	HD: Aumento do risco de depressão respiratória e cardiovascular. HR: Risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento QT). DR: Sinergismo para o efeito sedativo e fadiga muscular.
4	i-Haloperidol (VO e IM)+clorpromazina +levopromazina+biperideno+ácido valpróico a-Haloperidol+clorpromazina+levopromazina +biperideno HAS- Losartana e alodipino	G: Haloperidol+Clorpromazina (HC) M: Clorpromazina+Biperideno (CB) M: Haloperidol+Biperideno (HB) Não classificada: Levopromazina+Biperideno (Levo+B)	HC: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de RAM (aritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos sintomas esquizofrênicos. CB: Redução do efeito colinérgico da clorpromazina. HB: Agravamento dos sintomas esquizofrênicos, diminuição da concentração sérica de haloperidol, e discinesia tardia. Levo+B: Sinergismo para o efeito antimuscarínico.
5	i-Haloperidol+clorpromazina+prometazina a-haloperidol (VO e IM)+clorpromazina+ risperidona+clonazepam+prometazina	G: Haloperidol+Clorpromazina (HC) G: Haloperidol+Prometazina (HP)	HC: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de RAM (risco de arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos sintomas esquizofrênicos. HP: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do o risco de RAM (aritmias fatais, incluindo torsades de pointes). Monitorar, se presente reduzir a dose ou substituir o haloperidol
6	i-Amitriptilina+Diazepam a-Haloperidol+clorpromazina+prometazina+ clonazepam	G: Haloperidol+Clorpromazina (HC) G: Haloperidol+Prometazina (HP)	HC: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de RAM (aritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos sintomas esquizofrênicos. HP: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do o risco de RAM (aritmias fatais, incluindo torsades de pointes), pode ser aumentado. Monitorar, se presente reduzir a dose ou substituir o haloperidol

Research, Society and Development, v. 10, n. 3, e1020313087, 2021  
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13087>

Continuação da Tabela 4

7	i-haloperidol+clorpromazina+biperideno+ amitriptilina a- haloperidol+clorpromazina+amitriptilina Dependente químico	G: Haloperidol+Clorpromazina (HC) L: Clorpromazina/Haloperidol+Amitriptilina (C+AM ou H+AM)	HC:Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos sintomas esquizofrênicos. C+AM e H+AM: Aumento das concentrações séricas da amitriptilina
8	i-haloperidol (IM) a-haloperidol (IM)+Diazepam	G: Haloperidol+Diazepam (HD)	HD: Risco de depressão respiratória e cardiovascular.
9	i-haloperidol+prometazina a-haloperidol+prometazina+ levomepromazina+ diazepam	G: Haloperidol+Prometazina (HP) G: Haloperidol+Diazepam (HD) Não classificada: Diazepam+Prometazina (DP) Não classificada: Levopromazina+Diazepam (Levo+D)	HP:Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do o risco de RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes). Monitorar, se presente reduzir a dose ou substituir o haloperidol HD: Aumento do risco de depressão respiratória e cardiovascular. DP: Sinergismo para o efeito depressor do SNC. Levo+D: Sinergismo para o efeito sedativo.
10	i-haloperidol+clorpromazina+prometazina a- apenas aumento da dose	G: Haloperidol+Clorpromazina (HC) G: Haloperidol+Prometazina (HP)	HC: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos sintomas esquizofrênicos. HP: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do o risco de RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes). Monitorar, se presente reduzir a dose ou substituir o haloperidol.
11	i-haloperidol+risperidona+amitriptilina a- apenas aumento de dose	G: Haloperidol+Amitriptilina (HÁ) G: Haloperidol+Risperidona (HR)	HÁ: aumento do risco de cardiotoxicidade. HR: Risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento QT).
12	i-haloperidol+clorpromazina+clonazepam+ prometazina a-manteve o esquema terapêutico	G: Haloperidol+Clorpromazina (HC) G: Haloperidol+Prometazina (HP)	HC: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos sintomas esquizofrênicos. HP: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do o risco de RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes). Monitorar, se presente reduzir a dose ou substituir o haloperidol
13	i-haloperidol+clorpromazina+prometazina a-haloperidol+clorpromazina+biperideno+clonazepam	G: Haloperidol+Clorpromazina (HC) G: Haloperidol+Prometazina (HP) M: Haloperidol+Biperideno (HB) M: Clorpromazina+ Biperideno (CB)	HC: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos sintomas esquizofrênicos. HP: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do o risco de RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes). Monitorar, se presente reduzir a dose ou substituir o haloperidol HB: Agravamento dos sintomas esquizofrênicos, diminuição da concentração sérica de haloperidol, e discinesia tardia. CB: Redução do efeito colinérgico da clorpromazina.
14	i-risperidona+clorpromazina+clonazepam a-haloperidol+clorpromazina+clonazepam+biperideno	G: Haloperidol+Clorpromazina (HC) M: Clorpromazina+Biperideno (CB) M: Haloperidol+Biperideno (HB)	HC: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos sintomas esquizofrênicos. CB: Redução do efeito colinérgico da clorpromazina. HB: Agravamento dos sintomas esquizofrênicos, diminuição da concentração sérica de haloperidol, e discinesia tardia.

Micromedex Drug Interations, 2018; MedicinaNet 2020. Legenda: G - grave; M - moderada; L - leve.

Fonte: Autores, 2021.

**Tabela 5:** Adesão ao tratamento após aplicação do Teste de Morisky e sua relação com a resposta terapêutica

Nº	Tipo de resposta	Resultado do Teste de Morisky	Recomendações
1	Parcial	Moderada adesão	Esta resposta parcial pode estar relacionada a moderada adesão Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses
2	Parcial	Moderada adesão	Esta resposta parcial pode estar relacionada a moderada adesão Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses
3	Sem resposta	Moderada adesão	Esta ausência de resposta pode estar relacionada a moderada adesão Avaliar a necessidade de associações dos fármacos
4	Parcial	Baixa adesão	Esta resposta parcial pode estar relacionada a não adesão Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses Avaliar a possibilidade de prescrição do medicamento padronizado
5	Sem resposta	Baixa adesão	Esta ausência de resposta pode estar relacionada a não adesão Verificar se a ausência de resposta está relacionada a omissão de doses Avaliar a necessidade de associações dos fármacos
6	Sem resposta	Baixa adesão	Esta ausência de resposta pode estar relacionada a não adesão Verificar se a ausência de resposta está relacionada a omissão de doses Avaliar a necessidade de associações dos fármacos
7	Parcial	Baixa adesão	Esta resposta parcial pode estar relacionada a não adesão Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses Avaliar a possibilidade de prescrição do medicamento padronizado
8	Parcial	Moderada adesão	Esta resposta parcial pode estar relacionada a moderada adesão Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses
9	Sem resposta	Baixa adesão	Esta ausência de resposta pode estar relacionada a não adesão Verificar se a ausência de resposta está relacionada a omissão de doses Avaliar a necessidade de associações dos fármacos
10	Sem resposta	Baixa adesão	Esta ausência de resposta pode estar relacionada a não adesão Verificar se a ausência de resposta está relacionada a omissão de doses Avaliar a necessidade de associações dos fármacos
11	Parcial	Baixa adesão	Esta resposta parcial pode estar relacionada a não adesão Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses Avaliar a possibilidade de prescrição do medicamento padronizado
12	Parcial	Moderada adesão	Esta resposta parcial pode estar relacionada a moderada adesão Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses
13	Parcial	Baixa adesão	Esta resposta parcial pode estar relacionada a não adesão Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses Avaliar a possibilidade de prescrição do medicamento padronizado
14	Parcial	Baixa adesão	Esta resposta parcial pode estar relacionada a não adesão Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses Avaliar a possibilidade de prescrição do medicamento padronizado

**Tabela 6:** Análise do benefício e risco do tratamento medicamentoso

	Benefício	Fatores que podem interferir no tratamento			Benefício e Potencial risco
	Respostas	Adesão	RAM	IM	
1	Parcial	Moderada	Possível	3G e 1M	Benefício parcial. O risco parece moderado
2	Parcial	Moderada	2 Possíveis	1G e 3M	Benefício parcial. O risco parece moderado
3	Sem resposta	Moderada	Possível e provável	2G	Benefício parcial. O risco parece elevado
4	Parcial	Baixa	Possível	2G e 2M	O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado
5	Sem resposta	Baixa	Provável	2G	O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado
6	Sem resposta	Baixa	Possível	2G	O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado
7	Parcial	Baixa	Possível	1G e 1L	O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado
8	Parcial	Moderada	Possível	1G	Benefício parcial. O risco parece moderado
9	Sem resposta	Baixa	Possível	2G	O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado
10	Sem resposta	Baixa	Provável e possível	2G	O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado
11	Parcial	Baixa	Provável	2G	O tratamento parece não ter benefício.
12	Parcial	Moderada	Provável	2G	Benefício parcial. O risco parece moderado
13	Parcial	Baixa	Possível	2G e 2M	O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado
14	Parcial	Baixa	Possível	1G e 2M	O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado

Legenda: RAM – Reação adversa medicamentosa; IM- interação medicamentosa, G- grave; M- média; L-leve

Fonte: Autores (2021).

#### 4. Discussão

No presente estudo, a maioria dos sujeitos incluídos são do gênero masculino e residem, não possuem companheira ou companheiro, a maioria possui menos de 60 anos e o diagnóstico foi feito na vida adulta. Outro estudo, realizado em São Paulo, mostrou perfil parecido, sendo a maioria homens, com menos de 60 anos e solteiro e o diagnóstico na vida adulta (Aparecido & Silva, 2020).

Já existe relatos na literatura que pacientes casados apresentaram melhor prognóstico e qualidade de vida do que os divorciados, viúvos ou que nunca se casaram (Cardoso, et al., 2006). O próprio estigma da doença pode dificultar os relacionamentos sociais desses pacientes, por razões como medo ou preconceito dele e de outras pessoas. Outra possível causa do isolamento social é a transformação da identidade do paciente em sua própria concepção, vendo a si próprio como incapaz. Tudo isso contribui para a desesperança, baixa autoestima e comprometimento do ajustamento social (Yanos, et al., 2008; Silva, et al., 2010).

No prognóstico da doença, o ajustamento social é uma das principais dimensões (Menezes, 2000), sendo este afetado por diversos fatores, tais como: cuidado pessoal precário, piora no desempenho ocupacional, hábitos sociais inadequados, isolamento social e prejuízo nas relações familiares, presença de sintomas psicóticos por longo período, remissão incompleta dos sintomas entre os episódios, uso de álcool e drogas, maior duração do transtorno mental, ocorrência de recaídas, envolvimento emocional inadequado dos familiares, diminuição das habilidades sociais, transtornos da personalidade e ajustamento social pré-mórbido deficitário. O estigma também dificulta a integração social dos pacientes, diminuindo a chance de se conseguir um emprego e de se relacionar socialmente, além do aumento dos maus tratos e da institucionalização (Gureje, et al., 2002; Gulinelli, et al., 2005; Silva, et al., 2010).

No caso da esquizofrenia, os déficits cognitivos, em geral, iniciam antes do diagnóstico da doença, podendo ocorrer em vários domínios nomeadamente a atenção, velocidade de coordenação visuomotora e psicomotora, memória, inteligência e funções executivas (Kopelowicz et al. 2005). A atenção e a memória de trabalho são aspectos importantes da capacidade cognitiva e os déficits em uma ou em ambas as habilidades são marcadores neuropsicológicos para vários distúrbios psicológicos, incluindo esquizofrenia (Forbes, et al., 2009; Nunes, 2019). Parece que o passar da idade pode contribuir para o declínio cognitivo, em especial, no declínio da memória dos pacientes com esquizofrenia (Li, et al., 2017). Logo, durante o cuidado é bom incluir estratégia de avaliação e acompanhamento do déficit cognitivo e propor possibilidade de manejo.

Nenhum dos sujeitos incluídos na pesquisa teve o diagnóstico na infância, sendo que a maioria destes foi realizado na fase adulta ou senilidade. A esquizofrenia acomete cerca de 1% da população e, em grande parte dos casos, os sintomas aparecem entre 15 e 30 anos de idade (McClellan, 2000). Além do mais, casos novos de esquizofrenia raramente ocorrem antes da puberdade e acima dos 50 anos. A idade na primeira admissão hospitalar foi mais precoce para os homens (média de 25 anos) do que para as mulheres (média de 30 anos) (Mari & Leitão, 2000). Entretanto, existe questionamento em relação que é raro os sintomas, pois existe um fator limitante para o diagnóstico de forma mais precoce sobre a utilização do mesmo instrumento de diagnóstico para o adulto (Tengan & Maia, 2004).

Em relação ao início do transtorno, uma metanálise evidenciou que o início da esquizofrenia ocorre mais precocemente em homens do que em mulheres. Tal pesquisa levou em consideração a diferença de gênero na idade

de início da esquizofrenia, com um total de 46 estudos, com 29.218 homens e 19.402 mulheres que preencheram os critérios de inclusão e foram inseridos na metanálise (Eranti, et al., 2013)

A esquizofrenia com início acima de 60 anos é rara e os sintomas como delírios e alucinações são semelhantes a esquizofrenia típica de início abaixo dos 40 anos. No entanto, o grupo de esquizofrênicos com mais de 60 anos possui a capacidade de ocultar seus sintomas psicóticos por longos períodos de tempo, pois esses pacientes podem manter a função cognitiva e a personalidade preservadas por anos, isso torna extremamente difícil o diagnóstico inicial e a detecção precoce das exacerbações (Bujosa & Monsalve, 2007). No presente estudo, onde 4 pessoas tiveram o diagnóstico com mais de 60 anos, surgem os seguintes questionamentos: realmente, a esquizofrenia iniciou na senilidade? Ou houve uma alguma falha que dificultou o diagnóstico de forma mais precoce?

Existe ainda muito preconceito em relação a doença, isto pode contribuir para que a família não busque o diagnóstico da doença. Outro ponto que pode interferir é a dificuldade da família ou do paciente em acessar o serviço de saúde especializado, devido ao seu desconhecimento. Neste ponto, campanhas informativas poderiam contribuir para que o familiar pudesse identificar a possibilidade de seu familiar ter a “doença” e onde pode ser tratado.

No presente estudo, uma minoria apresentava comorbidade, entretanto, a esquizofrenia tem sido associada a comorbidades, tais como: obesidade, dislipidemias, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo II. Estas aumentam o risco cardiovascular (Cohn, et al., 2004; Leitão, et al., 2007; Elkis, et al., 2008), porém ainda não está claro o fator responsável por estas alterações, tendo sido postuladas as seguintes teorias: os distúrbios podem fazer parte da doença em si, devido aumento do estresse e da resposta inflamatória; ser secundários a vulnerabilidade genética; decorrentes de fatores relacionados ao estilo de vida; ou podem ser resultado de RAM do tratamento medicamentoso (Elkis, et al., 2008; Toalson, et al., 2004), pois os antipsicóticos podem ocasionar as alterações metabólicas (Falkai, et al., 2005).

A maioria dos sujeitos teve o diagnóstico de esquizofrenia paranoide, caracterizada pela presença de ideias delirantes, frequentemente de perseguição, acompanhadas de alucinações e de perturbações das percepções. Os pacientes são tensos, desconfiados, hostis e muito agressivos. Já esquizofrenia hebefrênica ocorre perturbação dos afetos, o pensamento é desorganizado, o discurso incoerente e há uma tendência ao isolamento social (Nunes, et al., 2020).

A perspectiva do tratamento medicamentoso é que o paciente tenha a remissão e melhora da qualidade de vida é um dos objetivos do tratamento. Nesta fase, um dos objetivos é reduzir o risco de reações adversas comuns dos antipsicóticos e, conseqüentemente, reduzir a exposição a longo prazo à medicação. Todavia, existem controvérsias quanto à redução da dose ou terapia com menor dose, pois as estratégias intermitentes ou direcionadas não são geralmente recomendadas (Takeuchi, et al., 2012; Sampson, et al., 2013). Metanálises recentes sugeriram que o tratamento antipsicótico contínuo é indispensável para a prevenção de recaídas após a estabilização dos sintomas na esquizofrenia (Shimomura, et al., 2020).

Em síntese, o tratamento da esquizofrenia requer a compreensão do paciente quanto as suas necessidades e metas, a cooperação dos familiares, a coordenação e a cooperação das instituições de tratamento em termos de atendimento integrado (Falkai, et al., 2006). Ainda, a facilitação do acesso aos serviços saúde para pacientes é uma meta importante.

Alguns fatores podem interferir na resposta ao tratamento medicamentoso como os aspectos genéticos do paciente que podem alterar a farmacocinética, em especial, o metabolismo e consequentemente, a concentração plasmática (Silva, et al., 2020). Outro ponto importante a ser avaliado é a não adesão ao tratamento medicamentoso, o que interfere na concentração plasmática e na resposta farmacológica (Martins, et al., 2020). Além disso, a questão de surgimento de novas queixas após a introdução do tratamento medicamentoso deve ser outro ponto importante a ser considerado. Esta relação de temporalidade faz acreditar que, talvez, possa ser uma reação adversa medicamentosa, tornando-se imprescindível a análise desta relação. Também, é importante avaliar a gravidade das RAMs, a possibilidade de manejo ou se é necessário suspender o uso do fármaco relacionado a esta (Mota, et al., 2019). A politerapia pode ainda ser um fator determinante quando as RAM não são totalmente compreendidas e novos medicamentos potencialmente desnecessários são administrados (Palleria, et al., 2013).

Ao não se detectar as RAMs, não tomar as providências pertinentes e não explicar ao paciente e familiar o que está acontecendo e acenar com a resolução, pode contribuir para ao abandono do tratamento medicamentoso ou baixa adesão. Estes fatores podem acarretar na recidiva da doença e necessidade de hospitalização. Apesar do agravamento da doença, muitas vezes, o paciente e/ou familiar afirmam que utilizam corretamente o(s) medicamento(s), tornando-se necessário a dosagem da concentração (Rocha, 2017). Entretanto, mesmo suspeitando da não adesão, o município não dispõe de recursos para fazer tal dosagem e confirmar a não adesão.

Ainda vale comentar que, ao associar fármacos podem ocorrer sinergismo para o efeito farmacológico e RAMs (Pinto, 2014), tornando-se necessário compreender se a associação é realmente benéfica para o tratamento medicamentoso, ou se o risco é tão elevado que o melhor é não realizar tal associação. Visando responder a todos os questionamentos, foi realizado os estudos de adesão, pesquisa de RAMs e interações medicamentosos e, assim, fornecer informações para realizar uma análise de riscos do tratamento medicamentoso.

A maioria dos pacientes foram tratados com haloperidol, sendo relacionado a muitas RAM encontradas no presente estudo. O haloperidol é considerado um fármaco antipsicótico típico, sendo um antagonista de receptores dopaminérgicos do tipo D2, principalmente, atuando sobre os sintomas positivos de forma muito eficaz (Brunton, et al., 2011; Weinberger & Harrison, 2011). Diante disso, uma possibilidade seria, quando presentes RAMs neurológicas ocasionadas pelo haloperidol, tentar efetuar a troca por antipsicótico atípico.

A eficácia do haloperidol no tratamento da esquizofrenia já está confirmada (Adams, et al., 2013), bem como o seu risco de parkinsonismo, acatisia e distonia, sedação, problemas ortostáticos e ganho de peso (Tardy, et al., 2014). Visando minimizar a incoordenação motora relacionada aos efeitos extrapiramidais dos antipsicóticos, recomenda-se a redução da dose, troca do antipsicótico pelo de segunda geração, o contrabalanceamento com o uso de benzodiazepínico, betabloqueadores e anticolinérgicos, sendo o biperideno o fármaco mais usado. Na escala de prioridades, deve-se tentar primeiro a redução da dose ou a substituição do fármaco, a associação do biperideno só deve ser feita se não for possível realizar as primeiras alternativas (Santos, 2016).

Em relação ao ganho de peso relacionado ao uso do haloperidol, sabe-se que a utilização de menores doses no início do tratamento (fase aguda), reduz o risco de RAM (Santos, 2016). Na fase de estabilização, pode-se pensar em programas alimentares e de atividade física para minimizar o risco de obesidade ocasionada por este fármaco.

Os benzodiazepínicos, como o clonazepam e o bromazepam, ativam a via gabaérgica induzido o efeito depressor do sistema nervoso central, aumentando a incidência de amnésia, alteração na coordenação motora,

fraqueza muscular, aumento do apetite, entre outras RAM, sendo observados eventos similares no presente estudo. Os pacientes e familiares devem ser informados dos riscos da utilização destes fármacos e que não devem dirigir, operar máquinas e utilizar álcool devido ao sinergismo para a depressão do SNC (Carvalho, et al., 2006). Ressalta-se que os benzodiazepínicos foram utilizados associados ao haloperidol.

Neste trabalho foi observado que as interações podem agravar os sintomas psicóticos, como no caso do haloperidol associado a clorpromazina. Essa associação pode ser notada na maioria dos esquemas terapêuticos analisados. Ambos os medicamentos são antipsicóticos de referência e são considerados igualmente eficazes em doses equivalentes, porém com perfis de efeitos colaterais diferentes. Certas diretrizes não recomendam o uso de clorpromazina para uma tranquilização rápida, sendo que ainda é frequentemente utilizada com essa finalidade. Por isso, orienta-se evitar o uso de clorpromazina para tratar a fase aguda da esquizofrenia, pois existem medicamentos mais bem avaliados (Ahmed, Jones & Adams, 2010).

O prolongamento do intervalo QT (abreviatura de Quart), com riscos aumentados de cardiotoxicidade aparecem em praticamente todas as interações. Diante do resultado de outros estudos, o risco de prolongamento patológico do QT parece baixo durante o tratamento com alguns antipsicóticos. No entanto, foi observado que fatores de risco individuais interagem com os efeitos do QT relacionados à medicação e, por isso, tanto a medicação quanto os fatores do paciente devem ser considerados ao escolher o tratamento antipsicótico (Jensen, et al., 2015).

O uso de antidepressivos tricíclicos também foi notado em associações aos antipsicóticos, sendo classificadas interações do tipo leve. Os antidepressivos são medicamentos comumente utilizados e possuem um alto potencial para inúmeras interações medicamentosas. A recomendação é que se tenha cautela ao combiná-los com outros medicamentos para o SNC (Nieuwstraten, Labiris, & Holbrook, 2006). Uma metanálise comparou o antidepressivo-antipsicótico versus antidepressivo isolado ou antipsicótico em monoterapia, sendo a associação superior à monoterapia no tratamento agudo para depressão psicótica (Farahani & Correll, 2012).

Estudos relatam que a terapia combinada com os benzodiazepínicos e antipsicóticos foram mais eficazes em sedar os pacientes do que em terapias isoladas (Korczak, Kirby & Gunja, 2016). Entretanto, essa associação de fármacos contribui para o surgimento de reações adversas desnecessárias (Gillies, et al., 2013).

A associação dos antipsicóticos (haloperidol) com anticolinérgicos (biperideno) é considerada uma interação de gravidade moderada. Isso porque os antipsicóticos podem causar efeitos motores indesejados, como o chamado parkinsonismo farmacológico e discinesia tardia, considerados sintomas extrapiramidais (SEP). Esses SEP são apontados como causas importantes da não adesão do paciente ao tratamento da esquizofrenia e podem ter relação com a classe de antipsicótico usado, bem como a dose elevada. Portanto, apesar das reações adversas causadas pelos anticolinérgicos, como alucinação, delírios e déficit de memória verbal, deve-se avaliar a necessidade de utilizá-los para tratar os SEP e, assim, evitar o abandono do tratamento (Frederico, et al., 2008)

Diversos fatores podem estar relacionados a adesão ao tratamento farmacológico da esquizofrenia e as diferentes respostas farmacológicas, como reações adversas, nível de escolaridade, condições psicológicas e sociais, além da aceitação e entendimento da doença (Debiasi, 2012).

A equipe multiprofissional de saúde é de suma importância para a identificação precoce de problemas relacionados a adesão ao tratamento, visto que os medicamentos antipsicóticos apresentam efeitos colaterais frequentes e, para benefício do tratamento, tais profissionais podem implementar ações com o objetivo de minimizar os possíveis riscos de abandono do tratamento. Em suma, os pacientes devem ser informados quanto a

possibilidade de ocorrências das reações adversas, bem como reforçar aos pacientes os aspectos positivos referentes aos benefícios da adesão ao tratamento medicamentoso (Cunha, et al., 2020).

Ainda são escassos estudos que avaliem o benefício e o risco da associação de fármacos para o tratamento da esquizofrenia e Franco (2016) tentou validar um método para esta avaliação e predição de risco do tratamento medicamentoso. Utilizando os parâmetros determinados pela autora e com adaptações, percebe-se que a associação de medicamentos representa um risco potencial moderado para o paciente. Neste contexto, torna-se imprescindível o acompanhamento farmacoterapêutico e, quando necessário, ajustes devem ser feitos visando reduzir o risco de não adesão, de RAM e IM e potencializar a resposta farmacológica.

## 5. Conclusão

Os sujeitos inseridos nesta pesquisa utilizam dois ou mais medicamentos, entretanto, a resposta ao tratamento medicamentoso é parcial e, alguns casos, ausentes. Um dos fatores que pode estar interferindo nesta resposta é adesão ao tratamento medicamentoso, pois em muitos casos observou-se baixa adesão. A baixa adesão pode contribuir para concentração plasmática do fármaco na faixa subterapêutica, podendo resultar na ausência da resposta farmacológica. Medidas que visem a promoção da adesão ao tratamento medicamentoso são importantes para estes pacientes.

Outras questões importantes detectadas neste estudo foram que todos os pacientes provavelmente ou possivelmente apresentavam reações adversas medicamentosas e tiveram, pelo menos, 1 interação medicamentosa grave. Estes resultados reafirmam a importância do segmento farmacoterapêutico visando a detecção precoce das reações e a instituições de medidas adequadas, bem como, buscar estratégias que visem a associação de fármacos com interações graves. Diante destes resultados, pode-se sugerir que o tratamento medicamentoso utilizado pelos sujeitos da pesquisa representou um potencial de risco moderando, requerendo um acompanhamento farmacoterapêutico e, se necessário, realizar os ajustes pertinentes.

### Referências

- Abreu, P. B., Bolognesi, G., & Rocha, N. (2000). Prevenção e tratamento de efeitos adversos de antipsicóticos. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 22, S 1, 41. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-4446200000500014>.
- Adams, C., Bergman, H., Irving, C., & Lawrie, S. (2013) Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD003082. doi: 10.1002/14651858.CD003082.pub3
- Ahmed, U., Jones, H., & Adams, C. E. (2010). Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev.*, 4, CD007445. doi: 10.1002/14651858.CD007445.pub2
- Alves, C. R. R., & Silva, M. T. A. (2001). A esquizofrenia e seu tratamento farmacológico. *Estud. psicol.*, 18, 1, 12-22. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-166X2001000100002>.
- Aparecido, G. A., & Silva, D. A. da. (2020). People with schizophrenia: perception about discrimination and stigma. *Research, Society and Development, [S. l.]*, 9, 3, e78932444. doi: 10.33448/rsd-v9i3.2444.
- Ben, A. J., Neumann, C. R., & Mengue, S. S. (2012). Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Rev. Saúde Pública*, 46, 2, 279-289. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012005000013>.
- Brunton, L., Chabner, B., & Knollmann, B. (2011). *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. The McGraw-Hill Companies. 12ed.
- Bujosa, C. M., & Monsalve, M. H. (2007). Caso Clínico La esquizofrenia de início senil o cuando el reto de saber pseudodiagnosticar. *Norte de Salud Mental*, 27, 23-125.
- Cardoso, C. S., Caiaffa, W. T., Bandeira, M., Siqueira, A. L., Abreu, M. N. S., & Fonseca, J. O. P. (2006). Qualidade de vida e dimensão ocupacional na esquizofrenia: uma comparação por sexo. *Cadernos de Saúde Pública*, 22, 6, 1303-1314. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000600019>.

- Carvalho, A. D. L., Costa, M. R. D., & Fagundes, H. (2006). O ano da promoção do uso racional de benzodiazepínicos. *Uso Racional de Psicofármacos*. Coordenação de Programas de Saúde Mental. 1, 1.
- Castro, C. (2015). *Interação medicamentosa: entenda os riscos de se medicar sem orientação*.
- Chaves, A. C. (1994). *Diferenças entre os sexos na evolução da esquizofrenia*. Dissertação. Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Escola Paulista de Medicina. 193f.
- Cohn, T., Prud'Homme, D., Streiner, D., et al. (2004). Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of metabolic syndrome. *Can J Psychiatry*, 49, 753-60. doi: [10.1177/070674370404901106](https://doi.org/10.1177/070674370404901106).
- Cunha, I. R. S. D., Santos, J. S. B. D., Leitão, M. S. D. R., & Silva, J. D. D. S. A. (2020). Esquizofrenia no componente especializado farmacêutico: aspectos clínicos e farmacoepidemiológicos. *Research, society and development*, 9, 8, e642985741. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5741>.
- Debiasi, H. P. (2012). *Fatores que determinam a interrupção do tratamento farmacológico em pacientes esquizofrênicos – revisão bibliográfica*. 37 f. Monografia (Especialização em Saúde Mental) - Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma.
- Elkis, H., Gama, C., Suplicy, H., et al. (2008). Consenso brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Rev Bras Psiquiatr.*, 30, 77-85. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462008000100014>.
- Eranti, S. V., Maccabe, J. H., Bundy, H., & Murray, R. M. (2013). Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43, 1, 155-67. doi: [10.1017/S003329171200089X](https://doi.org/10.1017/S003329171200089X).
- Falkai, P., Força Tarefa da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) para diretrizes para o tratamento biológico da esquizofrenia, et al. (2006). Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia Parte 1: Tratamento agudo. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 33, 1, 7-64. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832006000700003>.
- Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., et al. (2005). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 6, 132-91. doi: [10.1080/15622970510030090](https://doi.org/10.1080/15622970510030090).
- Farahani, A., & Correll, C. U. (2012). Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *J Clin Psychiatry*, 73, 4, 486-496. doi: [10.4088/JCP.11r07324](https://doi.org/10.4088/JCP.11r07324).
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39, 06, 889. doi: [10.1017/S0033291708004558](https://doi.org/10.1017/S0033291708004558).
- Franco, S. S. (2016). *Usuários com esquizofrenia atendidos no centro de apoio psicossocial (caps) e benefícios: riscos do tratamento medicamentoso*. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Pará. 56p.
- Frederico, W. A., Oga, S., Pequeno, M. L. R., & Taniguchi, S. F. (2008). Efeitos extrapiramidais como consequência de tratamento com neuroleptícos. *Einstein*, 6, 1, 51-5.
- Gillies, D., Sampson, S., Beck, A., & Rathbone, J. (2013). Benzodiazepínicos para agressão ou agitação induzida por psicose. *Revisão Sistemática. Cochrane – Versão de Intervenção Publicada*, 4, CD003079.
- Gulinelli, A., Ratto, L. R. C., & Menezes, P. (2005). The social adjustment of people with severe mental illness in São Paulo, Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 27, 4, 309-314. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000400010>.
- Gureje, O., et al. (2002). The Australian National Survey of Psychotic Disorders: profile of psychosocial disability and its risk factors. *Psychological Medicine*, 32, 4, 639-647. doi: [10.1017/s0033291702005627](https://doi.org/10.1017/s0033291702005627).
- Jensen, K. G., Juul, K., Fink-Jensen, A., Correll, C. U., & Pagsberg, A. K. (2015). Corrected QT Changes During Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 54, 1, 25-36. doi: [10.1016/j.jaac.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.002).
- Kopelowicz, A., Liberman, R. P., Ventura, J., Zarate, R., & Mintz, J. (2005). Neurocognitive correlates of recovery from schizophrenia. *Psychological Medicine*, 35, 8, 1165-1173.
- Korczak, V.; Kirby, A.; Gunja, N. (2016). Chemical agents for the sedation of agitated patients in the ED: a systematic review. *Am J Emerg Med*. v.34(12), p. 2426-2431.
- Leitão, C. L., Guimarães, L. R., Lobato, M. I., et al. (2007). Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. *Rev Psiq Clin.*, 34, 184-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832007000800007>.
- Leonardo, B. C., Cunha, D. F., Sakae, T. M., & Remor, K. V. T. (2017). Prevalência de transtornos mentais e utilização de psicofármacos em pacientes atendidos em um ambulatório médico de especialidades. *Arq. Catarin Med.*, 46, 2, 39-52.
- Li, L. W., Ding, D., Wu, B., & Dong, X. (2017). Change of Cognitive Function in U.S. Chinese Older Adults: A Population-Based Study. *The Journals of Gerontology*, A, 72, S1, s5-s10. doi: [10.1093/gerona/glx004](https://doi.org/10.1093/gerona/glx004).

- Mari, J. J., & Leitão, R. J. (2000). A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 22, s.1. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000500006>
- Martins, N. F. F.; Abreu, D. P. G.; Lima, J. P. de; Bandeira, E. de O.; Brum, A. N.; Ilha, S. (2020). Relación entre adhesión a la medicación y alfabetización em salud en personas ancianas. *Research, Society and Development, [S. l.]*, v. 9, n. 3, p. e48932327. doi: 10.33448/rsd-v9i3.2327.
- McClellan, J. M. (2000). Early-onset schizophrenia. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2782-2789.
- Menezes, P. R. (2000). Prognóstico da esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22, 18-20. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000500007>.
- Miasso, A. I., Miamoto, C. S., Mercedes, B. P. D. C. & Vedana, K. G. G. (2015). Adesão, conhecimento e dificuldades relacionados ao tratamento farmacológico entre pessoas com esquizofrenia. *Rev. Eletr. Enf.*, 17, 2, 186-95. doi: <https://doi.org/10.5216/ree.v17i2.27636>.
- Morisky, D. E., Gree, L. W., & Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 24, 1, 67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
- Mota, D. M., Vigo, A., Kuchenbecker, R. de S. (2019). Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad. Saúde Pública*, 35, 8, e00148818.
- Naranjo, C. A., Busto, U., Seliers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., Janecek, E., Domecq, C., & Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology e Therapeutics*, 30, 2, 239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154.
- Nicolino, P. S., Vedana, K. G. G., Miasso, A. I., Cardoso, L., & Galera, S. A. F. (2011). Esquizofrenia: adesão ao tratamento e crenças sobre o transtorno e terapêutica medicamentosa. *Rev. Esc. Enferm.*, 45, 3, 708-15.
- Nieuwstraten, C., Labiris, N. R., & Holbrook, A. (2006). Systematic Overview of Drug Interactions with Antidepressant Medications. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 51, 5, 300-316. doi: 10.1177/070674370605100506.
- Nunes, M. I. D. S. (2019). *Declínio cognitivo e esquizofrenia em adultos idosos: Perfil cognitivo e efeito das variáveis sociodemográficas*. Dissertação (Mestrado). Universidade Lusofona do Porto. Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde. 99 f.
- Nunes, P. L. P., Voltolini, C. B., Silva, E. F. D., & Boleta-Ceranto, D. D. C. F. (2020). Subtipos de esquizofrenia. *Braz. J. Hea. Rev.*, 3, 5, 12196-12199. doi:10.34119/bjhrv3n5-066.
- OMS, Organização Mundial da Saúde. (1998). *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Critérios diagnósticos para pesquisa*. Porto Alegre: Artes Médicas. 82- 3.
- OMS, Organização Mundial da Saúde. (2000). The world health report 2000. *Health System: improving performance*. Genebra.
- Palleria, C., Paolo, A. D., Giofre, C., Caglioti, C., Leuzzi, G., Siniscalchi, A., Sarro, G. D., & Gallelli, L. (2013). Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.*, 18, 7, 601-610.
- Pinto, M. C. B. (2014). Interações medicamentosas relevantes no tratamento de doenças cardiovasculares. Faculdade Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa. 74f.
- Rocha, L. F. de S. (2017). *Fatores associados com não adesão ao tratamento com tamoxifeno em paciente com câncer de mama: um estudo de intervenção da atividade farmacêutica*. Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul. 193f.
- Sampson, S., Mansour, M., Maayan, N., Soares-Weiser, K., & Adams, C. E. (2013). Intermittent drug techniques for schizophrenia. *Cochrane Systematic Review – Intervention*, 7, CD006196. doi: 10.1002/14651858.CD006196.pub2.
- Santos, A. S. (2016). *Custo-efetividade dos medicamentos antipsicóticos utilizados para o tratamento da esquizofrenia no Brasil*. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. 148 p.
- Shimomura, Y., Kikuchi, Y., Suzuki, T., Uchida, H., Mimura, M., & Takeuchi, H. (2020). Antipsychotic treatment in the maintenance phase of schizophrenia: An updated systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophrenia Research*, 215, 8-16.
- Silva, A. M., Santos, C. A. D., Miron, F. M., Miguel, N. P., Furtado, C. D. C., & Bellemo, (2016) A. I. S. Esquizofrenia: uma revisão bibliográfica. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*, 13, 30, 18-25.
- Silva, H. R.; DA Silva, B. B. L.; Silva, T. A. da; et al. (2020). Personalized therapy in oncology, considering pharmacogenetics and current antineoplastics. *Research, Society and Development, [S. l.]*, v. 9, n. 7, p. e631974312. doi: 10.33448/rsd-v9i7.4312.
- Silva, T. F. C. D., Legay, L., Abelha, L., Santos, J. F. C. D., & Lovisi, G. M. (2010). Avaliação do ajustamento social em pacientes portadores de esquizofrenia atendidos em um ambulatório de hospital geral no Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Colet.*, 18, 4, 587-96.
- Silva, T. F. C. D., Lovisi, G. M., Verdolin, L. D., & Cavalcanti, M. T. (2012). Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes do espectro esquizofrênico: uma revisão sistemática da literatura. *J Bras Psiquiatr.*, 61, 4, 242-51.
- Takeuchi, H.; Suzuki, T.; Uchida, H.; Watanabe, K.; Mimura, M. (2012) Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Rev.*, 134, 2-3, 219-25. doi: 10.1016/j.schres.2011.11.021.

Tardy, M., Huhn, M., Kissling, W., Engel, R., & Leucht, S. (2014). Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, 7, CD009268. doi: 10.1002/14651858.CD009268.pub2.

Tengan, S. K., & Maia, A. K. (2004). Psicoses funcionais na infância e adolescência. *J. Pediatr.*, 80, 2, 3-10.

Toalson, P., Ahmed, S., Hardy, T., et al. (2004). The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 6, 152-8. doi: 10.4088/pcc.v06n0402.

Vedana, K. G. G., Cirineu, C. T., Zanetti, A. C. G., & Miasso, A. I. (2013). Agindo em busca de alívio: enfrentamento da esquizofrenia e dos incômodos ocasionados pelo tratamento medicamentoso. *Cienc Cuid Saúde*, 12, 2, 365-374. doi: 10.4025/ciencucuidsaude.v12i2.20342.

Weinberger, D., & Harrison, P. (2011). *Schizophrenia*. Chichester: WileyBlackwell. 3 ed.

Yanos, P. T., et al. (2008). Pathways between internalized stigma and outcomes related to recovery in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatric Services*, 59, 12, 1437-1442. doi: 10.1176/appi.ps.59.12.143.

## **5 PRODUTO TÉCNICO OU TECNOLÓGICO**

### **CUIDADO AO PACIENTE COM ESQUIZOFRENIA**

Liliane Oliveira Cruz

Farmacêutica pelo Centro Universitário do Pará

Discente do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal

do Pará, Belém, PA

Maria Fâni Dolabela

Farmacêutica, Mestre em Farmacologia, Doutora em Ciências Farmacêutica pela

Universidade Federal de Minas Gerais

Professora da Faculdade de Farmácia, UFPa

## Prefácio

Prezado leitor,

Considero oportuno iniciar esta breve apresentação do livro *Cuidado ao paciente com Esquizofrenia*, com a seguinte frase “o pesadelo da esquizofrenia é não saber o que é verdade”, de autoria de Jennifer Connelly. Infelizmente, o indivíduo que convive com a referida doença possui a percepção comprometida sobre si e do que está ao seu redor, mediada por um quadro comportamental complexo e que sinaliza a necessidade de uma atuação interprofissional engajada ao mesmo, haja vista que não se trata de uma doença curável.

No entanto, acreditando-se que a experiência é condição *sine qua nom* para o bom êxito de qualquer atividade, aproveito o ensejo para mencionar a atuação profissional e acadêmica voltada ao cuidado farmacêutico a pacientes com esquizofrenia, de uma das autoras desta obra, a farmacêutica Liliane Oliveira Cruz. Graduada há 11 anos, a mesma vem envidando esforços para a implementação de serviços clínicos providos farmacêuticos (SCF) nos equipamentos de saúde do município de São Miguel do Guamá, no estado do Pará, especialmente, no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) em que atua.

Diante dos obstáculos enfrentados, a mesma não esmoreceu na tentativa de se garantir uma farmacoterapia efetiva e segura, além da melhoria da qualidade de vida de seus pacientes. Sabe-se que este é um grande desafio, pois a assistência à saúde a indivíduos que convivem com doenças complexas, como as que afetam a saúde mental, requer uma imersão de competências, habilidades e atitudes demasiadamente importantes, sobretudo para quem quer exercer o cuidado farmacêutico.

A partir de seu ingresso ao Programa de Pós Graduação em Assistência Farmacêutica (PPGAF) da Universidade Federal do Pará (UFPA), a autora foi adquirindo conhecimentos norteadores para a consolidação de ações voltadas ao paciente que convive com esquizofrenia, dentre os quais, destacam-se seu projeto de pesquisa, como também, o presente livro que vos apresentarei.

Deste modo, considerando o meu papel na elaboração deste prefácio, convido os leitores a reconhecerem a importância desta obra. O primeiro passo é afirmar que os sete (07) capítulos deste livro dimensionam, informativamente, os aspectos clínicos, terapêuticos e humanísticos que envolvem a esquizofrenia e contribuem para a aplicabilidade dos mesmos à prática do cuidado farmacêutico.

O capítulo de apresentação, intitulado “Delimitação do objeto do trabalho” faz uma breve descrição sobre a esquizofrenia e como os problemas relacionados a medicamentos (PRM’s) repercutem sobre a mesma. Trata-se de uma interessante abordagem introdutória ao que este livro se propõe a fazer.

A partir da problematização do itinerário assistencial e terapêutico do indivíduo esquizofrênico e de sua correlação com a inefetividade e insegurança da farmacoterapia prescrita, o segundo capítulo instrumentaliza o profissional de saúde quanto à identificação de problemas relacionados ao acesso de indivíduos que convivem com esquizofrenia aos serviços e tecnologias em saúde, dentre eles, os medicamentos, por intermédio de um protocolo de rastreamento dos mesmos.

Indubitavelmente, para que o rastreamento seja eficiente, o mesmo não deve ser reduzido à farmacoterapia. Deste modo, a autora enfatiza a importância inicial de se identificar se o usuário e/ou familiar e/ou cuidador compreende o fluxo de atendimento assistencial do Sistema Único de Saúde (SUS) voltado à esquizofrenia para que, posteriormente, seja feita a interface correspondente à falha no sucesso terapêutico.

Quanto aos reais ou possíveis problemas relacionados à farmacoterapia antipsicótica que devem ser rastreados, o capítulo 2 destaca os erros de medicação, os quais podem ser evitáveis. Considerando tal evento adverso, a autora desperta o interesse do leitor profissional da área da saúde, especialmente o farmacêutico, em identificar, relatar e analisar as causas envolvidas na ocorrência do erro para que seja fomentada e/ou instituída uma cultura organizacional nos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), voltada à minimização e/ou prevenção do mesmo.

Na minha pessoal opinião, urge-se fazer com que tal prática e cultura façam parte da realidade de todos os equipamentos públicos de saúde, a fim de se garantir uma assistência integral e humanizada, sob a premissa do uso racional de medicamentos (URM), sem dando ao paciente, conforme proposto pelo terceiro desafio global da Organização Mundial de Saúde (OMS). Neste interím, a atuação do profissional farmacêutico é fundamental para a superação de PRM's, seja por intermédio da gestão técnica (ciclo logístico da assistência farmacêutica) e clínica (cuidado farmacêutico) do medicamento.

Considerando tal importância, o capítulo 3 contextualiza as políticas públicas que norteiam a gestão do acesso aos serviços de saúde e medicamentos, sobretudo, as que estão voltadas ao ciclo logístico da assistência farmacêutica. Entender as lógicas que estruturam tais acessos, contribui para a visualização do que é macroscópico e microscópico na dinâmica voltada ao cuidado à saúde mental. A relevância disto reside na possibilidade do profissional farmacêutico fazer a interface dos impactos das políticas governamentais sobre a assistência terapêutica integral, promoção e recuperação da saúde do indivíduo que convive com a esquizofrenia, especialmente, no planejamento de ações em prol do URM.

Os capítulos 4, 5 e 6 se destinam a facilitar a aplicabilidade das informações farmacológicas inerentes ao tratamento antipsicótico no processo do cuidado farmacêutico. Sabe-se que a busca das evidências científicas sobre o perfil de eficácia, efetividade e segurança de um medicamento é tarefa árdua aos profissionais farmacêuticos que atuam diretamente na assistência ao usuário do SUS, motivadas por diversas circunstâncias.

No entanto, o mosaico de conteúdos dispostos nos referidos capítulos torna o processo de leitura inteligível e prazeroso, por intermédio de sua objetiva capacidade em descrever, fundamentar e/ou sintetizar as informações inerentes aos principais problemas relacionados aos medicamentos usados na esquizofrenia, tais como reações adversas, interações medicamentosas, não adesão à farmacoterapia, entre outros. Sobre tais eventos adversos, a autora foi assertiva e perspicaz em produzir quadros e/ou tabelas que facilitassem o encontro do profissional farmacêutico às informações técnico-científicas (disponíveis em importantes bases de dados, tais como o *Micromedex*) que lhes forem necessária para tomada de decisão clínica voltada às intervenções farmacêuticas do plano de cuidado.

Para finalizar este prefácio, coaduno com a perspectiva da autora em sobrepor a importância do olhar holístico e humanizado a um dos principais atores do processo terapêutico ao indivíduo convivente com a esquizofrenia: o cuidador. Tal percepção me trouxe à tona a

reflexão sobre como a família merece devida atenção, seja pela sobrecarga que o estigma da doença pode causar à mesma, seja pelo próprio desafio que é lidar com o paciente esquizofrênico, no ambiente domiciliar, social, entre outros.

Como mencionado pela autora deste livro, os cuidadores são fundamentais para o sucesso do tratamento e os mesmos necessitam de um aporte interprofissional que os orientem quanto ao enfrentamento dos desafios e à convivência com o indivíduo diagnosticado com esquizofrenia.

Deste modo, balizados pela descrição acima, convido todos a se engajarem em ler, entender, mas, sobretudo, refletir sobre como o cuidado farmacêutico pode impactar satisfatoriamente na melhoria da qualidade de vida do esquizofrênico, de sua família e demais pessoas que fazem parte do processo do cuidado domiciliar, como também, do fluxo assistencial já instituído no âmbito do SUS. Tenho certeza que muitas provocações e/ou inquietudes serão externalizadas e estimo que todas venham contribuir na efetividade e eficiência da atuação farmacêutica neste processo.

Boa leitura!  
Jocileide Gomes.

*Dedico aos pacientes psiquiátricos e profissionais de saúde envolvidos na assistência em saúde mental da esquizofrenia.*

## SUMÁRIO

### Prefácio

### Dedicatória

<b>CAPITULO 1: DELIMITAÇÃO DO OBJETO DE TRABALHO</b>	<b>69</b>
Tipos de esquizofrenia	69
Metodologia - Problemas relacionados aos medicamentos (PRM)	72
<b>CAPITULO 2: PROTOCOLO PARA O RASTREAMENTO DOS PRMS</b>	<b>75</b>
<b>CAPITULO 3: A GESTÃO DO ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE E MEDICAMENTOS (PRM1)</b>	<b>87</b>
<b>CAPITULO 4: A RESPOSTA AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO</b>	<b>102</b>
Evidências dos benefícios dos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia e outras classes	105
Pacientes em tratamento medicamentoso com resposta parcial e sem resposta	119
Aliança Terapêutica	122
<b>CAPITULO 5: REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS</b>	<b>132</b>
Estratégias para detecção de RAM	135
Métodos para a avaliação da causalidade	140
O tratamento da esquizofrenia e as RAMs	141
<b>CAPITULO 6: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ESTRATIFICAÇÃO DO BENEFÍCIO: RISCO</b>	<b>157</b>
Interações medicamentosos em pacientes com esquizofrenia	159
Como estabelecer o risco e benefício de um tratamento medicamentoso?	164
<b>CAPITULO 7: QUEM CUIDA DO CUIDADOR?</b>	<b>167</b>
O que pode ser feito pelo familiar/cuidador?	171

## **CAPITULO 1: DELIMITAÇÃO DO OBJETO DE TRABALHO**

A esquizofrenia é caracterizada por distorções do pensamento, da percepção de si mesmo e da realidade externa, além de inadequação e embotamento do afeto (OMS, 1998), sendo reconhecida tal enfermidade como uma das doenças psiquiátricas mais graves e desafiadoras, que ainda há necessidade de mais estudos até hoje. Além disso, é considerada uma síndrome de longa duração, associada a uma série de sinais e sintomas como alucinações, apatia, isolamento social e até suicídio (OMS, 2000; SILVA et al., 2016). No Brasil, a política de saúde mental considera a esquizofrenia como uma das doenças mentais mais graves (LEONARDO et al., 2017).

### **Tipos de esquizofrenia**

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais (DSM-IV, 2002), a esquizofrenia é uma perturbação com duração mínima de 6 meses e inclui no mínimo 1 mês de sintomas da fase ativa, ou seja, podem estar presentes 2 ou mais dos seguintes sintomas: delírio, alucinação, discurso desorganizado, comportamento amplamente desorganizado ou catatônico, sintomas negativos. Por outro lado, para a Classificação Internacional de Doenças (CID-10; 1993), os transtornos psicóticos se agrupam entre esquizofrenia (F20), transtornos esquizotípicos (F21), transtornos delirantes persistentes (F22), transtornos psicóticos agudos e transitórios (F23), transtornos delirantes induzidos (F24), transtornos esquizoafetivos (F25) e outros transtornos psicóticos não orgânicos (F28) e psicose não orgânica não especificada (F29). Há ainda os subtipos da esquizofrenia, sendo definidos pela sintomatologia mais frequente no momento da avaliação, classificados em: paranóide (F20.0), hebefrênica (F20.1), catatônica (F20.2), indiferenciada ou residual (F20.3) e simples (F20.6; SILVEIRA et al., 2011).

Nota-se que a esquizofrenia tende a manifestar-se entre os 15 e os 30 anos de idade, como também pode ocorrer em qualquer idade, em especial quando o indivíduo se encontra numa fase de transição para a sua antecipação social e pessoal (iniciação da atividade laboral, abandono do domicílio dos progenitores, alterações de laços afetivos, etc.). Abrange de igual forma ambos os sexos, apesar dos seus sintomas surgirem mais tardiamente nas mulheres e, curiosamente, pacientes do sexo feminino apresentam uma melhor evolução no tratamento deste transtorno (SANTOS, 2019).

Entende-se que a esquizofrenia compromete diversos aspectos da vida do seu portador, associada a uma importante carga em termos financeiros e sociais, pois sua condição crônica demanda tratamento medicamentoso prolongado e este se dá, principalmente, pela utilização de antipsicóticos (NICOLINO et al., 2011). Contudo, a psicoterapia e socioterapia são fundamentais para o controle da esquizofrenia, pois além de contribuir para o alcance de uma boa qualidade de vida, permitem tratar o paciente em diversas frentes, visto que a terapia medicamentosa pode provocar prejuízos tão intensos quanto os sintomas do transtorno. Por isso, o acompanhamento psicológico associado ao tratamento medicamentoso é fundamental para fornecer condições mínimas de melhora do paciente, além de facilitar a comunicação entre paciente e terapeuta (ALVES; SILVA, 2001).

Alguns artigos demonstraram que pacientes com esquizofrenia, tratados com antipsicóticos, ao se submeterem no tratamento com yoga, a fim de reduzir os sinais e sintomas da doença, demonstraram melhora das habilidades atencionais mais gerais, além de redução dos quadros de depressão e estresse de ansiedade, gerando grande bem-estar. Além disso, pesquisas apontam outros tratamentos não medicamentosos, como a musicoterapia, Medicina Tradicional Chinesa, exercícios orientados para o corpo e psicoterapia. Os estudos sobre essas estratégias complementares para a esquizofrenia podem contribuir para a busca e comprovação de resultados, que possam auxiliar o paciente esquizofrênico no enfrentamento do tratamento e melhorar sua qualidade de vida (CRUZ; ALMEIDA; DOLABELA, 2020).

O tratamento medicamentoso da esquizofrenia representa um grande desafio para o paciente. Diariamente, o paciente precisa utilizar medicamentos e o sucesso terapêutico depende da adesão, que pode ser definida como o grau de concordância entre as orientações recebidas em relação ao uso do medicamento e o comportamento do usuário (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

O principal tratamento da doença é feito à base de medicamentos antipsicóticos (BARRETO; ELKIS, 2007). São classificados em típicos (fenotiazinas e primeira geração ou tradicionais) e atípicos (ou de segunda geração). Os fármacos que pertencem a classe dos típicos (1ª geração) são Clorpromazina, Flufenazina, Perfenazina, Tioridazina, Mesoridazina, Haloperidol, Pimozide, Tioxene, Loxapina e Molinfona. Enquanto que a Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona e Aripiprazol pertencem a classe dos atípicos (2ª geração; FALKAI et al., 2006; PARKER, 2013).

Na prática clínica, os antipsicóticos são utilizados de forma associada a outros fármacos e, assim, a combinação de antipsicóticos parece contribuir para a melhora dos sintomas. Por exemplo, os sintomas negativos melhoraram com o tratamento em combinação, mas algumas

associações podem favorecer o efeito colateral (GALLING et al., 2017). Neste sentido, a terapia medicamentosa pode envolver a utilização de diferentes classes de fármacos, sendo a adesão ao tratamento um fator importante para o sucesso. Entretanto, vários fatores contribuem para a não adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, dentre estes, destacam-se: à doença em si, características do paciente, os diversos medicamentos utilizados, falta de apoio social, persistência de sintomas psicóticos entre as crises, reinternações, polimedicação, uso de drogas lícitas e ilícitas e presença de reações adversas medicamentosas (RAMs; NICOLINO et al., 2011; SILVA et al., 2012; TAVARES et al., 2013).

Sem dúvidas, existe uma estreita correlação entre as reações adversas medicamentosas e a descontinuação ou baixa adesão ao tratamento medicamentos dos pacientes com esquizofrenia (ABREU et al., 2000). Outrossim, o comportamento de adesão ao tratamento ocorre quando o paciente prioriza obter alívio dos sintomas da esquizofrenia, mesmo que para isso sofra com possíveis incômodos ocasionados pelo medicamento. Assim, tais incômodos podem intensificar o desejo de interromper a farmacoterapia, isso porque ao experimentar os efeitos colaterais dos antipsicóticos, o paciente acredita que o medicamento é ineficaz, desnecessário e/ou deseja conhecer e testar a si próprio sem o medicamento. Com isso, a falta de adesão ao tratamento farmacológico pode acarretar a exacerbação de sintomas, pior prognóstico, reinternações, altos custos, ajustes desnecessários na prescrição, inclusão de medicamentos adicionais e refratariedade farmacológica (VEDANA et al., 2013; MIASSO et al., 2015).

A complexidade do esquema terapêutico para tratar a esquizofrenia, que em geral envolve o uso de vários medicamentos, contribui para preocupantes reações adversas e interações medicamentosas (IM) indesejadas. Nem sempre a interação medicamentosa é ruim, entretanto deve-se avaliar com cautela as interações, pois as consequências das interações indesejadas podem variar de leves dores pelo corpo até o desfecho fatal (CASTRO, 2015).

Apesar de todos os problemas relacionados ao tratamento medicamentoso que o paciente com esquizofrenia enfrenta, a participação do farmacêutico ainda é bastante tímida. A detecção precoce das RAMs, das Interações Medicamentosas e da falta de adesão podem contribuir para melhorias no tratamento. Entretanto, ainda não se tinha um protocolo de cuidado para estes pacientes. O objetivo deste trabalho foi desenvolver um protocolo para a equipe multidisciplinar do Centro de Atenção Psicossocial, que vise a detecção e resolutividade dos problemas relacionados aos medicamentos, além de auxiliar os profissionais da saúde mental nas tomadas de decisões.

## **Metodologia**

### **Problemas relacionados aos medicamentos (PRM)**

Para a construção do Protocolo de cuidado considerou-se, inicialmente, os PRM, sendo adotado o Consenso de Granada (COMITÊ DE CONSENSO, 2002), com adaptações pelas autoras:

#### **Necessidade**

**PRM 1:** O paciente sofre um problema de saúde em consequência de não receber um medicamento de que necessita, devido a falta de acesso a este.

**PRM 2:** O paciente sofre um problema de saúde em consequência de receber um medicamento de que não necessita, isto é, teve acesso a um medicamento e fez seu uso, entretanto, esta indicação não consta em PCDT e outros documentos normativos.

#### **Ausência de resposta**

**PRM 3:** O paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma falta de resposta ao tratamento, devido a não adesão ao tratamento, interações farmacocinéticas que favoreceram a redução dos níveis plasmáticos e limitações de acesso aos medicamentos

#### **Segurança do paciente**

**PRM 4:** O paciente sofre um problema de saúde em consequência do uso de medicamento, como por exemplo, as reações adversas aos medicamentos, tóxicas e interações medicamentosas contraindicadas e graves, que podem ocasionar severos danos à saúde.

Além disso, foi considerado se as ocorrências dos PRMs podiam ser evitadas, que podem ou não causar dano ao paciente, sendo incluídas nesta classe os erros de medicação (EM). Ainda, tem-se os PRM não evitáveis, que podem causar dano ao paciente, como as RAMs (CINFARMA, 2015).

Os PRMs contribuem para o aumento morbidade, mortalidade, aumentam os custos nos cuidados da saúde (CINFARMA, 2015). Todo o protocolo de cuidado foi construído visando a detecção precoce dos problemas e auxiliar para a tomada de decisão qualificada.

Após a detecção do PRMs e classificação deste, serão estabelecidas estratégias de trabalhos que visem o aprofundamento da investigação. Além disso, será estabelecida uma escala para a análise do benefício: risco do tratamento e por fim, sugestões de estratégias de intervenção visando a resolutividade do PRMs.

## REFERÊNCIAS

ABREU, P. B.; BOLOGNESI, G.; ROCHA, N. Prevenção e tratamento de efeitos adversos de antipsicóticos. **Rev Bras Psiquiatr.** v.22(Supl I), p.41, 2000.

ALVES, C. R. R.; SILVA, M. T. A. A esquizofrenia e seu tratamento farmacológico. **Estud. psicol.** v.18, nº 1, p. 12-22, 2001.

BARRETO, E. M. D. P.; ELKIS, H. Evidências de eficácia da terapia cognitiva comportamental na esquizofrenia. **Rev. Psiq. Clín.** v.34 (supl2), p.204-207, 2007.

CASTRO, C. **Interação medicamentosa: entenda os riscos de se medicar sem orientação.** 2015. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/interacao-medicamentosa-entenda-os-riscos-de-se-medicar-sem-orientacao#:~:text=Embora%20nem%20toda%20intera%C3%A7%C3%A3o%20medicamentosa,%20no%20extremo%20ser%20fatal.>>.

CINFARMA - Centro de Informação Farmacêutica do Departamento de Farmacovigilância, DNME/MINSA. **Quais os principais problemas relacionados com os medicamentos?** Ano 0, nº 6. Disponível em: <<https://www.ordemfarmaceuticosangola.org/PDF/Folha%20Farmacoterapeutica%20n6-7.pdf>>.

COMITÊ DE CONSENSO. Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. **Ars Pharm.** v. 43, n.3-4, p.175-184, 2002.

CRUZ, L. O.; ALMEIDA, M. K. C.; DOLABELA, M. F. Contribuições de terapias complementares e outras estratégias para o tratamento da esquizofrenia: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development.** v.9, nº11, 2020.

FALKAI, P. and Força Tarefa da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) PARA DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO BIOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA et al. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia Parte 1: Tratamento agudo. **Revista de Psiquiatria Clínica.** v.33, nº 1, p. 7-64, 2006.

GALLING, B. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. **World Psychiatry.** v.16, p. 77-89, 2017.

LEONARDO, B. C.; CUNHA, D. F.; SAKAE, T. M.; REMOR, K. V. T. Prevalência de transtornos mentais e utilização de psicofármacos em pacientes atendidos em um ambulatório médico de especialidades. **Arq. Catarin Med.** v.46(2), p. 39-52, 2017.

MIASSO, A. I.; MIAMOTO, C. S.; MERCEDES, B. P. D. C.; VEDANA, K. G. G. Adesão, conhecimento e dificuldades relacionados ao tratamento farmacológico entre pessoas com esquizofrenia. **Rev. Eletr. Enf.** v.17(2), p. 186-95, 2015.

NICOLINO, P. S.; VEDANA, K. G. G.; MIASSO, A. I.; CARDOSO, L.; GALERA, S. A. F. Esquizofrenia: adesão ao tratamento e crenças sobre o transtorno e terapêutica medicamentosa. **Rev. Esc. Enferm.** v.45(3), p. 708-15, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Critérios diagnósticos para pesquisa**. Porto Alegre: Artes Médicas. p. 82- 3, 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The world health report 2000: Health System: improving performance**. Genebra: OMS, 2000.

PARKER, C. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Progress in Neurology and Psychiatry**. v.27, p. 1-11, 2013.

SANTOS, M. D. C. D. **Adesão terapêutica em psicofármacos: contributo para a validação de uma medida de adesão**. Dissertação (Mestrado). Universidade de Coimbra. Faculdade de Economia. Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde. Coimbra, 2019. 137 f.

SILVA, A. M.; SANTOS, C. A. D.; MIRON, F. M.; MIGUEL, N. P.; FURTADO, C. D. C.; BELLEMO, A. I. S. Esquizofrenia: uma revisão bibliográfica. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. v.13, nº 30, p. 18-25, 2016.

SILVA, T. F. C. D.; LOVISI, G. M.; VERDOLIN, L. D.; CAVALCANTI, M. T. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes do espectro esquizofrênico: uma revisão sistemática da literatura. **J Bras Psiquiatr**. v.61(4), p. 242-51, 2012.

SILVEIRA, M. S.; VARGAS, M. M.; REIS, F. P.; SILVA, P. D. Caracterização dos usuários com esquizofrenia e outros transtornos psicóticos dos Centros de Atenção Psicossocial. **Cad. Saúde Colet**. v.19(1), p. 27-32, 2011.

TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; THUMÉ, E.; FACCHINI, L. A.; FRANÇA, G. V. A.; MENGUE, S. S. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso em idosos. **Rev Saude Publica**. v.47(6), p. 1-9, 2013.

VEDANA, K. G. G.; CIRINEU, C. T.; ZANETTI, A. C. G.; MIASSO, A. I. Agindo em busca de alívio: enfrentamento da esquizofrenia e dos incômodos ocasionados pelo tratamento medicamentoso. **Cienc Cuid Saude**. v.12(2), p. 365-374, 2013.

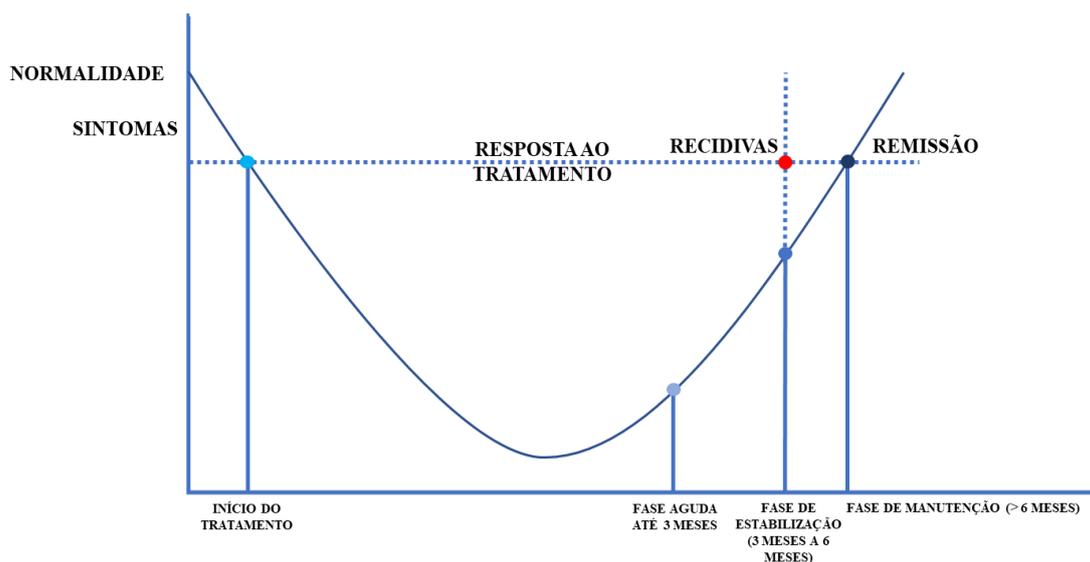
WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva: World Health Organization: 2003.

## **CAPITULO 2: PROTOCOLO PARA O RASTREAMENTO DOS PRMS**

Após o diagnóstico e início do tratamento, o paciente com esquizofrenia e seus familiares estão expostos a vários desafios, sendo o primeiro o acesso aos serviços de saúde. Grande parte da população brasileira não dispõe de recursos para manutenção de planos de saúde ou consultas particulares, sendo sua única alternativa o Sistema Único de Saúde (SUS). Estima-se que 7 em cada 10 brasileiros utilizam o SUS, isto é, mais 150 milhões de pessoas dependem exclusivamente do SUS.

Desta forma, a demanda para os serviços de saúde é elevada, porém o SUS ainda possui recursos financeiros limitados, limitando a contratação dos profissionais, a aquisição de medicamentos e equipamentos, entre outros problemas. Este subfinanciamento impacta diretamente no seu usuário, pois o número reduzido de médicos leva as dificuldades no acesso as consultas, dificuldades no acesso aos exames, internação e aos medicamentos.

Todas estas questões comprometem o sucesso terapêutico, impactando na qualidade de vida do paciente e de seu familiar. Sabe-se que o tratamento medicamentoso da esquizofrenia é composto por 3 fases: aguda que dura semanas até 3 meses; de estabilização com duração de 3 a 6 meses; manutenção que é após 6 meses e pode durar anos. Cada fase possui as metas específicas, sendo que na fase aguda o objetivo é prevenir dano, controlar o comportamento alterado do paciente, reduzir a intensidade da psicose e dos sintomas associados, como a agitação, agressividade, sintomas negativos e positivos. Durante a estabilização deve-se reduzir o estresse sobre o paciente e dar suporte para que não ocorra recidiva, nesta fase deve-se trabalhar a reinserção do paciente na sociedade e a remissão da doença. Na fase de manutenção deve-se assegurar a remissão da doença, prevenindo a recidivas e a trabalhar estratégias que visem a qualidade de vida do paciente (Figura 1; FALKAI et al., 2006). O acesso de forma descontinuada dos medicamentos e serviços podem favorecer a recidiva ou o não progresso para a remissão.



**Figura 1:** Fases do tratamento medicamentoso da esquizofrenia

Apesar de todos desafios que o usuário e seus familiares precisam enfrentar para que consiga realizar o tratamento, muitas vezes, ele não relata ao profissional e não se faz o diagnóstico do problema. Logo, ter um protocolo de rastreamento dos Problemas enfrentados pelo usuário e dos PRMs é extremamente importante.

De acordo com TONIN (2015):

“os passos para o manejo clínico da esquizofrenia: 1. Estabelecer e manter a aliança terapêutica; 2. Monitorar, acompanhar e avaliar sintomas de recaída do paciente; 3. Promover educação sobre a esquizofrenia e seu tratamento; 4. Determinar a necessidade de medicação e de intervenções psicossociais, e elaborar um plano de tratamento; 5. Reforçar a adesão ao plano de tratamento; 6. Incentivar a compreensão e a adaptação psicossocial, e buscar uma adaptação social compatível para cada caso; 7. Ajudar a reconhecer precocemente as recaídas, promover as mudanças no tratamento e identificar fatores que precipitam ou perpetuam os surtos; 8. Concentrar esforços para aliviar o estresse familiar e melhorar o funcionamento familiar; 9. Facilitar o acesso do paciente aos diversos serviços e coordenar os recursos destinados à saúde mental.”

Estas etapas estabelecidas por Tonin (2015), contribuiu para a construção dos protocolos. No protocolo de rastreamento é necessário avaliar a qualidade do acesso do usuário aos serviços de saúde, registrar o não acesso e informar as autoridades envolvidas para que possam estudar a possibilidade de oferta do serviço. Outro problema que deve ser detectado é se o usuário consegue compreender o funcionamento básico de SUS e o quanto isso dificulta o acesso aos serviços. Além do acesso aos serviços, é importante compreender a relação estabelecida entre o usuário/familiar e os profissionais da equipe sendo importante a construção de aliança terapêutica.

Outra questão importante é o acesso aos medicamentos de forma gratuita e continuada para que o paciente não precise suspender o uso devido a falta do produto. Vários fatores podem contribuir para a falta de medicamentos nos serviços de saúde, sendo importante registrar todos os casos em que não houver a dispensação. Também, se deve avaliar qual a etapa do ciclo logístico da Assistência farmacêutica está fragilizada e o que pode ser feito para minimizar o risco de desabastecimento.

Quando se fala em sucesso terapêutico é quando ocorre a estabilização da doença e o paciente irá realizar apenas o tratamento de manutenção da doença. Entretanto, mesmo quando tal tratamento está disponível de forma gratuita e continuada, alguns pacientes ainda apresentam queixas persistentes. Compreender os fatores que contribuem para a persistência da queixa é muito importante. A falha na interação entre os serviços de saúde e usuário é uma causa importante de fracasso terapêutico; outras causas estão relacionadas ao paciente não se sentir compreendido pelos profissionais ou possui informações insuficientes para realizar o tratamento de forma correta; e da falha atribuída ao próprio paciente (FARUP et al., 2011). Em síntese o insucesso terapêutico é complexo e precisa ser identificado a causa e tomadas as medidas necessárias para minimiza-las. Sempre que houver insucesso terapêutico recomenda-se a investigação utilizando o instrumento presente.

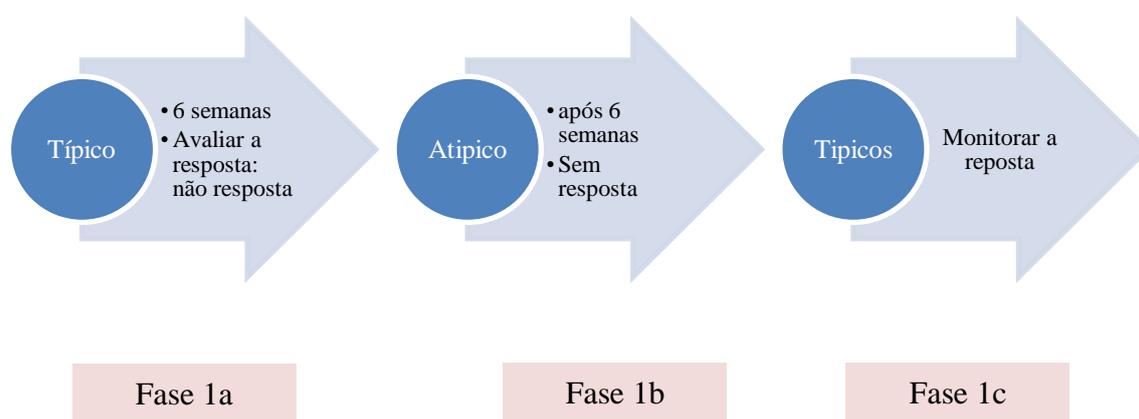
Vários fatores contribuem para a não adesão ao tratamento medicamentos, tais como as características do paciente, à doença em si, aos medicamentos utilizados e à interação entre o paciente e os serviços de saúde, entre outros (TAVARES et al., 2013). Uma barreira importante é o tratamento de doenças que necessitam a associação de diferentes medicamentos (COLEMAN et al., 2012), em especial, quando o paciente não tem ajuda de familiar para a administração dos medicamentos (ARRUDA et al., 2015).

Além da polifarmácia, outros fatores podem contribuir para a não adesão ao tratamento medicamentoso, como: doenças crônicas, que podem contribuir para a não adesão; a falta de sintomas clínicos explícitos também pode favorecer a não adesão (TAVARES et al., 2016); estilo de vida do paciente; organização dos serviços de saúde e o não estabelecimento de confiança entre paciente e a equipe de saúde. Conhecer os possíveis fatores associados à não adesão medicamentosa entre os pacientes com esquizofrenia pode contribuir para a elaboração de estratégias que visem aumento da adesão ao tratamento medicamentoso (ARRUDA et al., 2015).

De acordo com a Associação Psiquiátrica Americana, entre outras diretrizes, o tratamento da esquizofrenia é realizado em duas fases distintas: na fase 1, o paciente recebe um tratamento inicial, preferencialmente com antipsicóticos atípicos, em regime de monoterapia,

por um período de até seis semanas (fase 1a). Caso obtenha resposta adequada, o respectivo antipsicótico administrado deve ser mantido como medicação de manutenção. Caso não responda a este primeiro tratamento, o paciente deve ser tratado com um segundo antipsicótico, também de preferência atípico, em doses adequadas e em monoterapia, por um período mínimo de seis semanas (fase 1b). Novamente, caso esta alternativa tenha gerado resposta, o paciente deve prosseguir com o respectivo antipsicótico. Caso isto não ocorra, os antipsicóticos típicos são utilizados como uma terceira tentativa (fase 1c; FLEISCHHACKER, 2002).

Os antipsicóticos típicos acarretam reações adversas (RAM) importantes em muitos pacientes, como SEP e queixas subjetivas de disforia, o que compromete a tolerabilidade e a aderência ao tratamento. Por este motivo, tais fatos estimularam o desenvolvimento de antipsicóticos atípicos, cuja principal vantagem é baixo risco de SEP, especialmente discinesia tardia. Outrossim, os antipsicóticos atípicos demonstraram maior eficácia no tratamento dos sintomas negativos, dos distúrbios cognitivos e dos sintomas depressivos (MÖLLER, 2000a e 2000b). O diagnóstico precoce das RAM e seu manejo é muito importante e pode contribuir para a adesão do paciente ao tratamento.



**Figura 2:** Tratamento inicial da esquizofrenia com antipsicótico

Uma grande limitação do tratamento da esquizofrenia ainda é a falta de método simples, rápido e barato que permita dosar a concentração plasmática do fármaco no plasma do paciente que não se obteve a resposta terapêutica. Muitas vezes, o insucesso terapêutico pode estar relacionado a concentração plasmática na faixa subterapêutica e um simples ajuste na dose poderia resolver o problema, não sendo necessário a troca do fármaco.

Apesar de ser recomendado a monoterapia e, sempre que possível, manter a monoterapia, na prática clínica é comum a associação de fármacos para o tratamento da esquizofrenia. Quanto a eficácia dos antipsicóticos típicos na redução de sintomas positivos e na prevenção de recidivas, seus efeitos são inquestionáveis. Todavia, esses medicamentos possuem alcance limitado sobre os sintomas negativos e a disfunção cognitiva, contribuindo para a baixa qualidade de vida e os déficits funcionais (MÖLLER, 2000a e 2000b).

Durante o tratamento com o antipsicótico, paciente pode apresentar alterações motoras que levam a prescrição do biperideno. Também o paciente com diagnóstico de esquizofrenia pode se mostrar extremamente agitado e agressivo e adiciona ao tratamento um benzodiazepínico. E de acordo com as necessidades clínicas do paciente, o médico se vê obrigado a fazer novas inclusões de medicamentos. Esta associação de fármacos expõe ao paciente ao risco de interações medicamentosas, algumas vezes, a associação dos fármacos é contraindicada ou podem gerar graves danos não justificando a associação.

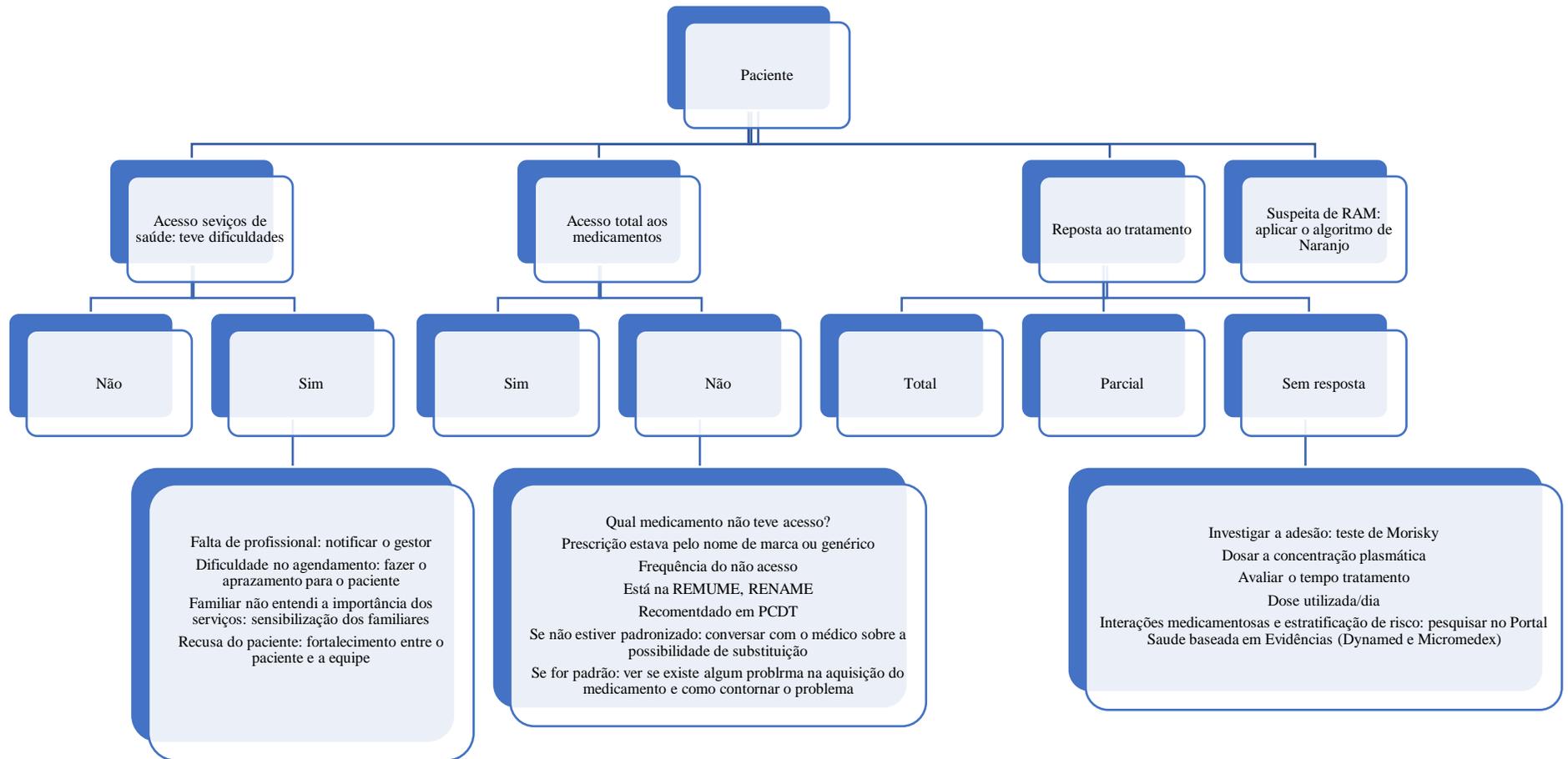
Os programas que permitem a análise detalhada das interações medicamentosas, bem como sua estratificação de risco, em geral, estão na língua inglesa. Muitos profissionais não dominam este idioma, isso dificulta uma análise mais detalhada das possíveis interações e seu potencial risco. Visando minimizar o risco da interação medicamentosa, caso o serviço seja informatizado, pode-se adotar alertas no sistema de registro eletrônico. Também o hábito de análise das prescrições dos fármacos, antes da admissão hospitalar, e de reconciliação, anterior à alta devem ser fortalecidos.

No caso específico da esquizofrenia, até 30% dos pacientes podem ser refratários (ER) ao tratamento, ou estratégias de tratamento inadequadas em relação à dose ou à duração do tratamento (MELTZER; KOSTACOGLU, 2001). A principal característica dos pacientes refratários ao tratamento é a persistência de sintomas positivos moderados a graves (PEUSKENS, 1999), presença de sintomas negativos, alterações cognitivas e incapacidade de retornar ao melhor nível de funcionamento pré-mórbido (MELTZER; KOSTACOGLU, 2001).

O critério de Kane e Meltzer é mais amplamente utilizado para a definição de ER, sendo este tridimensional: histórico de falta total ou parcial de resposta a tratamentos anteriores usando dois antipsicóticos em doses e períodos adequados; o paciente apresentar um certo nível de gravidade psicopatológica; e *Confirmatório*, i.e., após o tratamento com um ou mais medicamentos antipsicóticos, o paciente deve apresentar melhora mínima na sintomatologia em comparação aos níveis de psicopatologia prévios ao tratamento (KANE et al., 1988; ELKIS; MELTZER, 2007).

No caso ER, o tratamento medicamentoso deve ser feito com antipsicótico atípico clozapina (WARNEZ; ALESSI-SEVERINI, 2014), cujo benefício pode ser resposta satisfatória, porém não é isenta de efeitos adversos (agranulocitose, sonolência/sedação, tontura, taquicardia, constipação, dentre outros) e, principalmente, efeitos metabólicos (ganho de peso, aumento da adiposidade central, dislipidemia, intolerância à glicose e resistência à insulina; RUMMEL-KLUGE et al., 2010; BOYER et al., 2013; WARNEZ; ALESSI-SEVERINI, 2014).

Conforme já relatado anteriormente, são vários os obstáculos a serem se obter o sucesso terapêutico, a presença do farmacêutico na equipe multiprofissional é essencial para a superação dos problemas relacionados ao tratamento. O farmacêutico deve assumir uma atitude de cuidador, para identificar barreiras na adesão e ajudar pacientes com esquizofrenia a superá-las (ANGONESI; RENNO, 2011; CUNHA et al., 2020), sendo que este profissional deve atuar na desde a fase do acolhimento dos pacientes com esquizofrenia, estabelecendo um plano de cuidado. E a cada nova consulta, o farmacêutico deve rastrear se existe algum problema, podendo utilizar o fluxograma abaixo neste processo de rastreamento (Figura 3) e estabelecer as medidas que visem a superação da questão que serão propostas nos capítulos a seguir.



**Figura 3:** Fluxograma para o rastreamento dos problemas de acesso aos serviços de saúde e medicamentos e PRMs

Mesmo contando com a ampla experiência da equipe multiprofissional, ainda podem ocorrer eventos adversos relacionados a medicamentos, que podem ocasionar importantes agravos à saúde dos pacientes, com relevantes repercussões econômicas e sociais (OTERO; DOMÍNGUES, 2000). Dentre os eventos, têm-se os erros de medicação que podem assumir dimensões clinicamente significativas e custos relevantes ao sistema de saúde (ANACLETO et al., 2010).

As primeiras estratégias para a prevenção do erro de medicação é o reconhecimento que os homens são falíveis e, que por mais bem estruturado que seja o serviço de saúde, haverá uma certa taxa erro e que estes são consequências e não causas. Ao acontecer o erro, é importante conhecer as causas em sua plenitude e traçar estratégias de prevenção do erro (COOK; WOODS; MILLER, 1998).

No entanto, quando se detecta um erro na área da saúde a medida ainda mais adotada é da punição do responsável pelo erro, isto visa dá uma resposta a sociedade. Este tipo de atitude é um grande obstáculo, pois não permite conhecer em sua plenitude o problema e nem traçar estratégias de prevenção. Para reduzir os erros de medicação e melhorar a segurança do sistema é importante que a instituição estabeleça um compromisso com a cultura da segurança, incentivando que os funcionários notifiquem os erros sem medo de serem punidos (ANACLETO et al., 2010).

Estudos de erros de medicação são mais frequentes em ambientes hospitalares, não sendo comum para pacientes em atendimento ambulatorial. Revisitando o trabalho de Otero e Domingues (2000), durante a consulta farmacêutica algumas questões podem ser investigadas e estabelecidas estratégias para a correção do erro (TABELA 1).

**Tabela 1:** Investigando os erros de medicação

Questões investigadas	Sim	Não
<b>Qualidade da prescrição</b>		
Medicamento prescrito é apropriado para o quadro clínico		
Não existe nenhuma condição clínica que contraindique o uso do medicamento		
O paciente já utilizou fármaco da mesma classe e teve RAM ou outro problema		
O medicamento dispensado é o mesmo do prescrito		
<b>Omissões</b>		
Na prescrição, faltam de medicamentos para o tratamento		
Não foram dispensados todos os medicamentos		
O paciente não utilizou todos os medicamentos prescritos		
<b>Erro na dose</b>		
A dose está superior, inferior ou houve doses extras		
O paciente abriu a capsula, partiu o comprimido ou não utilizou a unidade de medida corretamente		
<b>Administração do medicamento</b>		
O paciente utiliza em jejum ou com alimento, seguindo todas as orientações recebidas		
O paciente utiliza na frequência recomendada (ex. 6 em 6h), seguindo rigorosamente o horário estabelecido no plano de cuidado		
O paciente omite doses, pois as vezes, esquece de utilizar os medicamentos		
<b>Adesão ao tratamento</b>		
O paciente sabe relatar corretamente o uso do medicamento (caso negativo: aplicar Morisky)		
<b>Monitorização</b>		
O paciente comparece regularmente as consultas permitindo seu monitoramento		
O tratamento adotado está produzindo a resposta desejada		
O tratamento adotado está produzindo RAMs (caso de suspeita, utilizar o algoritmo de Naranjo)		
<b>Armazenamento domiciliar do medicamento</b>		
O paciente armazena corretamente o medicamento		
Local:		

Diagnóstico do erro: \_\_\_\_\_

Proposta de intervenção: \_\_\_\_\_

Estabelecimento da data de verificação se houve correção do erro: \_\_\_\_\_

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda que os serviços de saúde possuam sistemas de prevenção de Erros de Medicação, cujo os objetivos são:

“Promover a busca e identificação dos erros humanos e institucionais e promover a prevenção dos acidentes nos cuidados à saúde; Estimular a incorporação de novos conhecimentos sobre origem das ameaças à segurança dos pacientes; Aumentar a conscientização e criar a comunicação e o diálogo para aprimorar a segurança dos pacientes; e Desenvolver abordagens em informação, relacionamento colaborativo e educacional que promova a segurança do paciente” (Anvisa, 2010).

Visando alcançar os objetivos, é importante identificar, relatar e analisar as causas envolvidas no erro, aumentando a compreensão da equipe em relação ao problema, contribuindo para a mudança no serviço que visem a prevenção dos erros previsíveis. Sempre deve ser avaliado a efetividade das técnicas projetadas para prevenir erros e aumentar a segurança (ANVISA, 2010).

Sendo assim, os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) são essenciais para as novas práticas em saúde mental, desenvolvendo estratégias para a reversão do modelo hospitalar. Neste contexto, a proposta do CAPS em promover a integralidade da atenção e a humanização da assistência em saúde, corrobora para o sucesso do projeto terapêutico dos pacientes, sendo fundamental a participação de profissionais farmacêuticos na detecção de fatores relacionados ao processo de utilização dos medicamentos (ZANELLA et al., 2015).

Desta forma, orientar o paciente quanto ao uso dos medicamentos psicotrópicos e, também, enfatizar o cumprimento da farmacoterapia, informar sobre as interações medicamentosas e de alimentos, reconhecimento de reações adversas potenciais, são ações essenciais para identificar, corrigir ou reduzir possíveis riscos associados à farmacoterapia (ZANELLA et al., 2015).

Portanto, é notório que tais estratégias são capazes de contribuir na prevenção, detecção e redução dos PRMs que possam comprometer o tratamento em geral e, conseqüentemente, auxiliar os pacientes quanto ao enfrentamento das dificuldades dos tratamentos bem como propiciar melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

FARUP, P. G.; BLIX, I.; FORRE, S.; JOHNSEN, G.; LANGE, O.; JOHANNESSEN, R.; PETERSEN, H. What causes treatment failure - the patient, primary care, secondary care or inadequate interaction in the health services? **BMC Health Services Research**. v.11, p.111, 2011.

OTERO M. J.; DOMÍNGUES, A.G. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. **Farm. Hosp.** v.24, n°4, p.258-266, 2000.

ANACLETO, T. A.; ROSA, M. B.; NEIVA, H. M.; MARTINS, M. A. P. ERROS DE MEDICAÇÃO. **Rev. Pharmacia Brasileira**. n°74, p.1-24, Janeiro/Fevereiro 2010.

COOK, R. I.; WOODS, D. D.; MILLER, C. A tale of two stories: contrasting views on patient safety. Chicago: **National Patient Safety Foundation**, 1998.

ZANELLA, C. G.; AGUIAR, P. M.; STORPIRTIS, S. Atuação do farmacêutico na dispensação de medicamentos em Centros de Atenção Psicossocial Adulto no município de São Paulo, SP, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.20, n°2, p. 325-332, 2015.

FALKAI, P. and Força Tarefa da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) PARA DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO BIOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA et al. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia Parte 1: Tratamento agudo. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.33, n° 1, p. 7-64, 2006.

TONIN, F. S. **Revisão sistemática com meta-análise da eficácia e segurança de novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia.** Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 197p. 2015.

TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; THUMÉ, E.; FACCHINI, L. A.; FRANÇA, G. V. A.; MENGUE, S. S. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso em idosos. **Rev Saúde Pública.** v.47(6), p. 1-9, 2013.

TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; MENGUE, S. S.; ARRAIS, P. S. D.; LUIZA, V. L.; OLIVEIRA, M. A.; RAMOS, L. R.; FARIAS, M. R.; PIZZOL, T. D. S. D. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. **Rev Saúde Pública.** v.50 (supl 2), p. 1s-11s, 2016.

PEUSKENS, J. The evolving definition of treatment resistance. **J Clin Psychiatry.** v.60 (Suppl 12), p. 4-8, 1999.

RUMMEL-KLUGE, C.; KOMOSSA, K.; SCHWARZ, S.; HUNGER, H.; SCHMID, F.; LOBOS, C. A.; KISSLING, W.; DAVIS, J. M.; LEUCHT, S. Head to head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta- analysis. **Schizophr. Res.** v.123, nº 2/3, p. 225-233, 2010.

WARNEZ, S.; ALESSI-SEVERINI, S. Clozapine: a review of clinic practice guidelines and prescribing trends. **BMC Psychiatry.** v.14, nº 102, p. 2-5, 2014.

MÖLLER, H. J. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: Methodological issues and clinical consequences. **World J Biol Psychiatry.** v.1, p. 75-91, 2000a.

MÖLLER, H. J. State of the art of drug treatment of schizophrenia and the future position of the novel/atypical antipsychotics. **World J Biol Psychiatry.** v.1, p. 204-214, 2000b.

MELTZER, H.; KOSTACOGLU, A. Treatment-resistant schizophrenia. In: LIEBERMAN, J.; MURRAY, R. editors. **Comprehensive care of schizophrenia: a textbook of clinical management.** London: Martin Dunitz. p.181-203, 2001.

KANE, J.; HONIGFELD, G.; SINGER, J.; MELTZER, H. Y. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. **Arch Gen Psychiatry.** v.45(9), p. 789-96, 1988.

FLEISCHHACKER, W. W. Second generation antipsychotics. **Psychopharmacology.** v. 162, p. 90-91, 2002.

ELKIS, H.; MELTZER, H. Y. Esquizofrenia refratária. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v.29, supl.2, p. S41-S47, Oct, 2007.

CUNHA, I. R. S. D.; SANTOS, J. S. B. D.; LEITÃO, J. M. S. D. R.; SILVA, J. D. D. S. A Esquizofrenia no Componente Especializado Farmacêutico: Aspectos clínicos e Farmacoepidemiológicos. **Research, Society and Development.** v.9, nº 8, e642985741, 2020.

COLEMAN, C. I.; LIMONE, B.; SOBIERAJ, D. M.; LEE, S.; ROBERTS, M. S.; KAUR, R. et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. **J Manag Care Pharm.** v.18(7), p. 527-39, 2012.

ARRUDA, D. C. J. D.; ETO, F. N.; VELTEN, A. P. C.; MORELATO, R. L.; OLIVEIRA, E. R. A. D. Fatores associados a não adesão medicamentosa entre idosos de um ambulatório filantrópico do Espírito Santo. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.** v.18(2), p. 327-337, 2015.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira.** v.1, nº 5, p. 1014-1015, 2010.

BOYER, L.; LANÇON, C.; BAUMSTARCK, K.; PAROLA, N.; BERBIS, J.; AUQUIER, P. Evaluating the impact of a quality of life assessment with feedback to clinicians in patients with schizophrenia: randomized controlled trial. **The British Journal of Psychiatry.** v.202, p. 447-453, 2013.

### **CAPITULO 3: A GESTÃO DO ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE E MEDICAMENTOS (PRM1)**

A história da loucura é centrada em um modelo mítico-teológico, pois o homem é controlado pelos caprichos dos deuses, e assim a loucura é considerada uma intervenção ou obra dos Deuses (FOUCAULT, 1967; CARNIEL; PEDRÃO, 2005). Hipócrates entendia a loucura a partir de desarranjos orgânicos e apresentou a teoria organicista, onde a loucura resultava de crises no sistema de humores. Então, a loucura foi conceituada como qualquer doença somática, com sintomas corporais e, secundariamente, mentais (CARNIEL; PEDRÃO, 2005). Na Idade Média, a crença da relação loucura como obra do demônio foi reforçada, sendo recomendados jejuns, orações, frequência à igreja, ou até mesmo o exorcismo (FOUCAULT, 1967; CARNIEL; PEDRÃO, 2005).

No século XIX, Pinel descreve que a loucura derivava da lesão do intelecto, sendo o louco uma pessoa de maus hábitos. Para interditar esses loucos, surgiram os chamados manicômios (hospícios, asilos, hospitais psiquiátricos e demais lugares de tratamento da doença mental) que se valem do princípio do isolamento da pessoa (louca) da sociedade. Os internados perdiam todas as suas referências de vida, eram excluídos do convívio familiar, do trabalho, do local onde moravam, da cidade, entre outros. Perdiam, portanto, a maior garantia que a sociedade moderna pretendia dar a todos: a cidadania (DESVIAT, 1999; CARNIEL; PEDRÃO, 2005). Em geral, estes locais possuíam fins filantrópicos e estava ligado a instituições religiosas (CARNIEL; PEDRÃO, 2005).

Foi em meados do século XX, em que ocorreu a Revolução Farmacológica da Psiquiatria, com destaque para a introdução dos medicamentos psicoterapêuticos, capazes de melhorar consideravelmente o estado de muitos, que iniciou a luta contra a internação dos esquizofrênicos em hospícios (SILVA, 2006). Desde então, os medicamentos antipsicóticos têm sido o esteio do tratamento da esquizofrenia (MORAES, 2010).

Outro movimento importante foi a Reforma Psiquiátrica, tendo iniciado na década de 1980, com o objetivo de provocar mudanças na forma de cuidar das pessoas com transtornos psíquicos no Brasil. Esta reforma ganhou força e causou grande impacto nos trabalhadores da área da saúde, insatisfeitos com o modelo manicomial que tratava os pacientes psiquiátricos, isolando-os do convívio familiar e comunitário dentro dos hospitais psiquiátricos (LIMA et al., 2012). Neste contexto, com a mudança de direcionamento de uma assistência basicamente hospitalar para uma assistência mais inserida na comunidade, ocorre a implantação de serviços

de saúde mental comunitários em todo o país, sendo a hospitalização o último recurso, reservada para casos mais graves, evitando as internações de longa duração (SILVA et al., 2012).

Em 2001, a promulgação da lei n.º 10.216/2001 redireciona à assistência em Saúde Mental, privilegiando o oferecimento de tratamento em serviços de base comunitária. Logo, foram criados, para os portadores de sofrimento psíquico, os Núcleos de Apoio Psicossociais (NAPS) que, após alguns anos, ampliaram as atividades oferecidas, passando a se denominar Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) e Hospitais-dia (BRASIL, 2004). Nos CAPS, são realizados atendimentos individuais, de grupo e oficinas terapêuticas, além da dispensação de medicamentos de forma gratuita aos seus usuários (BRASIL, 2013).

Dentre as patologias tratadas no CAPS, está a esquizofrenia que segundo a Portaria nº 364/2013:

Constitui um grupo de distúrbios mentais graves, sem sintomas patognomônicos, mas caracterizados por distorções do pensamento e da percepção, por inadequação e embotamento do afeto sem prejuízo da capacidade intelectual (embora ao longo do tempo possam aparecer prejuízos cognitivos) (BRASIL, 2013).

No Brasil, a porta de entrada do SUS para o paciente com esquizofrenia é a atenção básica, isto é, as Unidades Básicas de Saúde e Estratégias de Saúde da Família. O usuário deve passar pela consulta com o médico e pode ser encaminhado para o CAPS ou para o acompanhamento do psicólogo. Muitas vezes, o familiar tem dificuldade para o agendamento da consulta com o médico, isto pode retardar o diagnóstico. É sempre importante registrar se o usuário teve ou não dificuldade para o acesso do serviço, e esta informação devem ser repassadas para que os gestores possam repensar a oferta do serviço.

Dentro do quadro psicótico, especificamente em episódios de delírio e alucinações, é comum a manifestação de comportamentos autoagressivos e o suicídio. Também é frequente a agressividade física e verbal para com terceiros, que tendem a ocorrer na sua generalidade em ambiente familiar ou com indivíduos próximos do paciente, sendo necessário uma vigilância constante que pode incluir o internamento hospitalar. É importante ressaltar que a internação deve ser por período curto e, assim que possível, o paciente deve ser reintegrado ao ambiente familiar ou de outros elementos próximos e/ou significativos do paciente (cuidadores informais; SANTOS, 2019).



**UBS**  
Unidade básica de Saúde

#### UBS

- Diagnostico
- Pode ser iniciado o tratamento e encaminhado para Caps



#### CAPS

- Tratamento
- Encaminhar internação



#### INTERNAÇÃO

- Curto período
- Retorno do paciente para o tratamento ambulatorial

**Figura 4:** Fluxograma do Programa de Saúde Mental no Brasil

Antes da internação, o paciente já utilizava medicamentos e durante a internação, novos medicamentos podem ser adicionados ao tratamento, sendo necessário a reconciliação medicamentosa. Que consiste em um processo para obtenção de uma lista completa dos medicamentos que o paciente utiliza em casa (incluindo nome, dosagem, frequência e via de administração), e comparada com as prescrições médicas feitas durante a internação e alta hospitalar, e tem como principal objetivo, diminuir a ocorrência de erros de medicação quando o paciente muda de nível de assistência à saúde (ASPDEN et al., 2007).

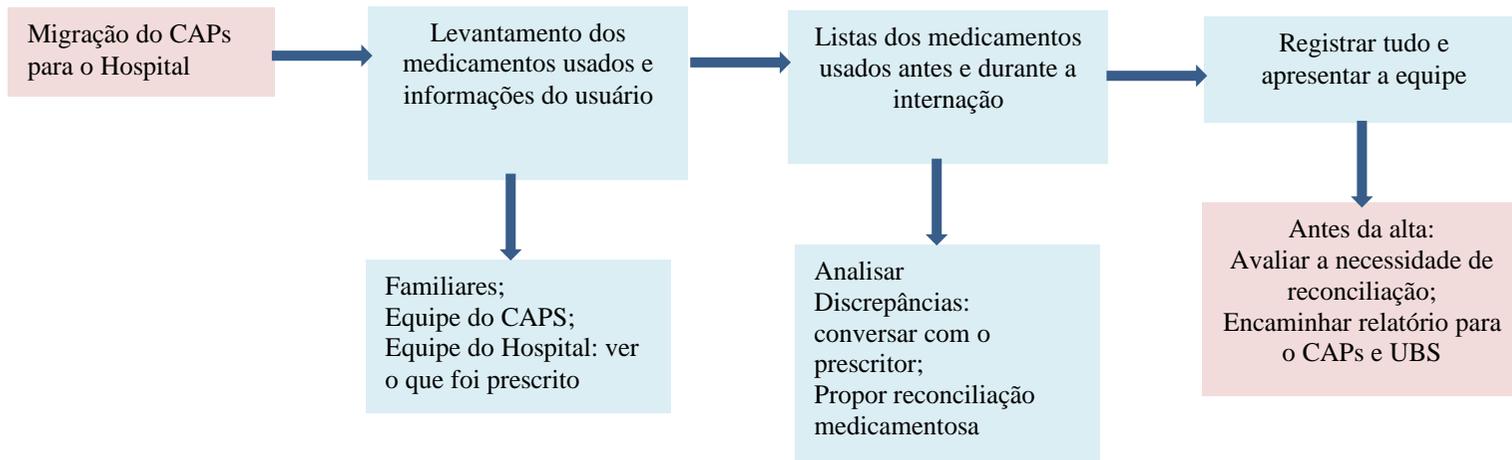
No caso do paciente com esquizofrenia, adotar o modelo de reconciliação medicamentosa proposto por Ketchum e col. (2005) parece ser adequado. Inicialmente, a equipe multiprofissional deve estabelecer quem será o responsável pela reconciliação de medicamentos na internação e na alta, que poderá incluir um farmacêutico, um médico e um enfermeiro, seguido do desenvolvimento de um instrumento para a coleta dos dados. Este profissional deve levantar o histórico de utilização dos medicamentos, através de conversas com pacientes e familiares, revendo os registros provenientes da admissão e checando as informações com os profissionais do CAPS ou da UBS, também deve buscar as informações com a equipe do hospital. Após todo o levantamento dos dados e avaliação da reconciliação de medicamentos, o profissional deve compartilhar com toda a equipe.

O fluxograma apresentado se fundamentou no trabalho realizado por Santos e col. (2019), com algumas adequações. A chegada do paciente no hospital deve envolver a realização da conciliação terapêutica. O diagnóstico de discrepâncias entre os medicamentos utilizados antes da internação e os medicamentos prescritos durante a internação deve ser realizado, neste caso, o médico deve ser consultado e se necessário feita a alteração na prescrição dos medicamentos. Além disso, todo o processo de reconciliação de medicamentos deve ser registrado e discutido com a equipe multiprofissional.

Para que ocorra a reconciliação de medicamentos é essencial a comunicação entre a equipe multiprofissional, pois, além dos farmacêuticos, médicos e toda a equipe de enfermagem atuam em diferentes etapas da terapia medicamentosa (LINDENMEYER; GOULART; HEGELE, 2013). A falta de diálogo entre a equipe pode gerar dúvidas sobre o histórico medicamentoso do paciente, e isto pode contribuir para erro de medicação.

Outra questão importante a ser abordada é a vulnerabilidade do paciente durante a migração para o ambiente hospitalar, ficando propenso a erros. Esta vulnerabilidade está relacionada à comunicação ineficiente entre as diferentes equipes assistenciais e à perda de informações durante seu trajeto clínico, podendo resultar em prejuízos para o tratamento e favorecer os eventos adversos (LINDENMEYER; GOULART; HEGELE, 2013). Neste

contexto, é importante que quando o paciente com esquizofrenia sai do ambiente hospitalar seja encaminhada para a atenção básica e para o serviço especializado um relatório com seu histórico clínico e medicamentoso. Também, é importante que estes serviços encaminhem para o hospital, durante o processo de internação, um relatório do usuário.



**Figura 5:** Fluxograma para reconciliação medicamentosa

Um problema frequente é a falta de acesso aos medicamentos e, muitas vezes, o usuário do SUS recorre a judicialização para ter acesso ao medicamento. Em geral, o usuário obtém parecer favorável e o custo do econômico do medicamento para o SUS é mais elevado quando comparado a aquisição que segue o rito normal. Neste contexto, é necessário responder as questões abaixo (TABELA 2):

**Tabela 2:** Fatores que devem ser avaliados quando não há disponibilidade do medicamento

	Sim	Não
Existe protocolo clínico (PCDT) que recomende o uso do medicamento para a esquizofrenia?		
Existe revisão sistemática (RS) que demonstre o benefício do tratamento?		
O medicamento está na REMUME		
O medicamento está na RENAME		
Existe outra alternativa terapêutica que possa substituir o medicamento? Se sim: conversar com o prescritor		
Caso não conste nas relações: baseado no PCDT e RS, você recomenda a inclusão do medicamento		
Existe recurso para a aquisição do medicamento Se sim, avalie as demais questões		
A seleção foi realizada?		
Houve a programação?		
Houve a aquisição?		
O medicamento foi armazenado em condições adequadas?		
Houve a distribuição em tempo hábil para os serviços		
O paciente dispõe da prescrição		
Houve problema para a dispensação do medicamento		
Houve a judicialização do medicamento		

Diagnóstico do problema:

Proposta de intervenção

Data de verificação se o problema foi resolvido

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define os medicamentos essenciais como os responsáveis por satisfazer as necessidades prioritárias do cuidado a saúde, sendo a seleção dos medicamentos baseada na perspectiva epidemiológica capaz de refletir as necessidades coletivas. Para isso, são recomendados estudos mais abrangentes que possam identificar os problemas de saúde da população, utilizando critérios de eficácia, segurança, conveniência, qualidade e custo-efetividade (FIGUEREDO; SCHRAMM; PEPE, 2014).

Outrossim, a etapa de seleção dos medicamentos é fundamental para orientar a prática clínica, além de possibilitar a melhora da qualidade de atenção à saúde, da gestão dos medicamentos e fomentar a capacitação dos prescritores. Neste interim, são levados em consideração também os medicamentos de alto custo, quando representam a melhor escolha em casos de epidemiologia mais relevante. Ademais, os medicamentos essenciais tem o objetivo de propor o tratamento mais custo-efetivo para uma dada condição patológica. Por isso, utiliza-se a Medicina Baseada em Evidências para auxiliar na seleção desses medicamentos, criando a

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instrumento norteador das ações de planejamento e de organização da assistência farmacêutica no SUS e base para a organização das listas estaduais e municipais (FIGUEREDO; SCHRAMM; PEPE, 2014).

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos do Ministério da Saúde que visam garantir as melhores estratégias para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS. Além disso, possuem recomendações de condutas clínicas, medicamentos, produtos e procedimentos nos diversos estágios da doença ou do agravamento à saúde. Neste sentido, a saúde baseada em evidências direciona a elaboração de recomendações dos PCDT, instrumento essencial para o prescritor, paciente e para os gestores, capazes de auxiliar nas tomadas de decisões quanto a prescrição de medicamentos e aumento da adesão ao tratamento (PEPE, 2011; CONITEC, 2019).

No Brasil, os PCDT são uma extensão da RENAME com o propósito de criar protocolos clínicos e padronizar medicamentos, indicados principalmente pela importância epidemiológica da doença que tratam ou pelo seu custo, impacto sanitário, ou ainda por questões de segurança (PEPE, 2011). Assim, os medicamentos indicados para uso na esquizofrenia fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, previsto na RENAME (CONITEC, 2015). Por exemplo, os antipsicóticos de segunda geração são indicados para pacientes refratários ao tratamento com os de primeira geração, sendo a olanzapina entre os medicamentos de alto custo mais prescritos e com gastos elevados em um programa de dispensação no estado de Santa Catarina. Disto isto, informações mais precisas sobre a efetividade e custos do tratamento da esquizofrenia em pacientes do SUS ainda são escassas (LINDNER et al., 2009).

Apesar da eficácia da terapia antipsicótica atual em melhorar os sintomas positivos associados à esquizofrenia, tal eficácia é limitada aos sintomas negativos, levando ao comprometimento cognitivo e funcionamento social. Para mais, os atuais tratamentos estão ligados aos efeitos adversos substanciais, como deficiências motoras, ganho de peso, distúrbios metabólicos e fatores de risco cardiovascular. Com isso, entre os estudos com novos medicamentos, a lumateperona destaca-se por apresentar um mecanismo de ação único, pois modula simultaneamente a serotonina, a dopamina e a neurotransmissão do glutamato, permitindo tratar a esquizofrenia com poucos efeitos adversos. Desse modo, faz-se necessário equilibrar a eficácia com a tolerabilidade e a segurança dos tratamentos prescritos, com o propósito de otimizar os resultados dos tratamentos com antipsicóticos, permitindo controlar os sintomas e alcançar a remissão dos mesmos junto com a recuperação funcional, além de considerar as diferenças previsíveis nos perfis de efeitos adversos dos antipsicóticos, sendo

essencial o gerenciamento bem-sucedido da doença (CORRELL, 2007; CORRELL et al., 2020).

Algumas vezes, o medicamento está padronizado, porém não está disponível para a dispensação nos serviços de saúde. Para se ter acesso aos medicamentos é necessário que haja um financiamento sustentado e este é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS e pactuado na Comissão Intergestores Tripartite (CIT). A Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) do SUS define as diretrizes de gestão para assegurar o fornecimento e o uso apropriado de medicamentos (SANTOS et al., 2016). Os medicamentos estão dispostos em três componentes: básico, estratégico e especializado. Cada componente possui suas regras de financiamento (BRASIL, 2007), sendo que o financiamento do componente básico envolve recursos do município, estado e união, com medicamentos destinados ao tratamento de doenças mais prevalentes (SANTOS et al., 2016).

Já, o componente estratégico da assistência farmacêutica é responsável por garantir o acesso aos medicamentos e insumos destinados ao controle de doenças e agravos específicos com potencial impacto endêmico, muitas vezes relacionadas a situações de vulnerabilidade social e pobreza. Em relação ao financiamento, tal aquisição de medicamentos e insumos destinam-se aos programas estratégicos de saúde do SUS, que visam atender pacientes acometidos por tuberculose, hanseníase, malária, leishmanioses, doença de Chagas, cólera, esquistossomose, filariose, meningite, entre outras doenças decorrentes e perpetuadoras da pobreza. Além do mais, deve-se garantir o acesso dos antivirais, antirretrovirais para tratamento de HIV/aids, hemoderivados e pró-coagulantes, vacinas, soros e imunoglobulinas, medicamentos e insumos destinados ao combate do tabagismo e ao programa de alimentação e nutrição. Dessa forma, cabe ao Ministério da Saúde adquirir e distribuir esses itens aos estados e ao Distrito Federal, cabendo a esses o recebimento, o armazenamento e a distribuição aos municípios (RENAME 2020).

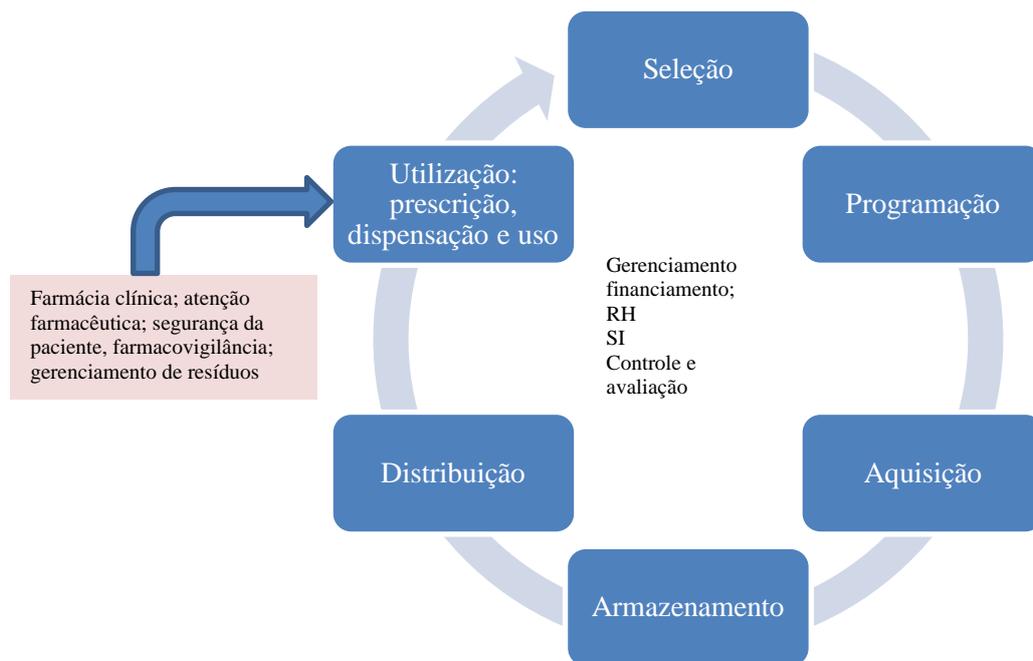
Em relação ao componente especializado da assistência farmacêutica, as estratégias de acesso aos medicamentos no âmbito do SUS tem a finalidade de garantir a integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, principalmente, agravos crônicos, com tratamentos de alto custo ou de maior complexidade. Para tanto, este acesso ocorre de acordo com critérios definidos em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDTs) publicados pelo Ministério da Saúde. Assim, os PCDTs são responsáveis por definir as linhas de cuidado para cada condição clínica, indicando a melhor abordagem terapêutica, com base nas melhores evidências disponíveis (RENAME 2020).

Contudo, apesar de sua consistente estrutura, a Política de Assistência Farmacêutica apresenta alguns fatores quanto as dificuldades em atender as necessidades do fornecimento de medicamentos, entre os quais destacam-se o desconhecimento ou a não adesão dos prescritores às listas de medicamentos disponíveis, ou ainda a pressão do setor produtivo em prol do uso de fármacos não contemplados nas listas (LISBOA et al., 2016; VIEIRA, 2018).

Destarte, para qualificar a gestão da Assistência Farmacêutica nas três esferas do SUS e contribuir para a ampliação do acesso aos medicamentos e a qualificação da atenção à saúde prestada à população, foi criado o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, denominado de HÓRUS, disponibilizado aos estados, Distrito Federal, municípios e Distritos Sanitários Especiais indígenas por meio do Ministério da Saúde. Este sistema de informação web permite identificar em tempo real os estoques nas centrais de abastecimento farmacêutico, farmácias e unidades de dispensação, além do rastreamento dos medicamentos distribuídos e dispensados. Logo, tal recurso pode auxiliar no agendamento das dispensações e conhecimento sobre a demanda dos medicamentos e origem das prescrições, para que possa ser realizado um melhor controle e monitoramento dos recursos financeiros investidos na aquisição e distribuição dos medicamentos (BRASIL, 2014).

É importante destacar também que o sistema Hórus faz a atualização permanente dos parâmetros definidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de abrangência nacional, publicados pelo Ministério da Saúde. Com isso, permite gerar dados para a construção de indicadores de assistência farmacêutica, ferramentas essenciais para auxiliar a avaliação, monitoramento e planejamento das ações no âmbito de cuidado farmacêutico (BRASIL, 2014).

Além da disponibilidade do recurso para a aquisição do medicamento, é importante que a organização da Assistência Farmacêutica tenha um enfoque sistêmico, sendo as ações articuladas e sincronizadas entre as diversas partes que compõem o sistema (MARIN et al., 2003). A execução de uma atividade de forma imprópria prejudica todas as outras e como consequência, não será possível a prestação dos serviços de forma adequada, acarretando prejuízo aos usuários (CONASS, 2004). A figura 6 resume a organização sistemática da Assistência Farmacêutica.



**Figura 6:** Ciclo logístico da Assistência Farmacêutica

De acordo com a OMS, os altos gastos em saúde são decorrentes do envelhecimento da população, do aumento da prevalência de múltiplas doenças crônicas, ainda da incorporação de novas tecnologias. Neste aspecto, a distribuição de medicamentos na Atenção Básica à Saúde (ABS) é fundamental para o processo de cura, reabilitação e prevenção de doenças. Por isso, a ampliação do acesso da população ao sistema de saúde público, principalmente através da ABS, vem exigindo mudanças na organização da Assistência Farmacêutica (AF) dentro do SUS, com o intuito de aumentar a cobertura da distribuição gratuita de medicamentos e ao mesmo tempo minimizar custos (OLIVEIRA, 2008; MASSUA, 2020). Dessa maneira, no Brasil, ainda que o percentual do gasto público em saúde seja historicamente inferior ao privado, a implementação do SUS realiza inovações no modelo de financiamento do sistema de saúde, que induziram transformações no modelo de atenção no país. Tais transformações geram impactos na saúde da população que precisam ser identificados e monitorados (MASSUA, 2020).

Diante deste cenário, a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), aprovada em 2004, vem reforçar o caráter amplo da AF, com ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, garantindo os princípios da universalidade, integralidade e equidade do SUS. Dentre as principais mudanças da AF, destaca-se a descentralização da aquisição e distribuição de medicamentos essenciais, conforme as necessidades das populações locais obedecendo os critérios epidemiológicos. Neste caso, o gestor federal participa do processo de aquisição por meio do repasse fundo a fundo de recursos financeiros e a cooperação

técnica. A partir de então se dá início ao processo de descentralização da AF no SUS (OLIVEIRA, 2008).

Todavia, a organização e financiamento da AF no âmbito do SUS aponta duas realidades distintas, surgindo de um lado uma AF legal, consolidada e estruturada pelas respectivas leis e portarias, que pretende contribuir para uma melhor organização da AF nos municípios. Em contrapartida, nota-se a AF real, marcada por várias dificuldades de ordem organizacional e financeira, comprometendo o acesso dos usuários aos medicamentos necessários para a sua terapêutica (OLIVEIRA, 2008).

No caso da saúde mental, a aquisição dos medicamentos está regulamentada pela Portaria GM/MS n. 1077, de 24 de agosto de 1999, sendo o repasse realizado mediante cumprimento de alguns requisitos estabelecidos na portaria. Logo, os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), criados como serviços regionalizados, integram a rede de atenção à Saúde Mental e proporcionam o atendimento as particularidades da comunidade local. Assim, surge uma nova modalidade de atenção implantada no SUS, na qual os CAPS são responsáveis pela construção de uma política pública baseada em práticas multiprofissionais e interdisciplinares (SILVA; LIMA, 2017).

Por conseguinte, as estratégias dos CAPS auxiliam na desinstitucionalização de portadores de transtornos mentais, acompanhado da redução de leitos hospitalares, através de um processo planejado e articulado em consonância com a expansão da rede de ações e serviços territoriais. Sendo assim, tais articulações se baseiam no tratamento e atendimento de crises e urgências, utilizando os medicamentos como uma atividade comum e inerente ao plano terapêutico. Para tanto, faz-se necessário uma organização própria do serviço de AF, relacionada ao uso racional dos medicamentos, capaz de contemplar diversas atividades voltadas para sua disponibilidade, conservação, controle de qualidade, além de atividades assistenciais que possam garantir a segurança e a efetividade desses medicamentos. Porém, ainda são necessários mecanismos de acompanhamento e avaliação da utilização de medicamentos, junto com a divulgação de informações, a fim de realizar a educação permanente dos profissionais de saúde e orientar sobre o uso racional de medicamentos (SILVA; LIMA, 2017).

Portanto, a AF nos CAPS demanda adequado planejamento, com o objetivo de proporcionar a assistência terapêutica integral, promoção e recuperação da saúde, sendo as farmácias destes centros um espaço de referência na dispensação de medicamentos da saúde mental. Neste sentido, a participação do farmacêutico nos CAPS é fundamental para estabelecer o primeiro contato com o usuário, ou ainda, atuar como um elo junto aos demais profissionais

da equipe de saúde mental, auxiliando também em estratégias de adesão ao tratamento e cuidado à saúde mental (SILVA; LIMA, 2017; MASSUDA, 2020).

## REFERÊNCIAS

ASPDEN, P.; WOLCOTT, J.; BOOTMAN, J. L.; CRONENWETT, L. R. **Committee on Identifying and Preventing Medication Errors. Preventing medication errors.** Quality Chasm Series (Hardcover). Washington: National Academies Press, 2007.

Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS. **Assistência Farmacêutica no SUS.** 186 p. Brasília: 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília – CONITEC: 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília – CONITEC: 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde mental no SUS: os Centros de Atenção Psicossocial.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: **Esquizofrenia.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). **Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica.** Editora MS/CGDI/SAA/SE. Março – 0178/2014.

CARNIEL, A. D.; PEDRAO, L. J. A prática de acompanhante terapêutico com o portador de transtorno mental. SMAD. **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog.** v.1, nº2, p. 124-139, 2005.

CONASS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS documento 3. **Para entender a gestão do Programa de Medicamentos de dispensação em caráter excepcional.** Brasília: Conass, 2004.

CORREL, C. U.; DAVIS, R. E.; WEINGART, M.; SAILLARD, J.; O’GORMAN, C.; KANE, J. M.; LIEBERMAN, J. A.; TAMMINGA, C. A.; MATES, S.; VANOVER, K. E. Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry.** v.77(4), p.349-358. 2020. Disponível em: <<https://doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4379>>.

CORRELL, C. U. Equilibrando eficácia e segurança no tratamento com antipsicóticos. **CNS Spectr.** v.10, supl.17, p.12-20, 2007. Disponível em: <<https://doi:10.1017/s1092852900026298>>.

DESVIAT, M. **A reforma psiquiátrica.** Rio de Janeiro-RJ: Fiocruz, 1999.

FIGUEIREDO, T. A.; SCHRAMM, J. M. D. A.; PEPE, V. L. E. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. **Cad. Saúde Pública**. v.30(11), p.2344-2356, Rio de Janeiro, 2014.

FOUCAULT, M. **História da loucura**. São Paulo-SP: Perspectiva, 1967.

KETCHUM, K.; GRASS, C. A.; PADWOJSKI, A. Medication reconciliation: verifying medication orders and clarifying discrepancies should be standard practice. **Am J Nurs**. v.105(1), p.78-85, 2005.

LIMA, F. P.; OLIVEIRA, M. L.; WILRICH, J. Q. Relato de experiência - a arte como instrumento de reinserção social. **J Nurs Health**. v.2, p. 265-75, 2012.

LINDENMEYER, L. P.; GOULART, V. P.; HEGELE, V. Reconciliação Medicamentosa como Estratégia para a Segurança do Paciente Oncológico: Resultados de um estudo piloto. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**. v.4(4), p.51-55, 2013.

LINDNER, L. M.; MARASCIULO, A. C.; FARIAS, M. R.; GROHS, G. E. M. Avaliação econômica do tratamento da esquizofrenia com antipsicóticos no Sistema Único de Saúde. **Rev Saúde Pública**. v.43(Supl. 1), p.62-9, 2009.

LISBOA, E. S.; CATANHEIDE, I. D.; SOUZA, L. E. P. F. D. Características da judicialização do acesso a medicamentos no Brasil: uma revisão sistemática. **Physis Revista de Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v.26, n°4, p.1335-1356, 2016.

MARIN, N.; LUIZA, V. L.; CASTRO, C. G. S. O.; SANTOS, S. M. **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 334p. 2003.

MASSUDA, A. Mudanças no financiamento da Atenção Primária à Saúde no Sistema de Saúde Brasileiro: avanço ou retrocesso? **Ciênc. saúde coletiva**. v.25(4), 2020.

MORAES, L. S. **Estudo Citogenético de Pacientes Portadores de Esquizofrenia no Estado do Pará**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Pará. Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular. Belém, 2010.113 f.

OLIVEIRA, L. C. F. Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: da Política Nacional de Medicamentos à Atenção Básica à Saúde. **Ciênc & Saúde Colet [periódico na internet]**. 2008/Ago. Disponível em: <<http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/assistencia-farmaceutica-no-sistema-unico-de-saude-da-politica-nacional-de-medicamentos-a-atencao-basica-a-saude/2552?id=2552&id=2552>>.

PEPE, V. L. E. **O Formulário Terapêutico Nacional, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: extensões da seleção de medicamentos**. Nota Técnica FTN 13.03.2011. Disponível em: <<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/513.pdf>>.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

**Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

SANTOS, C. O. D. et al. Reconciliação de medicamentos: processo de implantação em um complexo hospitalar com a utilização de sistema eletrônico. **Saúde debate.** v.43(121), p.368-377, 2019.

SANTOS, M. D. C. D. **Adesão terapêutica em psicofármacos: contributo para a validação de uma medida de adesão.** Dissertação (Mestrado). Universidade de Coimbra. Faculdade de Economia. Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde. Coimbra, 2019. 137 f.

SANTOS, R. I. D. et al. **Assistência Farmacêutica no Brasil: Política, Gestão e Clínica: Volume I – Políticas de saúde e acesso a medicamentos.** Florianópolis: Ed. da UFSC, 2016.  
SILVA, R. C. B. Esquizofrenia: Uma Revisão. **Psicologia USP.** v.17, nº4, p. 263-285, 2006.

SILVA, S. N.; LIMA, M. G. Assistência Farmacêutica na Saúde Mental: um diagnóstico dos Centros de Atenção Psicossocial. **Ciênc. saúde coletiva.** v.22(6), Rio de Janeiro, 2017.

SILVA, T. F. C. D.; LOVISI, G. M.; VERDOLIN, L. D.; CAVALCANTI, M. T. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes do espectro esquizofrênico: uma revisão sistemática da literatura. **J Bras Psiquiatr.** v.61(4), p. 242-51, 2012.

VIEIRA, F. S. **Evolução do gasto com medicamentos do SUS no período de 2010 a 2016.** Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA. Texto para discussão. Rio de Janeiro, 2018.  
vieiraDisponível em: <[http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8250/1/TD\\_2356.pdf](http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8250/1/TD_2356.pdf)>.

## CAPITULO 4: A RESPOSTA AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Apesar dos avanços científicos, as causas da esquizofrenia são ainda não estão completamente elucidadas, há consenso em relaciona-la à interação de variáveis culturais, psicológicas e biológicas, destacando as de natureza genética. Hoje, tem-se as seguintes teorias em relação a doença: **teoria genética** (desordem hereditária); **teoria neuroquímica** (há várias hipóteses bioquímicas, dentre estas a hiperfunção dopaminérgica); e **teoria psicológica** (relacionava o comportamento da mãe ao surgimento da esquizofrenia, entretanto a falta de comprovação empírica fez com que caísse em desuso) (SILVA, 2006).

Entre parentes de primeiro grau de um paciente esquizofrênico, o índice gira em torno de 10%. A taxa de concordância para gêmeos monozigóticos é de 44%, o que implica o fato de que ser gêmeo monozigótico de um paciente esquizofrênico constitui o maior fator de risco isolado para esquizofrenia (NETO et al., 2007). Já as complicações obstétricas têm sido reportadas com certa frequência nos relatórios médicos em até 20% dos casos envolvendo pacientes esquizofrênicos. Em crianças que apresentam parentes de primeiro grau esquizofrênicos, foram observadas alterações de função executiva, atenção, linguagem receptiva e desenvolvimento cognitivo (KESHAVAN et al. 2006; NETO et al., 2007). Também foram descritas maior prevalência de alterações comportamentais, como ansiedade social e retraimento, e outras características esquizotípicas (NETO et al., 2007).

Existe evidências científicas que sugerem a relação entre a esquizofrenia e desenvolvimento cerebral e estudos sugerem que eventos de ocorrência precoce podem explicar parte dos casos de esquizofrenia. Estes eventos interferem no desenvolvimento de estruturas cerebrais e o indivíduo fica mais vulnerável ao surgimento da doença. Condições maternas no primeiro trimestre da gestação, tais como diabetes, doença pulmonar crônica, anemia, inanição maternal, podem contribuir para a má nutrição do feto e parecem aumentar o risco de desenvolvimento da esquizofrenia (AKIL; WEINBERGER, 2000; SILVA, 2006). Também parecem elevar o risco, o nascimento pré-termo, eventos perinatais e complicações durante o parto que podem ocasionar danos ao hipocampo e córtex cerebral por causar hipóxia ou isquemia (SILVA, 2006).

Alterações estruturais no crânio recém-desenvolvida como a atrofia cerebral, alargamento dos ventrículos cerebrais e aumento de sulcos corticais foram identificadas em pacientes esquizofrênicos crônicos e agudos, e não foi possível estabelecer uma relação com a idade e outros fatores. Várias alterações podem ter relações com a gênese de doença:

diminuições de volume em áreas frontais, tálamo, gânglios da base, corpo caloso, alterações estruturais nos lobos temporais mediais (HOPKINS; LEWIS, 2000; SASSI; SOARES, 2001).

A hipótese da automedicação considera que o uso de maconha pelos pacientes visaria aliviar sintomas negativos, como ansiedade, depressão ou efeitos adversos dos antipsicóticos. Por conseguinte, a hipótese de vulnerabilidade considera que a maconha funcionaria como fator de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia (NETO et al., 2007). Todavia, não foi encontrada relação entre o início de uso de maconha na idade adulta e o desenvolvimento de psicose, pois os dados corroboram para um modelo em que a interação genes-fatores ambiental deve ocorrer em etapas específicas do desenvolvimento para a gênese da esquizofrenia (CASPI et al., 2005). Dessa maneira, uma melhor compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia é essencial para que tratamentos mais eficazes sejam desenvolvidos (BRESSAN; PILOWSKY, 2003).

Os tratamentos medicamentosos utilizados para a esquizofrenia atuam, principalmente, na bioquímica dos SNC. Ao ocasionar a mudança no SNC ocorrer a melhora dos sintomas da doença e os eventos adversas.

Na década de 60 (sec. XX), foi demonstrando que o antagonismo de receptores dopaminérgicos, associado ao aumento compensatório de dopamina em certas regiões cerebrais do cérebro de rato ocasionavam melhora clínica na esquizofrenia (NETO et al., 2007). Estudo relata que psicoestimulantes, como anfetaminas, podem estimular a neurotransmissão de dopamina, quando administradas em altas e repetidas doses, levando a uma psicose tóxica com características muito semelhantes às da esquizofrenia paranoide em fase ativa. Tais drogas atuam nos terminais dopaminérgicos aumentando a liberação de dopamina, impedindo sua inativação na fenda sináptica e inibindo o mecanismo neuronal de recaptação existente na membrana pré-sináptica. Por isso, sintomas como grande agitação psicomotora, alucinações auditivas e ideias delirantes podem estar relacionados ao excesso de atividade dopaminérgica, determinado pela anfetamina, sendo essas manifestações cessadas após a administração de neurolépticos bloqueadores dos receptores dopaminérgicos, sobretudo do tipo D2, ricamente distribuídos nos gânglios da base e áreas mesolímbicas (SILVA, 2006).

Outro estudo demonstrou um maior aumento da liberação de dopamina após administração de anfetamina em pacientes esquizofrênicos quando comparados a controles, primeira evidência *in vivo* de desregulação de neurônios dopaminérgicos na esquizofrenia (NETO et al., 2007). Essas observações constituem a base da hipótese segundo a qual alterações nos níveis de dopamina seriam responsáveis pelos sintomas observados na esquizofrenia. Numa formulação mais recente, uma hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal seria

responsável por um evento primário na esquizofrenia, seguido pelo aparecimento dos sintomas negativos, levando a uma hiperfunção dopaminérgica secundária no estriado, o que, por sua vez, levaria ao surgimento dos sintomas positivos (NETO et al., 2007; STONE et al., 2007).

Ainda, outros estudos demonstram o papel importante do glutamato na migração neuronal, no desenvolvimento de neurites, na sinaptogênese e na poda neuronal por apoptose. Há uma grande diversidade de subtipos de receptores glutamatérgicos que são codificados geneticamente, mas cuja expressão pode ser alterada por fatores ambientais durante o desenvolvimento cerebral, criando um modelo de disfunção glutamatérgica para a interação de fatores de risco genéticos e ambientais observados na esquizofrenia (GOFF; COYLE, 2001; NETO et al., 2007).

Pesquisas recentes têm sugerido que os receptores glutamatérgicos tipo N-methyl-D-aspartato (NMDA) estão envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia e podem ser alvo para tratamentos psicofarmacológicos, sendo o sistema glutamatérgico o maior sistema excitatório do sistema nervoso central (SNC) humano. Isso porque ele está distribuído pela maior parte do SNC, além de estar envolvido em funções cognitivas de memória e aprendizado (BRESSAN; PILOWSKY, 2003).

Os receptores glutamatérgicos tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) são neuroreceptores ionotrópicos essenciais para a plasticidade neuronal e suas alterações estão envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia. Tais receptores contêm canais iônicos que, ao serem ativados, permitem a entrada de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  favorecendo a despolarização do neurônio. Esses receptores são divididos em receptores NMDA e não-NMDA, incluindo alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e kainato. Dessa forma, receptores AMPA e Cainato estão localizados em regiões telencefálicas, mediando a transmissão rápida em sinapses excitatórias e quando ativados, induzem uma despolarização rápida do neurônio pós-sináptico (BRESSAN; PILOWSKY, 2003).

Receptores NMDA controlam a condutância de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e em especial do  $\text{Ca}^{2+}$  por meio da membrana neuronal. Logo, a atividade dos receptores NMDA é regulada por uma série de fatores que determinam a abertura do canal iônico e a entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ . Quando o receptor está em repouso, íons de  $\text{Mg}^{2+}$  ficam ligados a um sítio dentro do canal iônico, impedindo o influxo de  $\text{Ca}^{2+}$ . Com isso, o canal só é ativado quando ocorrem simultaneamente a ligação do neurotransmissor glutamato, a ligação de glicina (co-agonista obrigatório) e a despolarização da membrana pós-sináptica. Estes fatores provocam uma mudança na conformação alostérica do receptor, diminuindo a afinidade pelo  $\text{Mg}^{2+}$ , sendo deslocado e, assim, permite o fluxo de íons através do canal iônico. A ativação dos receptores NMDA é voltagem dependente e ocorre

através de receptores AMPA, localizados ao lado de receptores NMDA. Ao serem ativados, os receptores NMDA agem no sentido de aumentar ainda mais a despolarização iniciada pelos receptores AMPA, aumentando a intensidade e prolongando a duração da despolarização do neurônio pós-sináptico (BRESSAN; PILOWSKY, 2003).

Existem vários agonistas e antagonistas para os diferentes sítios de ligação no receptor NMDA, no qual o sítio de ligação comum a phencyclidina (PCP), dizocilpina e ketamina é essencial para a compreensão da esquizofrenia, pois as drogas psicotogênicas agem sobre eles. As evidências do envolvimento de receptores NMDA na esquizofrenia apontam uma relação com os efeitos psicotogênicos da PCP, desenvolvida para ser um anestésico dissociativo. Assim, observou-se que usuários de PCP desenvolveram frequentes sintomas psicóticos, muito semelhantes ao quadro esquizofrênico. A detecção destes achados em voluntários sadios possibilitou a formulação do modelo explicativo da esquizofrenia, chamado “psicose induzida por PCP”, baseado no mecanismo de bloqueio dos receptores de NMDA. Posteriormente, outros estudos controlados mostraram que inúmeros antagonistas do receptor NMDA, agindo no mesmo sítio de ligação da PCP, como a ketamina e dizocilpina, ou no sítio de ligação do glutamato, também induzem sintomas psicóticos. Tais evidências auxiliaram os pesquisadores a propor que a hipofunção dos receptores NMDA poderia estar envolvida na complexa fisiopatologia da esquizofrenia. Em síntese, a Teoria Dopaminérgica e a Teoria Glutamatérgica apresentam-se como conceitos complementares na compreensão da patogênese da esquizofrenia (BRESSAN; PILOWSKY, 2003; NETO et al., 2007).

### **Evidências dos benefícios dos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia e outras classes**

Em relação ao tratamento específico da esquizofrenia, sua indicação destina-se a pacientes que preenchem os critérios diagnósticos para esquizofrenia, episódio esquizofrênico ou sintomas psicóticos relacionados ao transtorno esquizofrênico. Faz-se necessária uma avaliação da saúde física e mental regularmente, para estabelecer possíveis comorbidades relevantes (médicas e psiquiátricas), além de conhecer as circunstâncias psicossociais e os aspectos da qualidade de vida do paciente (FALKAI et al., 2006).

No tratamento da esquizofrenia são utilizados diferentes fármacos pertencentes a classe dos antipsicóticos, que atuam em diferentes receptores presentes no SNC. Os possíveis receptores envolvidos na atividade dos diferentes fármacos estão sumarizados na Tabela 3. Algumas vezes, existe a associação entre a dificuldade da aprendizagem e esquizofrenia,

ensaios clínicos randomizados não demonstraram evidências que o uso de medicamentos antipsicóticos seja benéfico (DUGGAN; BRYLEWSKI, 2004).

**Tabela 3:** Ligação dos antipsicóticos aos diferentes receptores

Fármacos	Afinidade pelos receptores					
	D1	D2	5-HT2	H1	$\alpha$ adr	RM
Clorpromazina	++	+++	++	++	+++	++
Tioridazina	+	++	++	+	+++	++
Haloperidol	+	+++	+	-	++	+/-
Flupentixol	++	+++	++	++	++	-
Flufenazina	+	+++	+	++	++	++
Loxapina	++	+	++	+	++	++
Clozapina	++	++	+++	++	++	++
Olanzapina	+	++	++	++	++	++
Risperidona	-	++	+++	++	++	++
Sulpirida	-	+++	-	-	-	-
Quetiapina	-	+	+	-	+++	+
Aripiprazol	-	AP	++	+	+	-
Amisulprida	-	+++	+/-	-	-	-
Ziprasidona	+	+++	+++	-	+	-
Zotepina	++	++	+	+	+	+

Legenda: D1, D2: receptores dos tipos 1 e 2 da dopamina; 5-HT2: receptor do tipo 2 da serotonina; H1: receptor do tipo 1 da histamina;  $\alpha$ adr: receptor alfa adrenérgico; RM: receptor muscarínico; Sinais (+) ou (-) de acordo com a intensidade do efeito. FONTE: Adaptado por TONIN (2015) a partir de HORACEK et al., (2006), PARKER (2013).

Com objetivo de determinar qual o melhor fármaco para o tratamento dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, bem como o fármaco com menor probabilidade de ocasionar as reações adversas, várias meta-análises já foram realizadas. Este tipo de estudo permite integrar os resultados de dois ou mais estudos independentes, sobre uma mesma questão de pesquisa, atribuindo um peso diferente a cada estudo. A síntese produzida por meta-análise reduz o grau de incerteza sobre os efeitos benéficos ou maléficos de determinado tratamento, orientando as práticas de saúde baseadas em evidências.

No tratamento da esquizofrenia, o uso dos antipsicóticos típicos, como o haloperidol, são comumente estudados e tais estudos apresentam importantes resultados. Uma revisão sistemática comparou o uso de haloperidol com placebo e foi identificado uma redução da agressividade. Porém, seu uso foi associado ao aumento de sintomas extrapiramidais, o que levou a uma maior frequência de abandono do tratamento (LONERGAN, et al., 2002). Dessa forma, o haloperidol também parece eficaz para reduzir a agressividade e a agitação, com a ressalva da incidência de efeitos adversos (WARNER; BULTER; WUNTAKAL, 2008).

A clorpromazina e o haloperidol possuem eficácias semelhantes quando usados em doses equivalentes. No entanto, parece que o haloperidol causa mais distúrbios do movimento do que a clorpromazina, enquanto a clorpromazina tem uma probabilidade significativamente

maior de causar hipotonia (LEUCHT et al. 2008). A clorpromazina é claramente sedativa, aumenta as chances de uma pessoa sofrer distúrbios agudos do movimento e parkinsonismo, reduz a pressão arterial com tontura associada e promove ganho de peso considerável. O uso criterioso desta melhor evidência disponível deve levar a uma melhor tomada de decisão baseada em evidências por médicos, cuidadores e pacientes (ADAMS et al., 2014).

A eficácia da clorpromazina foi comparada ao penfluridol. O penfluridol, outro antipsicótico com meia-vida longa (1 dose/semana) pode ser mais vantajoso, entretanto estudos que demonstre sua vantagem são escassos e não se pode dizer que este apresenta vantagens sobre a clorpromazina (NIKVARZ; VAHEDIAN; KHALILI, 2017). No caso de pacientes que tenham dificuldades da utilização diária de medicamentos, talvez, o penfluridol seja uma boa alternativa e estudos adicionais precisam ser realizados para confirmar tal fato.

A clorpromazina e a clotiapina estão entre os medicamentos antipsicóticos usados para o tratamento da esquizofrenia e revisão sistemática comparou o benefício do uso destes fármacos. Quando a clorpromazina foi comparada com a clotiapina, os escores médios de melhora para o estado mental foram maiores no grupo da clotiapina (evidência de qualidade muito baixa). As respostas ao tratamento foram semelhantes entre os grupos de tratamento e não houve diferença clara na incidência de discinesia. Apenas um ensaio relatou a mudança média no estado mental geral; os resultados favorecem a clotiapina, mas esses dados são limitados difíceis de confiar devido às limitações metodológicas do estudo. A eficácia comparativa da clorpromazina em comparação com a clotiapina na mudança do estado global permanece sem resposta, causam efeitos adversos semelhantes, embora qualidade da evidência para isso seja pobre, tornando difícil concluir algo a este respeito (MAZHARI et al., 2017).

Outro estudo comparou a eficácia da clorpromazina a metiapina que possui características antipsicóticas potentes. Melhora clinicamente importante no estado global foi medida usando o Clinical Global Impression (CGI) e não houve diferença clara entre os grupos de clorpromazina e metiapina (evidência de qualidade muito baixa) e o número de participantes com parkinsonismo em oito semanas foi semelhante (evidência de qualidade muito baixa). Não há dados disponíveis para os resultados principais de melhora no estado mental, readmissão devido a recaída, satisfação com o tratamento, comportamento agressivo, ou violento ou custo do atendimento. A clorpromazina, usada por décadas, há necessidade de determinar se a metiapina é mais ou menos eficaz do que a clorpromazina (ZARE; BAZRAFESHAN, 2017).

A pericazina é farmacologicamente semelhante à clorpromazina, particularmente sedativa e parece induzir maior bloqueio noradrenérgico do que dopaminérgico. Em comparação com a clorpromazina, a pericazina tem maior atividade antiemética, antiserotonina

e anticolinérgica. Quando comparada aos antipsicóticos típicos, a recaída foi de apenas por uma pessoa tratada com pericazina (evidência de qualidade muito baixa). A pericazina foi associada a mais efeitos colaterais extrapiramidais do que os antipsicóticos típicos (*qualidade de evidência muito baixa*) e antipsicóticos atípicos (qualidade de evidência de qualidade muito baixa). Com base em evidências de qualidade muito baixa, não se determinar os efeitos da pericazina em comparação com os antipsicóticos típicos ou atípicos para o tratamento da esquizofrenia. No entanto, há algumas evidências de que a pericazina pode estar associada a uma maior incidência de efeitos colaterais extrapiramidais do que outros antipsicóticos (MATAR et al., 2014).

Outro antipsicótico típico, a levomepromazina foi comparado a outros antipsicóticos. Levomepromazina foi significativamente melhor na gravidade de Impressão Clínica Global (CGI) em comparação com a clorpromazina, sendo inferior a risperidona. Levomepromazina causou menos tremor, sendo necessário uma menor administração de medicação antiparkinsoniana em comparação com haloperidol. Levomepromazina causou menos acatisia em comparação com clorpromazina, mas mais hipotensão em comparação com a risperidona. A tontura foi frequente com a levomepromazina em comparação com outros medicamentos antipsicóticos. Os dados disponíveis não nos permitem comentar com segurança sobre a eficácia da levomepromazina para a esquizofrenia, requerendo estudos maiores e mais robustos comparando a levomepromazina com outros antipsicóticos (SIVARAMAN; RATTEHALLI; JAYARAM, 2010).

Seis pequenos ensaios comparando perazina com outros antipsicóticos (amisulprida, haloperidol, olanzapina, ziprasidona, zotepina), incluindo 384 participantes no total. Os resultados sobre eficácia não puderam ser meta-analisados porque os autores apresentaram seus resultados de maneiras muito diferentes. Nenhuma diferença óbvia nos eventos adversos entre a perazina e outros antipsicóticos pode ser tirada devido os dados serem limitados. Duas comparações de haloperidol não apresentaram efeitos colaterais extrapiramidais de uma forma que fosse adequada para uso em meta-análise, mas três pequenas comparações com os antipsicóticos de segunda geração zotepina e amissulprida não mostraram maior risco de acatisia, discinesia, parkinsonismo ou tremor com perazina. O número, tamanho e relato de ensaios clínicos randomizados com perazina são insuficientes para apresentar conclusões firmes sobre as propriedades deste antipsicótico (LEUCHT; HELFER; HARTUNG, 2014).

Um segundo estudo avaliou a atividade da perfenazina, com potência semelhante ao haloperidol, em relação a outros fármacos antipsicóticos, não sendo encontradas diferenças reais no efeito entre os fármacos e não houve diferença significativa entre os grupos para

aqueles considerados "sem melhora ou deterioração". Morte não foi relatada em nenhum dos estudos incluídos e não houve diferença significativa nas taxas de distonia com perfenazina em relação a quaisquer outros medicamentos antipsicóticos (evidência de qualidade muito baixa), nem houve uma diferença significativa para os eventos adversos graves (evidência de qualidade muito baixa). Embora a perfenazina tenha sido usada em ensaios randomizados por mais de 50 anos, relatórios incompletos não permitem tirar conclusões claras. Na melhor das hipóteses, pode-se dizer que a perfenazina mostrou efeitos e eventos adversos semelhantes aos de vários outros antipsicóticos (HARTUNG; SAMPSON; LEUCHT, 2015).

O benperidol apresenta maior potência neuroléptica em termos de bloqueio do receptor D2, porém há alto risco de efeitos extrapiramidais, limitando seu uso. A resposta deste fármaco foi comparada a perfenazina. Apesar das limitações dos estudos incluídos, o benperidol apresentou uma atividade inferior à perfenazina, estado global nem melhor nem pior (SCHWARZ; HARTUNG; LEUCHT, 2005).

A clozapina, quando utilizada para o tratamento da esquizofrenia, melhora os sintomas positivos (como delírios e alucinações) e sintomas negativos (como retraimento e falta de fala). Entretanto havia uma dúvida em relação as RAMs e então se realizou a meta-análise, sendo comparada diferentes níveis de doses utilizadas deste fármaco para o tratamento da doença. Não houve nenhuma evidência de efeito no estado mental entre os regimes de dose padrão, baixa e muito baixa, mas nenhum estudo realizado com doses altas ou muito altas de clozapina recomendou seu uso. As medições de IMC foram semelhantes entre os grupos no curto prazo, embora o ganho de peso tenha sido menor com uma dose muito baixa em comparação com a dose padrão em um estudo. Houve evidência limitada de que a incidência de alguns efeitos adversos foi maior com a dose padrão em comparação com regimes de dose mais baixa. Mais estudos são necessários para validar relatar resultados como recaída, remissão, funcionamento social, utilização de serviços, custo-benefício, satisfação com o atendimento e qualidade de vida. Há uma falta particular de dados de resultados de médio ou longo prazo (SUBRAMANIAN; VÖLLM; HUBAND, 2017).

A risperidona é um dos antipsicóticos conhecida de causar menos distúrbios do movimento do que a clorpromazina e haloperidol, afirma-se que a risperidona pode melhorar os sintomas negativos, tem benefícios marginais em termos de melhora clínica limitada, devem ser considerados seu maior custo e maior tendência a causar efeitos colaterais, como ganho de peso. Dados importantes de longo prazo que favorecem o efeito da risperidona na recaída precisam ser replicados por pesquisadores independentemente dos fabricantes do medicamento (HUNTER et al., 2003).

Outra meta-análise avaliou a dose ideal da risperidona para obter um equilíbrio entre obter os efeitos mais positivos para os resultados menos negativos. Uma dessas doses (intervalo de dose padrão inferior, 4- <6 mg / dia) parece ideal para resposta clínica e efeitos adversos. Evidências fracas sugerem que doses baixas ( $\geq 2$ - <4 mg / dia) podem ser valiosas para pessoas em seu primeiro episódio da doença. Doses altas ( $\geq 10$  mg / dia) não apresentaram nenhuma vantagem sobre quaisquer outras faixas de doses e causaram mais RAMs, especialmente para distúrbios do movimento. Dose ultrabaixa (<2 mg / dia) parecia inútil, sendo recomendado o uso de dose baixa até a dose padrão mais baixa para diferentes tipos de pacientes individuais (LI; XIA; WANG, 2009).

Outro estudo comparou as vantagens do uso de risperidona na forma de depósito em ao uso oral, pelo menos a curto prazo. Em pessoas que aderem ao tratamento oral diário com a risperidona, o benefício da forma depósito é aproximadamente igual à risperidona oral. É possível que a formulação de depósito, no entanto, possa trazer benefício para pessoas que não aderem ao tratamento, isso é comum na esquizofrenia e este tipo de formulação não aumento do risco de efeitos colaterais extrapiramidais (SAMPSON et al., 2016).

O palmitato de paliperidona, metabólito ativo da risperidona, a curto prazo foi mais eficaz do que o placebo. Porém, seus efeitos adversos são semelhantes aos da risperidona, com distúrbios de movimento extrapiramidais, ganho de peso e taquicardia. Embora nenhuma diferença tenha sido encontrada na incidência de resultados sexuais adversos relatados, o palmitato de paliperidona está associado a aumentos substanciais na prolactina sérica. Quando administrado de forma flexível com doses médias de aproximadamente 70 a 110 mg a cada quatro semanas, o palmitato de paliperidona parece ter eficácia e tolerabilidade a risperidona de ação prolongada administrada doses médias de aproximadamente 35 mg a cada duas semanas (NUSSBAUM; STROUP, 2012).

A risperidona e a olanzapina são escolhas populares entre os medicamentos da nova geração. Em caso de prevenção da recaída e re-hospitalização, a olanzapina parece ser mais eficaz, mais a maioria dos dados do estado mental mostraram que os dois medicamentos possuem eficácia semelhantes. Ambos os medicamentos comumente causam eventos adversos: 75% dos pacientes apresentam um evento adverso; 20% de sintomas anticolinérgicos; ambos os grupos experimentaram insônia, embora tenha sido mais frequente com a risperidona; e cerca de 30% experimentaram sonolência. Pessoas tratadas com qualquer um dos medicamentos frequentemente experimentaram alguns sintomas extrapiramidais; 25% que usam risperidona precisam de medicação para aliviar esses sintomas. Pessoas alocadas para risperidona foram menos propensas a ganhar peso em comparação com aquelas que receberam olanzapina e o

ganho de peso foi frequentemente considerável e de início rápido. Os participantes da risperidona eram menos propensos a deixar o estudo devido a efeitos colaterais metabólicos, mais propensos a experimentar ejaculação anormal. Ambos estão associados à redução dos sintomas psicóticos, mas comumente causam RAMs (JAYARAM; HOSALLI; TSTROUP, 2006).

Outro ponto em questão é que o uso de antipsicóticos atípicos, como risperidona e olanzapina, podem ser eficazes na redução da agressividade e, no caso da risperidona, redução também da psicose. Mas, foi observado que essas drogas estão associadas aos eventos adversos cerebrovasculares graves e sintomas extrapiramidais. Com isso, apesar da eficácia modesta, nem risperidona e nem olanzapina devem ser utilizadas na rotina dos tratamentos para agressividade e psicose, pois o aumento expressivo dos efeitos adversos deve ser considerado, a menos que seja identificado muito sofrimento ou risco de dano físico aos indivíduos que convivem com o paciente. Além disso, duas meta-análises demonstraram o aumento de mortalidade pelo uso de antipsicóticos atípicos (BALLARD; WAITE; BIRKS, 2006).

A quetiapina possui baixa propensão para ocasionar os distúrbios do movimento é eficaz para o tratamento da esquizofrenia. Em comparação com os antipsicóticos de primeira geração e a risperidona, a quetiapina apresenta menor risco de distúrbios do movimento, mas maior risco de tontura, boca seca e sonolência. Estudos de efeitos de médio e longo prazo, incluindo custo-benefício, qualidade de vida, funcionamento social e utilização de serviços, em comparação com os efeitos de antipsicóticos típicos e atípicos, devem ser realizados com a quetiapina (SRISURAPANONT et al., 2004).

Estudo mais recente comparou a quetiapina oral com medicamentos antipsicóticos típicos. Em comparação com os antipsicóticos típicos, a quetiapina pode causar menos efeitos adversos, menor taxa de alterações no ECG, menos efeitos extrapiramidais gerais (*evidência de qualidade moderada*) e menos efeitos extrapiramidais específicos, incluindo acatisia, parkinsonismo, distonia e tremor. Além disso, pode causar menor nível de prolactina (*evidência de qualidade moderada*) e menor ganho de peso em comparação com alguns antipsicóticos típicos a curto prazo. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos em tentativa de suicídio, suicídio, morte, prolongamento do QTc, hipotensão, taquicardia, sedação, ginecomastia, galactorreia, irregularidade menstrual e contagem de leucócitos (SUTTAJIT et al., 2013).

A quetiapina pode não diferir dos antipsicóticos típicos no tratamento de sintomas positivos e psicopatologia geral. Não existem diferenças claras em termos de tratamento dos

sintomas negativos. No entanto, causa menos efeitos adversos em termos de ECG anormal, efeitos extrapiramidais, níveis anormais de prolactina e ganho de peso (SUTTAJIT et al., 2013).

A sulpirida pode ser usada em combinação com outros medicamentos antipsicóticos na esperança de aumentar a eficácia, especialmente, para aqueles cuja esquizofrenia se mostrou resistente ao tratamento em monoterapia. Sulpirida associada a clozapina é, provavelmente, mais eficaz do que a clozapina em monoterapia (WANG et al., 2010).

O dicloridrato de zuclopentixol oral (Clopixol) é usado em pessoas com sintomas psicóticos. Está associada à síndrome neuroléptica maligna, prolongamento do intervalo QTc, reações extrapiramidais, tromboembolismo venoso e pode modificar as respostas de insulina e glicose. O dicloridrato de zuclopentixol parece causar mais Transtornos do Movimento Extrapiramidal (EPSEs) do que a clozapina, risperidona ou perfenazina, mas não houve diferença nos EPSEs quando comparados clorpromazina. Números semelhantes exigiram hipnóticos / sedativos quando o dicloridrato de zuclopentixol foi comparado à sulpirida, e números semelhantes de efeitos colaterais relatados foram encontrados quando seus isômeros foram comparados. Os dados relatados indicam que o dicloridrato de zuclopentixol não demonstra diferença nos estados mentais ou globais em comparação com o placebo, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, perfenazina, sulpirida, tiotixeno, trifluoperazina, depósito e isômeros. O dicloridrato de zuclopentixol, quando comparado à risperidona, é favorecido quando avaliado pela Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) em curto prazo, mas não em médio prazo. Há necessidade de mais estudos cobrindo este tópico com mais comparações de antipsicóticos para resultados atualmente relevantes (BRYAN; PURCELL; KUMAR, 2017).

A amisulprida tem algumas vantagens para o tratamento dos sintomas gerais e negativos da esquizofrenia, está associada a menos distúrbios do movimento do que os medicamentos convencionais de alta potência, e o uso medicação antiparkinsoniana é menor. A ocorrência de outros eventos adversos, além dos Efeitos Extrapiramidais (EPS), foi indicada de forma muito menos consistente (NETO; SOARES; LIMA, 2002).

A trifluoperazina, antipsicótico de "alta potência", embora existam lacunas nos dados, parece haver consistência em relação sua eficácia ser semelhante a outros neurolépticos e que seu perfil de eventos adversos é semelhante aos demais fármacos. Foi alegado que a trifluoperazina é eficaz em baixas doses para pacientes com esquizofrenia, mas isso não parece se basear em evidências baseadas em estudos de boa qualidade. (MARQUES; SOARES; LIMA, 2004).

Alguns autores sugeriram que a loxapina é mais eficaz do que os antipsicóticos típicos na redução dos sintomas negativos da esquizofrenia, que os efeitos adversos extrapiramidais geralmente não são observados. É tão eficaz quanto medicamentos típicos em curto prazo (4 a 12 semanas). Dados heterogêneos muito limitados sugerem que, administrada por via intramuscular (IM), a loxapina pode ser pelo menos tão sedativa quanto o haloperidol IM e o tiotixeno. A loxapina também é tão eficaz quanto os atípicos (risperidona, quetiapina). O perfil de RAM é semelhante ao típico, mas a loxapina pode causar mais efeitos adversos extrapiramidais quando comparada aos atípicos. A loxapina é um antipsicótico que não é claramente distinto dos medicamentos típicos ou atípicos em termos de seus efeitos no estado global ou mental (CHAKRABARTI et al., 2007).

A tioridazina é sedativa, não causou mais distúrbios de movimento do que o placebo. Quando comparada com antipsicóticos típicos, não foi encontrada nenhuma diferença significativa no estado global, no número de pessoas que abandonaram o estudo precocemente 'por qualquer motivo'. Eventos adversos extrapiramidais menores para aqueles alocados para tioridazina, parece estar associada a efeitos adversos cardíacos e alterações eletrocardiográficas. Embora existam deficiências, parece haver consistência suficiente em diferentes desfechos e períodos para confirmar que a tioridazina é um antipsicótico de eficácia semelhante a outros antipsicóticos e o perfil de eventos adversos é semelhante aos demais fármacos, mas pode apresentar menor índice de problemas extrapiramidais e maior índice de alterações no ECG (FENTON; RATHBONE; REILLY, 2007).

Zotepina é particularmente eficaz para os sintomas negativos, e estudos compararam com medicamentos típicos, sugerem que a zotepina pode ser tão eficaz quanto esses medicamentos mais antigos. Medidas do estado mental de nenhuma melhora clinicamente importante' favorecem a zotepina quando comparada com outras drogas ativas. A zotepina pode resultar em menos efeitos adversos nos distúrbios do movimento do que os antipsicóticos típicos (SILVA; FENTON; RATHBONE, 2006).

Aripiprazol possui boas propriedades antipsicóticas e RAMs mínimas. Quando comparado com o tratamento padrão (grupo misto recebendo antipsicóticos típicos e atípicos), o aripiprazol teve significativamente menos pessoas que não responderam ao tratamento, insatisfeito com o cuidado e menos pessoas deixando o estudo mais cedo. O aripiprazol pode ser eficaz no tratamento da esquizofrenia, mas não difere muito dos antipsicóticos típicos e atípicos no que diz respeito à resposta ao tratamento, eficácia ou tolerabilidade. Em comparação com os antipsicóticos típicos, o aripiprazol pode ter um risco menor de acatisia e, em

comparação com os antipsicóticos atípicos, menos risco de prolactina elevada e prolongamento do intervalo QTc (El-SAYEH; MORGANTI, 2006).

Pessoas que receberam asenapina demonstraram reduções significativas nos sintomas negativos em curto prazo, menor incidência de efeitos adversos graves a médio prazo. Não houve diferença clara nas pessoas que interromperam o estudo por qualquer motivo entre asenapina e placebo em curto prazo. Nenhum ensaio relatou dados sobre sintomas ou custos extrapiramidais. Existem algumas evidências, embora preliminares, de que a asenapina proporciona uma melhora nos sintomas positivos, negativos e depressivos, ao mesmo tempo que minimiza o risco de efeitos adversos. No entanto, devido à baixa qualidade e quantidade limitada de evidências, continua difícil recomendar o uso de asenapina para pessoas com esquizofrenia (HAY et al., 2015).

Injeções de fármacos de depósito de longa ação, como fluspirileno, são amplamente utilizadas como meio de tratamento de manutenção de longo prazo. Um ensaio comparou fluspirileno e placebo e não relatou diferenças importantes na melhora global e distúrbios do movimento no grupo fluspirileno, não houve dados convincentes mostrando a vantagem da clorpromazina oral ou outros antipsicóticos de depósito sobre o decanoato de fluspirileno. Não foi encontrada diferença entre fluspirileno de depósito e outros antipsicóticos orais no que diz respeito a recaídas ou ao número de pessoas que abandonaram o estudo precocemente. Os dados do estado global (CGI) não foram significativamente diferentes, a curto prazo, ao comparar o fluspirileno com outros depósitos, nenhuma diferença significativa foi aparente entre o fluspirileno e outros depósitos em relação ao número de pessoas que abandonaram o ensaio antes ou taxas de. Os efeitos adversos extrapiramidais foram significativamente menos prevalentes nos grupos de fluspirileno, demais RAMs foram semelhantes. Não houve diferença significativa para distúrbios do movimento em um estudo de curto prazo. A escolha de se usar fluspirileno como medicamento de depósito e se ele tem vantagens sobre outros depósitos não pode, no momento, ser informada por dados derivados do ensaio (ABHIJNHAN et al., 2007).

As injeções de depósito de longa ação de decanoato de bromperidol são utilizadas para o tratamento de manutenção de longo prazo, e possui eficácia semelhante ao depósito de flufenazina, Pessoas alocadas para decanoato de flufenazina e decanoato de haloperidol tiveram menos recaídas do que aquelas que receberam decanoato de bromperidol. As pessoas que receberam decanoato de bromperidol necessitaram de medicação antipsicótica adicional um pouco mais frequentemente do que aquelas que tomaram decanoato de flufenazina e decanoato de haloperidol, O uso de benzodiazepínicos foi muito semelhante em ambos os grupos. As pessoas deixaram o grupo do decanoato de bromperidol com mais frequência do que aquelas

que tomaram outra preparação de depósito. Os efeitos adversos anticolinérgicos foram igualmente comuns entre o bromperidol e outros depósitos e medicação anticolinérgica adicional foi necessária com igual frequência em ambos os grupos de depósito, embora os resultados tendam a favorecer o grupo de decanoato de bromperidol. A incidência de distúrbios do movimento foi semelhante em ambos os grupos de depósito. Dados experimentais mínimos e mal relatados sugerem que o decanoato de bromperidol pode ser melhor do que a injeção de placebo, mas menos valioso do que a flufenazina ou o decanoato de haloperidol (PURGATO; ADAMS, 2012).

O penfluridol é um agente antipsicótico oral de longa ação, administrado uma vez por semana. Estudo comparou este fármaco a outros antipsicóticos e não houve diferenças particulares entre penfluridol versus clorpromazina, flufenazina, trifluoperazina, tioridazina ou tiotixeno para as principais medidas de desfecho em ensaios de médio prazo: 'melhora no estado global', 'sair do estudo mais cedo', 'uso de antipsicótico adicional, de medicação antiparkinsoniana e RAMs. Em geral, para as medidas de eficácia e segurança, não foram estabelecidas diferenças, mas o penfluridol foi superior em manter os pacientes em tratamento. A eficácia e o perfil de efeitos adversos do penfluridol são semelhantes aos de outros antipsicóticos típicos; oral e depósito. Além disso, o penfluridol se mostra uma opção de tratamento adequada para pessoas que com dificuldade na adesão ao uso diário de medicamentos e que não se adaptam aos medicamentos de depósito. Um dos resultados que favoreceu o penfluridol foi uma menor taxa de abandono em médio prazo quando comparado aos medicamentos de depósito. Também é uma opção para quem sofre de esquizofrenia com sintomas psicóticos residuais que, no entanto, precisam do uso contínuo de medicação antipsicótica. Um benefício adicional do penfluridol é que é uma intervenção de baixo custo (SOARES; LIMA, 2006).

Muitas pessoas com esquizofrenia não obtêm uma resposta satisfatória com antipsicótico inicial e um segundo antipsicótico, em combinação com o primeiro, é usado nessas situações. A maioria das evidências sobre o uso de combinações de antipsicóticos vem de estudos de curto prazo, limitando a avaliação da eficácia e segurança de longo prazo. Evidências de qualidade muito baixa de que uma combinação de antipsicóticos pode melhorar a resposta clínica. Também houve evidências de qualidade muito baixa de que uma combinação de antipsicóticos pode não fazer diferença na prevenção dos participantes de abandonarem o estudo precocemente, prevenindo recaídas e / ou causando eventos adversos mais graves do que a monoterapia. (ORTIZ - ORENDAIN et al., 2017).

Estudo avaliou a eficácia do tratamento da esquizofrenia por meio do tratamento com medicamentos glutamatérgicos. Em todos esses estudos, glicina, D-serina, D-cicloserina ou ampaquina CX516 foram usados para aumentar o efeito dos medicamentos antipsicóticos. A D-cicloserina, um agonista parcial dos receptores NMDA, parecia ineficaz em relação aos sintomas da esquizofrenia. Os co-agonistas do receptor NMDA, glicina e D-serina, mostraram alguns efeitos na redução dos sintomas negativos da esquizofrenia, mas a magnitude do efeito foi moderada. Não houve diferença nas taxas de resposta entre a glicina e o controle em termos de melhora de mais de 20% dos sintomas negativos. Houve também alguns efeitos a favor da glicina e / ou D-serina em termos de sintomas gerais, sobre sintomas positivos e funcionamento cognitivo não indicaram um efeito estatisticamente significativo da glicina ou D-serina. Em geral, todos os medicamentos glutamatérgicos pareceram ineficazes em reduzir ainda mais os sintomas positivos da doença quando adicionados ao tratamento antipsicótico existente. Glicina e D-serina podem melhorar um pouco os sintomas negativos quando adicionados à medicação antipsicótica regular, mas os resultados não foram totalmente consistentes e os dados são poucos para permitir conclusões firmes (TIIHONEN; WAHLBECK, 2006).

Outro estudo teve como objetivo da revisão foi avaliar os efeitos clínicos, segurança e custo-eficácia dos inibidores da acetilcolinesterase para o tratamento de pessoas com esquizofrenia. O inibidor da acetilcolinesterase mais antipsicótico mostrou benefício em relação ao antipsicótico e ao placebo nos resultados, tais como: **estado mental**, em especial, na pontuação média do desfecho de sintomas negativos da PANSS e a melhora nos sintomas depressivos; **domínios cognitivos**, tais como a atenção, memória visual, memória verbal e linguagem e funcionamento executivo; tolerabilidade. Os resultados parecem favorecer o uso de inibidores da acetilcolinesterase em combinação com antipsicóticos em alguns domínios do estado mental e cognição, mas por causa das várias limitações nos estudos e as evidências são fracas, há necessidade de estudos pragmáticos randomizados grandes, independentes, bem desenhados, conduzidos e relatados (SINGH; KOUR; JAYARAM, 2012).

Muitas pessoas com esquizofrenia não obtêm uma resposta satisfatória ao tratamento com o tratamento antipsicótico é associado o valproato. Existem evidências limitadas de que associação pode ser eficaz para a resposta clínica geral e também para sintomas específicos, especialmente em termos de excitação e agressão. No entanto, o valproato foi associado a uma série de RAMs, entre os quais sedação e tontura apareceram significativamente mais frequentemente do que nos grupos de controle (WANG et al., 2016). Adicionar lamotrigina ao tratamento antipsicótico em andamento demonstrou ser benéfico em estudos preliminares. As

evidências para o uso de lamotrigina como um adjuvante para pessoas com esquizofrenia não são robustas (PREMKUMAR; PICK, 2006).

Outro estudo comparou a carbamazepina com antipsicóticos como o único tratamento para esquizofrenia. Não foram encontradas diferenças em termos de estado mental ao comparar a redução de 50% nos escores da Brief Psychiatric Rating Scale, efeito favorável para a carbamazepina foi encontrado quando mais pessoas que receberam o antipsicótico (perfenazina) tiveram parkinsonismo. O aumento da carbamazepina foi superior em comparação com os antipsicóticos isoladamente em termos de melhora global geral, mas o número de participantes foi baixo. Não houve diferenças para o resultado do estado mental de redução de 50% nas pontuações BPRS. Menos pessoas no grupo de aumento de carbamazepina tiveram distúrbios de movimento do que aqueles que tomaram haloperidol sozinho. Não há dados disponíveis sobre os efeitos da carbamazepina em subgrupos de pessoas com esquizofrenia e comportamento agressivo, sintomas negativos ou anormalidades no EEG ou com transtorno esquizoafetivo. Com base nas evidências derivadas de estudos randomizados atualmente disponíveis, a carbamazepina não pode ser recomendada para uso clínico de rotina para o tratamento ou aumento do tratamento antipsicótico da esquizofrenia. No momento, estudos grandes, simples, bem planejados e relatados são justificados - especialmente se enfocando pessoas com episódios violentos e pessoas com transtornos esquizoafetivos ou aqueles com esquizofrenia e anormalidades no EEG (LEUCHT et al., 2014).

Um sintoma comum entre as pessoas com esquizofrenia é o comportamento agitado, violento e agressivo que pode ser perigoso para si mesmas ou para outras pessoas. Para minimizar estes problemas podem ser usadas as seguintes classes de fármacos: antipsicóticos típicos; benzodiazepínicos; e, mais recentemente, antipsicóticos atípicos. Meta-análise explorou o efeito dos benzodiazepínicos (isoladamente ou em combinação com antipsicóticos; placebo; e anti-histamínicos). Neste estudo, há boas evidências que sugerem que os benzodiazepínicos (BDZs) são pelo menos eficazes quanto os antipsicóticos na redução da agitação associada à doença mental (GILLIES et al., 2013).

A utilização de antipsicóticos e benzodiazepínicos são normalmente indicadas, em doses iniciais mínimas e ajustadas conforme a necessidade clínica, com prioridade para a via oral ou inalada, evitando a via intramuscular no início do tratamento. Isso porque os tratamentos intravenosos podem interferir na preservação do vínculo com o paciente, na relação de confiança e a segurança dele e da equipe (GARRIGA et al., 2016).

Devido ao alto número de pacientes esquizofrênicos que não respondem adequadamente à monoterapia com medicamentos antipsicóticos, há evidências relativas quanto à eficácia e

segurança de medicamentos adicionais, examinadas em vários ensaios clínicos. Por exemplo, algumas evidências sugerem que os benzodiazepínicos são eficazes para sedação de curto prazo e podem ser considerados para acalmar pacientes na fase aguda da esquizofrenia (DOLD et al., 2012).

Quando se comparou as RAMs ocasionadas pelos antipsicóticos (ganho de peso, tremores, tremores e fala arrastada) as ocasionadas pelos BDZs observou-se que estas foram maiores em pessoas. No entanto, as taxas mais baixas de RAMs foram observadas em pessoas que recebem benzodiazepínicos. Entretanto, ainda as evidências são limitadas para sugerir que os benzodiazepínicos (sozinhos ou em combinação com antipsicóticos) são claramente superiores aos antipsicóticos (sozinhos ou em combinação com anti-histamínicos) na redução do comportamento psicótico agudo, como agressão ou agitação. (GILLIES et al., 2013).

Embora os benzodiazepínicos sejam usados com muita frequência na prática clínica, não há, além da sedação de curto prazo, nenhuma evidência empírica para apoiar seu uso disseminado. Na melhor das hipóteses, os benzodiazepínicos podem ser usados com eficácia para acalmar ou sedar pessoas com esquizofrenia em um período ultracurto com um episódio agudo de transtorno esquizofrênico. Pessoas com esquizofrenia devem saber que os benzodiazepínicos podem ajudá-los a se acalmar durante as exacerbações do transtorno e que seu uso para essa indicação não está associado a um grande número de efeitos adversos (DOLD et al., 2012).

Em oito estudos comparando lítio com medicamentos antipsicóticos como o único tratamento, mais participantes no grupo de lítio abandonaram os estudos mais cedo, participantes que receberam aumento de lítio tiveram uma resposta clinicamente significativa, no entanto, esse efeito se tornou não significativo quando excluímos os participantes com transtornos esquizoafetivos em uma análise de sensibilidade. A base de evidências para o uso de lítio na esquizofrenia é limitada, existem algumas evidências de baixa qualidade GRADE de que o aumento dos antipsicóticos com lítio é eficaz (LEUCHT et al., 2015).

Estudo realizado com pacientes esquizofrênicos tratados com antipsicótico atípicos associado ao biperideno por pelo menos 3 meses, avaliou a descontinuação, após a 4ª semana, do biperideno usando as *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS-J), *Schizophrenia Quality of Life Scale* (SQLS-J) e Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS). O biperideno foi descontinuado com segurança na maioria dos pacientes, e nenhum sintoma extrapiramidal emergente foi observado. Melhorias significativas foram mostradas na atenção, velocidade de processamento e pontuação composta. Além disso, a pontuação da condição psicossocial no SQLS-J e a pontuação da psicopatologia geral no PANSS melhoraram

significativamente após a interrupção do biperideno. A descontinuação do uso de biperideno em longo prazo pode ser justificada em pacientes com esquizofrenia tratados com antipsicóticos atípicos, pois pode melhorar a função cognitiva, QV subjetiva e sintomas psiquiátricos sem efeitos adversos significativos (OGINO et al., 2011).

O Protocolo Clínico para a esquizofrenia que vigora atualmente é baseado no PCDT do Ministério da Saúde de 2013, obedecendo os critérios de inclusão como: pacientes com diagnóstico de esquizofrenia; presença de um familiar ou responsável legal interessado; com disponibilidade e participativo nas ações do tratamento, que possam garantir a adesão ao serviço de atendimento psiquiátrico ambulatorial ou de internação. Após cumprir os critérios estabelecidos pelo protocolo, inicia-se o tratamento medicamentoso com uso dos antipsicóticos, sem ordem de preferência, exceto a clozapina que não é indicada no tratamento inicial. Tais tratamentos devem iniciar em monoterapia, ou seja, um medicamento por vez, conforme o perfil de segurança e tolerabilidade do paciente (BRASIL, 2013).

Caso ocorra falha terapêutica, após o mínimo de 6 meses nas doses adequadas e sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (British Psychiatric Rating Scale – BPRS), deve-se realizar uma segunda tentativa com outro antipsicótico. Além disso, em casos de intolerância dos efeitos extrapiramidais, são indicados após ajuste de dose o biperideno ou propranolol. Ainda, nos casos de persistência desses efeitos, mesmo com o uso do segundo antipsicótico, a indicação é substituir por outro antipsicótico com menor perfil dos efeitos extrapiramidais, como olanzapina, quetiapina ou ziprasidona. Os medicamentos sugeridos no protocolo são: risperidona, comprimidos de 1, 2 e 3 mg; quetiapina, comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg; ziprasidona, cápsulas de 40 e 80 mg; olanzapina, comprimidos de 5 e 10 mg; clozapina, comprimidos de 25 e 100 mg; clorpromazina, comprimidos de 25 e 100 mg ou solução oral de 40 mg/mL; haloperidol, comprimidos de 1 e 5 mg, solução oral 2 mg/mL ou decanoato de haloperidol solução injetável 50 mg/mL. Assim, se for identificada alguma impossibilidade de adequada adesão ao uso oral de qualquer um desses medicamentos, será indicado um medicamento de depósito, o decanoato de haloperidol (BRASIL, 2013).

### **Pacientes em tratamento medicamentoso com resposta parcial e sem resposta**

Toda vez em que o paciente não responde de forma satisfatória ao tratamento medicamentoso, algumas questões devem ser analisadas, tais como: diagnóstico, o fármaco que está sendo usado, a dose, a duração do tratamento e a adesão, sendo a adesão um dos principais motivos do insucesso terapêutico.

Conforme dito anteriormente, o tratamento medicamentoso representa um grande desafio para o paciente. Diariamente, o paciente precisa utilizar medicamentos e o sucesso terapêutico depende da adesão, que pode ser definida como o grau de concordância entre orientações recebida em relação ao uso do medicamento e o comportamento do usuário (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Vários fatores contribuem para a não adesão ao tratamento medicamentosos, tais como as características do paciente, à doença em si, aos medicamentos utilizados e à interação entre o paciente e os serviços de saúde, entre outros (TAVARES et al., 2013). Uma barreira importante é o tratamento de doenças que necessitam a associação de diferentes medicamentos (COLEMAN et al., 2012), em especial, quando o paciente não tem ajuda de familiar para a administração dos medicamentos (ARRUDA et al., 2015).

Além da polifarmácia, outros fatores podem contribuir para a não adesão ao tratamento medicamentoso, como: doenças crônicas, que podem contribuir para a não adesão; a falta de sintomas clínicos explícitos também pode favorecer a não adesão (TAVARES et al., 2016); estilo de vida do paciente; organização dos serviços de saúde e o não estabelecimento de confiança entre paciente e a equipe de saúde. Conhecer os possíveis fatores associados à não adesão medicamentosa entre os pacientes com esquizofrenia pode contribuir para a elaboração de estratégias que visem aumento da adesão ao tratamento medicamentoso (ARRUDA et al., 2015).

Até o momento, não há um método considerado padrão ouro para avaliação da adesão (OSTEBERG; BLASCHKE, 2005), sendo utilizados métodos que visam confirmar a ingestão do medicamento, denominados métodos diretos (OIGMAN, 2006) e métodos indiretos, tais como: autorrelato, contagem manual e eletrônica de comprimidos, retirada de medicamentos em farmácias, dosagens laboratoriais de fármacos ou metabólitos de fármacos além de questionários (HAWKSHEAD; KROUSEL-WOOD, 2007; GUSMÃO et al., 2009). Os questionários possuem baixa sensibilidade e acurácia, porém podem ser eficientes para diferenciar a baixa adesão da ausência de resposta quando associados a métodos, como o dispositivo de contagem eletrônica de pílulas (DIAZ et al., 2001; ZELLER; SCHROEDER; PETERS, 2007).

No Brasil, o questionário mais usado é do Teste de Morisky-Green (TMG), tendo sido validado para a pesquisa de adesão entre pacientes hipertensos e na avaliação apresentou uma boa especificidade (STRELEC; PIERIN; MION JR, 2003; PRADO JR; KUPEK; MION, 2007; SANTA HELENA; NEMES; ELUF-NETO, 2008). Este questionário contém apenas 4 perguntas, com respostas sim ou não, sendo atribuído o valor zero para o SIM e 1 ponto para o

Não. A somatória de pontos gera um escore de 4 (Alta Adesão) a 0 (Baixa Adesão; MORISKY et al., 1986; Quadro 1).

**Quadro 1:** Instrumento de aplicação do Teste de Morisky

Quando você se sente bem, algumas vezes você deixa de tomar seu remédio? <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Com frequência <input type="checkbox"/> Às vezes <input type="checkbox"/> Raramente <input type="checkbox"/> Nunca
Quando você se sente mal com o remédio, às vezes deixa de tomá-lo? <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Com frequência <input type="checkbox"/> Às vezes <input type="checkbox"/> Raramente <input type="checkbox"/> Nunca
Você, alguma vez, esquece de tomar o seu remédio? <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Com frequência <input type="checkbox"/> Às vezes <input type="checkbox"/> Raramente <input type="checkbox"/> Nunca
Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu remédio? <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Com frequência <input type="checkbox"/> Às vezes <input type="checkbox"/> Raramente <input type="checkbox"/> Nunca
Houve redução dos sintomas durante o tratamento? <input type="checkbox"/> Sim, não sinto mais os sintomas <input type="checkbox"/> Houve uma pequena melhora <input type="checkbox"/> Não, os sintomas continuam
Você teve alguma queixa em relação ao seu primeiro tratamento? Houve alguma alteração? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim → Quais?
Você relatou essas manifestações ao médico/ enfermeiro/ farmacêutico? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
Se sim para a pergunta anterior, o seu tratamento foi alterado? (Mudança de dose, troca de medicamentos, etc.; caso o paciente não se lembre, será pesquisado no <u>prontuário</u> ) → <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
Depois desta mudança, houve alteração desta queixa? Ou ela permaneceu ou até ficou mais grave? R =
Alguma vez, o médico mandou você fazer exame de sangue visando avaliar a quantidade do medicamento no sangue? (Caso o paciente não se lembre, será pesquisado no <u>prontuário</u> ) → <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
Quais os exames laboratoriais que você fez no decorrer do tratamento? Você sabe dizer se os resultados foram normais ou alterados? → <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
Em algum momento, você parou de tomar os medicamentos? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim → As suas queixas desapareceram?
Quando você voltou a usar os remédios, reapareceram as queixas? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim

A variável dependente final será “falta de adesão ao tratamento”. De acordo com a pontuação da Escala de Morisky, foi realizada a classificação da adesão em: aderente (nenhuma resposta positiva); moderada adesão (1 a 2 respostas positivas); baixa adesão (3 a 4 respostas positivas; BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012).

Outro questionário utilizado é o *Brief Medication Questionnaire* (SVARSTAD et al., 1999), que é instrumento dividido em três domínios que identificam barreiras à adesão quanto ao regime, às crenças e à recordação em relação ao tratamento medicamentoso na perspectiva do paciente. Durante sua validação, apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 100% no domínio regime, sendo potencialmente superior ao TMG (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012).

Uma vez identificado a falta de adesão ao tratamento medicamentoso, deve-se estabelecer estratégias que visem aumentar a adesão. As principais estratégias de intervenção que vem sendo adotadas são: educação do paciente ou dos cuidadores; simplificação do regime terapêutico; envolvimento de outros profissionais da saúde no tratamento, como o

farmacêutico; motivação do paciente, como por exemplo, envio de lembretes, apoio financeiro, entre outros incentivos (ROTTER et al., 1998; HAYNES, 2001; McDONALD et al., 2002; SCHROEDER et al., 2004).

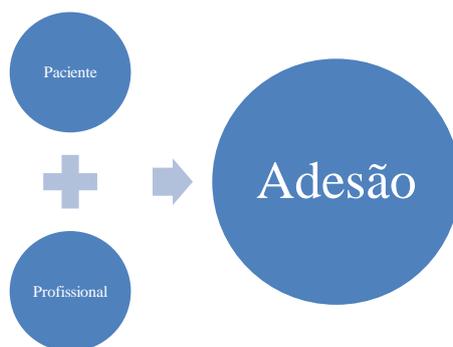
### **Aliança terapêutica**

Muitas vezes, os familiares e o paciente desenvolvem uma expectativa que a melhora da doença ocorre, imediatamente, após o tratamento. Entretanto, tal fato não real, e o paciente submetido ao tratamento medicamentoso por poucos dias ainda apresentam os sintomas da doença, e isto pode contribuir para o abandono do tratamento medicamentoso.

O paciente com esquizofrenia e outros problemas psiquiátricos são submetidos ao tratamento medicamentoso e psicoterápico. Para o esquizofrênico, a reabilitação pode ocorrer através de psicoterapia, terapia ocupacional, acompanhamento terapêutico, orientação familiar, abordagem psicossocial em instituições, grupos de autoajuda, ou seja, atividades com o intuito de reinserir o sujeito na família e na sociedade, exercendo papéis anteriormente desenvolvidos, desde que sejam respeitados os equipamentos de saúde mental existentes. Com isso, observa-se como a reestruturação da assistência psiquiátrica foi capaz de proporcionar mudanças que estimularam a participação da família no cuidado junto aos serviços de saúde (TOMAZI et al., 2014).

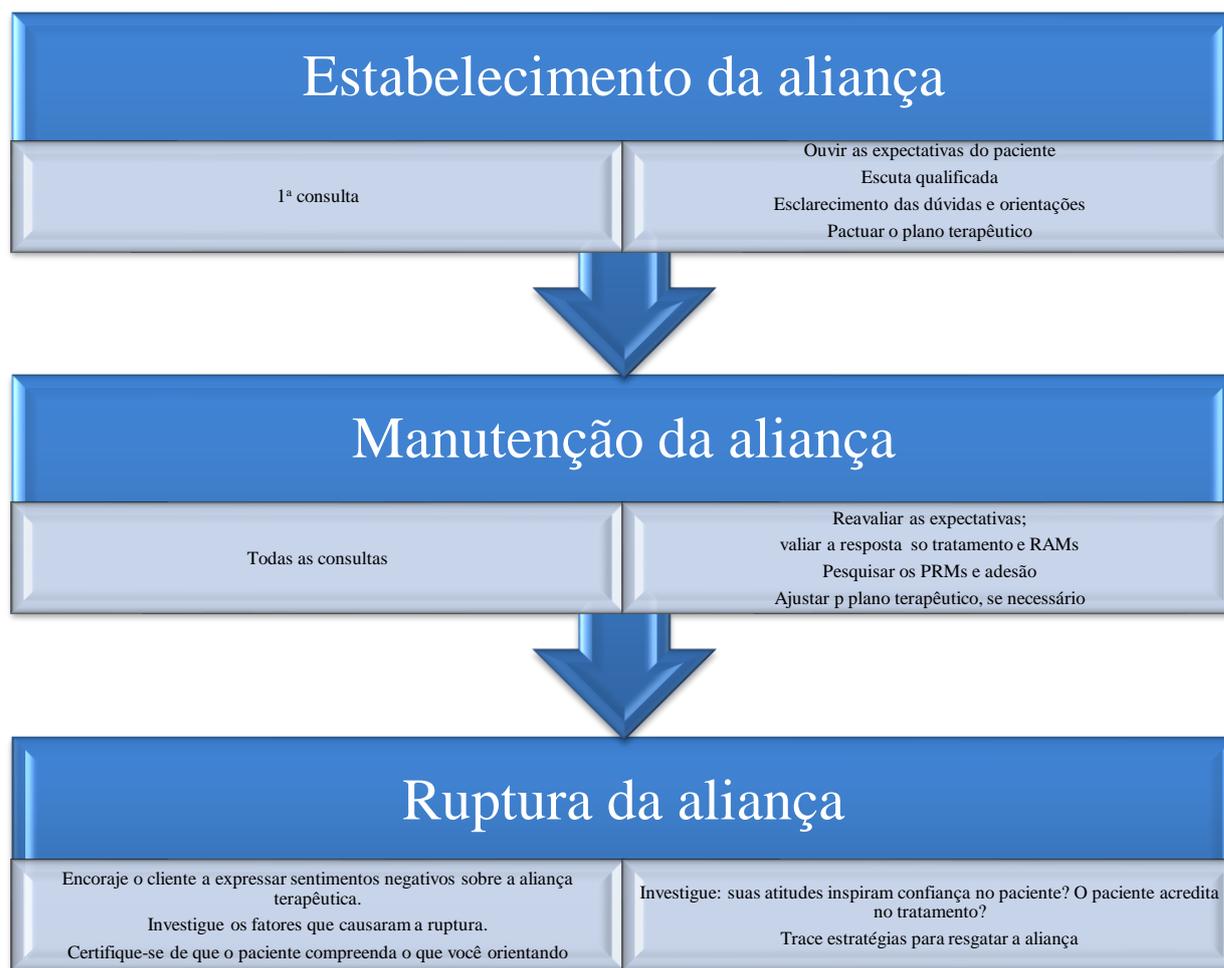
Na terapia, vários profissionais estabelecem a aliança terapêutica com seus pacientes, onde se estabelece o compromisso do paciente com o tratamento e aumenta a probabilidade de adesão. Talvez, a aliança terapêutica possa incluir ser estendida e incluir o tratamento medicamentoso, sendo o farmacêutico o profissional responsável pelo o estabelecimento da aliança (BLACKFORD, 2019).

Para que seja realizada esta aliança envolvendo o tratamento medicamentoso, o farmacêutico deve se mostrar empático; realizar uma escuta qualificada e demonstrar interesse pelos problemas relatados pelo o paciente; compreender as limitações do paciente e familiares, tentando ajuda-los na superação. O estabelecimento de um relacionamento de confiança entre o paciente, farmacêutico e demais profissionais da equipe, pode contribuir para a adesão ao tratamento e impactar positivamente na resposta a terapêutica.



**Figura 7:** Aliança entre o paciente e o farmacêutico com objetivo de aumentar a adesão

Como estabelecer a aliança entre o paciente e o farmacêutico? Logo, no acolhimento ou primeira consulta com o farmacêutico deve se apresentar ao paciente, mostra-se disponível a escuta-lo, entende-lo, traçar o plano de cuidado e apresenta-lo. É bom que o farmacêutico sensibilize ao paciente e cuidador em relação a importância da adesão ao tratamento, possíveis reações adversas e quais providências que devem ser tomadas e quanto tempo terá a resposta ao tratamento. Também, deve informar as consequências da não adesão ao tratamento medicamentoso e retirar todas as dúvidas. Após, simbolicamente, pode ser a aliança, entre o paciente/cuidador e farmacêutico, da adesão ao tratamento medicamentoso.



**Figura 8:** Aliança entre o farmacêutico e o paciente visando a promoção da adesão ao tratamento

Quando um paciente começa a perder a confiança no tratamento ou ocorre a ruptura com a equipe, ele fica mais vulnerável em abandonar o tratamento, e há a ruptura da aliança terapêutica. Esta ruptura pode ser momentânea, desde que seja identificada a causa e tomadas as providências para o resgate da aliança. Quando não diagnóstica a causa e não todas as providências, o paciente pode abandonar o tratamento e as consequências podem ser graves.

## REFERÊNCIAS

ABHIJNHAN, A.; ADAMS, C. E.; DAVID, A.; OZBILLEN, M. Depot fluspirilene for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001718.pub2>>.

ADAMS, C. E.; RATHBONE, G. A. A. J.; THORNLEY, B.; SOARES-WEISER, K. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000284.pub3>>.

AKIL, M.; WEINBERGER, D. Neuropathology and the neurodevelopmental model. In P. J. Harrison & G. W. Roberts (Eds.), **The neuropathology of schizophrenia. Progress and interpretation** (pp. 189-212). New York: Oxford University Press, 2000.

ARRUDA, D. C. J. D.; ETO, F. N.; VELTEN, A. P. C.; MORELATO, R. L.; OLIVEIRA, E. R. A. D. Fatores associados a não adesão medicamentosa entre idosos de um ambulatório filantrópico do Espírito Santo. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.** v.18(2), p. 327-337, 2015.

BALLARD, C. G.; WAITE, J.; BIRKS, J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** Issue 3, Art. N°.: CD003476, 2006.

BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Rev. Saúde Pública.** v.46, n° 2, p. 279-289, 2012.

BLACKFORD, M. Therapeutic Alliance: The One Big Clue That Your Therapist Can Help You. **FHEHealth.** 2019. Disponível em: <<https://fhrehab.com/learning/therapeutic-alliance-with-your-therapist/>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Esquizofrenia.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRESSAN, R. A.; PILOWSKY, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Rev. Bras. Psiq.** v.3, n° 25, p. 177-83, 2003.

BRYAN, E. J.; PURCELL, M. A.; KUMAR, A. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005474.pub2>>.

CASPI, A.; MOFFIT, T. E.; CANNON, M.; MCCLAY, J.; MURRAY, R.; HARRINGTON et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene x environment interaction. **Biol Psychiatry.** v.57, p. 1117-1127, 2005.

CHAKRABARTI, A.; BAGNALL, A. M.; CHUE, P.; FENTON, M.; PALANISAMY, V.; WONG, W.; XIA, J. Loxapine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001943.pub2>>.

**Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009005.pub2>>.

COLEMAN, C. I.; LIMONE, B.; SOBIERAJ, D. M.; LEE, S.; ROBERTS, M. S.; KAUR, R. et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. **J Manag Care Pharm.** v.18(7), p. 527-39, 2012.

DIAZ, E.; LEVINE, H. B.; SULLIVAN, M. C.; SERNYAK, M. J.; HAWKINS, K. A.; CRAMER, J. A.; WOODS, S. W. Use of the Medication Event Monitoring System to estimate medication compliance in patients with schizophrenia. **J Psychiatry Neurosci.** v.26(4), p. 325-329, 2001.

DOLD, M.; LI, C.; TARDY, M.; KHORSAND, V.; GILLIES, D.; LEUCHT, S. Benzodiazepines for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006391.pub2>>.

DUGGAN, L.; BRYLEWSKI, J. Antipsychotic medication versus placebo for people with both schizophrenia and learning disability. **Cochrane Database of Systematic Reviews Intervention**. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000030.pub2>>.

EI-SAYEH, H. G.; MORGANTI, C. Aripiprazole for schizophrenia. **Cochrane Database of systematic reviews**. Issue 2. Art. n°: CD004578. 2006. Disponível em: <<https://DOI:10.1002/14651858.CD004578.pub3>>.

FALKAI, P. and Força Tarefa da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) PARA DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO BIOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA et al. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia Parte 1: Tratamento agudo. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.33, n° 1, p. 7-64, 2006.

FENTON, M.; RATHBONE, J.; REILLY, J. Thioridazine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001944.pub2>>.

GARRIGA, M.; PACCHIAROTTI, I.; KASPER, S. et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. **The World Journal of Biological Psychiatry**. v.7(2), p. 86-128, 2016.

GILLIES, D.; SAMPSON, S.; BECK, A.; RATHBONE, J. Benzodiazepínicos para agressão ou agitação induzida por psicose: Revisão Sistemática. **Cochrane – Versão de Intervenção Publicada**. 2013. Issue 4, Art. N°.: CD003079.

GOFF, D. C.; COYLE, J. T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. **Am J Psychiatry**. v.158, p. 1367-1377, 2001.

GUSMÃO, W.; GINANI, G. F.; SILVA, G. V. D.; ORTEGA, K. C.; JR, D. M. Adesão ao tratamento em hipertensão arterial sistólica isolada. **Revista de Hipertensão**. v.16, n° 1, p. 28-43, 2009.

HARTUNG, B.; SAMPSON, S.; LEUCHT, S. Perphenazine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003443.pub3>>.

HAWKSHEAD, J.; KROUSEL-WOOD, M. A. Techniques for measuring medication adherence in hypertensive patients in outpatient settings: advantages and limitations. **Dis Manag Health Outcomes**. v.15, p. 109-18, 2007.

HAY, A.; BYERS, A.; SERENO, M.; BASRA, M. K.; DUTTA, S. Asenapine versus placebo for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011458.pub2>>.

HAYNES, R. B. Improving patient adherence: state of the arts, with a special focus on medication taking for cardiovascular disorders. In: BURKE, L. E.; OKENE, I. S. eds. *Patient Compliance in Healthcare and Research*. **American Heart Association** <onograph series. Armonk NY: Futura Publishing Co.; p. 3-21, 2001.

HOPKINS, R.; LEWIS, S. Structural imaging findings and macroscopic pathology. In P. J. Harrison & G. W. Roberts (Eds.), **The neuropathology of schizophrenia. Progress and interpretation** (pp. 5-56). New York: Oxford University Press, 2000.

HORACEK, J.; BUBENIKOVA-VALESOVA, V.; KOPECEK, M.; PALENICEK, T.; DOCKERY, C.; MOHR, P.; HOSCL, C. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs and the Neurobiology of Schizophrenia. **CNS Drugs**. v.20, n° 5, p. 389-409, 2006.

HUNTER, R.; KENNEDY, E.; SONG, F.; GADON, L.; IRVING, C. B. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews Intervention**. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000440>>.

JAYARAM, M. B.; HOSALLI, P.; STROUP, T. S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005237.pub2>>.

KESHAVAN, M. S.; DIWADKAR, V. A.; MONTROSE, D. M.; RAJARENTHINAM, R.; SWEENEY, J. A. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. **Schizophr Res**. v.79, p. 45-57, 2006.

LEUCHT, C.; KITZMANTEL, M.; KANE, J.; LEUCHT, S.; CHUA, W. L. L. C. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004278.pub2>>.

LEUCHT, S.; HELFER, B.; DOLD, M.; KISSLING, W.; MCGRATH, J. Carbamazepine for schizophrenia. **Cochrane Database of systematic reviews**. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001258.pub3>>.

LEUCHT, S.; HELFER, B.; DOLD, M.; KISSLING, W.; MCGRATH, J. J. Lithium for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003834.pub3>>.

LEUCHT, S.; HELFER, B.; HARTUNG, B. Perazine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002832.pub3>>.

LI, C; XIA, J.; WANG, J. Risperidone dose for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007474.pub2>>.

LONERGAN, E.; LUXENBERG, J.; COLFORD, J. M.; BIRKS, J. Haloperidol for agitation in dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Issue 3, Art. n°: CD002852, 2002.

MARQUES, L. D. O.; SOARES, B.; LIMA, M. S. D. Trifluoperazine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003545.pub2>>.

MATAR, H. E.; ALMERIE, M. Q.; MAKHOUL, S.; XIA, J.; HUMPHREYS, P. Pericyazine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007479.pub2>>.

MAZHARI, S.; ESMAILIAN, S.; SHAH-ESMAEILI, A.; GOUGHARI, A. S.; BAZRAFSHAN, A.; ZARE, M. Chlorpromazine versus clotiapine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011810.pub2>>.

MCDONALD, H. P. et al. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions scientific review. **JAMA**. v.288(22), p. 2868-28979, 2002.

MORISKY, D. E.; GREE, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**. v.24, nº 1, p. 67-74, 1986.

NETO, A. G. D. A. A.; BRESSAN, R. A.; FILHO, G. B. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. **Rev. Psiq. Clín.** v.34 (supl 2), p. 198-203, 2007.

NETO, J. I. S D. M.; SOARES, B. G. O.; LIMA, M. S. D. Amisulpride for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001357>>.

NIKVARZ, N.; VAHEDIAN, M.; KHALILI, N. Chlorpromazine versus penfluridol for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011831.pub2>>.

NUSSBAUM, A. M.; STROUP, T. S. Palmitato de paliperidona para a esquizofrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008296.pub2>>.

OGINO, S.; MIYAMOTO, S.; TENJIN, T.; KITAJIMA, R.; OJIMA, K.; MIYAKE, N. et al. Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia **Progresso em Neuro-Psicofarmacologia e Psiquiatria Biológica**. v.35. ed.1. p.78-83. 2011.

OIGMAN, W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v.13, nº 1, p. 30-34, 2006.

ORTIZ-ORENDAIN, J.; OBESO, S. C. D.; COLUNGA-LOZANO, L. E.; HU, Y.; MAAYAN, N.; ADAMS, C. E. Antipsychotic combinations for schizophrenia.

OSTEBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **N Engl J Med**. v.4;353(5)487-97, 2005. Disponível em: <<https://doi:10.1056/NEJMra050100>>.

PARKER, C. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Progress in Neurology and Psychiatry**. v.27, p. 1-11, 2013.

PRADO, JR. J. C.; KUPEK, E.; MION, JR. D. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. **J Hum Hypertens**. v.21(7), p. 579-84, 2007.

PREMKUMAR, T. S.; PICK, J. Lamotrigine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005962.pub2>>.

PURGATO, M.; ADAMS, C. E. Bromperidol decanoate (depot) for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001719.pub4>>.

ROTTER, D. I.; HALL, J. A.; MERSICA, R.; NORDSTROM, B.; CETIN, D.; SVARSTAD, B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. **Med Care**. v.36(8), p. 1138-1161, 1998.

SAMPSON, S; HOSALLI, P.; FURTADO, V. A.; DAVIS, J. M. Risperidone (depot) for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004161.pub2>>.

SANTA HELENA, E. T.; NEMES, M. I. B.; ELUF-NETO, J. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. **Rev Saude Publica**. v.42(4), p. 764-7, 2008.

SASSI, R. B.; SOARES, J. C. Ressonância magnética estrutural nos transtornos afetivos. **Rev. Bras. Psiquiatr**. vol.23, suppl.1, São Paulo: May, 2001.

SCHROEDER, K.; FAHEY, T.; EBRAHIM, S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic Review of randomized controlled trials. **Arch Intern. Med**. v.164(7), p. 722-732, 2004.

SCHWARZ, C.; HARTUNG, B.; LEUCHT, S. Benperidol for schizophrenia **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003083.pub2>>.

SILVA, P. D.; FENTON, M.; RATHBONE, J. Zotepine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001948.pub2>>.

SILVA, R. C. B. Esquizofrenia: Uma Revisão. **Psicologia USP**. v.17, nº 4, p. 263-285, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-65642006000400014>>.

SINGH, J.; KOUR, K.; JAYARAM, M. B. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007967.pub2>>.

SIVARAMAN, P.; RATTEHALLI, R. D.; JAYARAM, M. B. Levomepromazine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007779.pub2>>.

SOARES, B. G. O.; LIMA, M. S. D. Penfluridol for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002923.pub2>>.

SRISURAPANONT, M.; MANEETON, B.; MANEETON, N.; LANKAPPA, S.; GANDHI, R. Quetiapine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000967.pub2>>.

STONE, J. M.; MORRISON, P. D.; PILOWSKY, L. S. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia: a synthesis and selective review. **J Psychopharmacol**. v.21(4), p. 440-52, 2007.

STRELEC, M. A. A. M.; PIERIN, A. M. G.; MION, JR D. The influence of patient's consciousness regarding high blood pressure and patient's attitude in face of disease controlling medicine intake. **Arq Bras Cardiol**. v.81(4), p. 349-5, 2003.

SUBRAMANIAN, S.; VÖLLM, B. A.; HUBAND, N. Clozapine dose for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009555.pub2>>.

SUTTAJIT, S.; SRISURAPANONT, M.; XIA, J.; SUTTAJIT, S.; MANEETON, B.; MANEETON, N. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007815.pub2>>.

SVARSTAD, B. L.; CHEWNING, B. A.; SLEATH, B. L.; CLAESSION, C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. **Patient Educ Couns**. v.37(2), p. 113-24, 1999.

TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; MENGUE, S. S.; ARRAIS, P. S. D.; LUIZA, V. L.; OLIVEIRA, M. A.; RAMOS, L. R.; FARIAS, M. R.; PIZZOL, T. D. S. D. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. **Rev Saúde Pública**. v.50 (supl 2), p. 1s-11s, 2016.

TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; THUMÉ, E.; FACCHINI, L. A.; FRANÇA, G. V. A.; MENGUE, S. S. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso em idosos. **Rev Saude Publica**. v.47(6), p. 1-9, 2013.

TIIHONEN, J.; WAHLBECK, K. Glutamatergic drugs for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003730.pub2>>.

TOMAZI, A. P.; EMIDIO, L.; RICK, E. R.; FELTRIN, J. O.; SORATTO, M. T. O CAPS na vida do portador de esquizofrenia. **Enfermagem Brasil**. v.13(3), p. 141-46, 2014.

TONIN, F. S. **Revisão sistemática com meta-análise da eficácia e segurança de novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia**. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 197p. 2015.

WANG, J.; OMORI, I. M.; FENTON, M.; SOARES, B. G. O. Sulpiride augmentation for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008125.pub2>>.

WANG, Y.; XIA, J.; HELFER, B.; LI, C.; LEUCHT, S. Valproate for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004028.pub4>>.

WARNER, J.; BUTLER, R.; WUNTAKAL, B. Dementia. **Clinical Evidence Handbook**. 2008. London: BMJ.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva: World Health Organization: 2003.

ZARE, M.; BAZRAFSHAN, A. Chlorpromazine versus metiapine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011655.pub2>>.

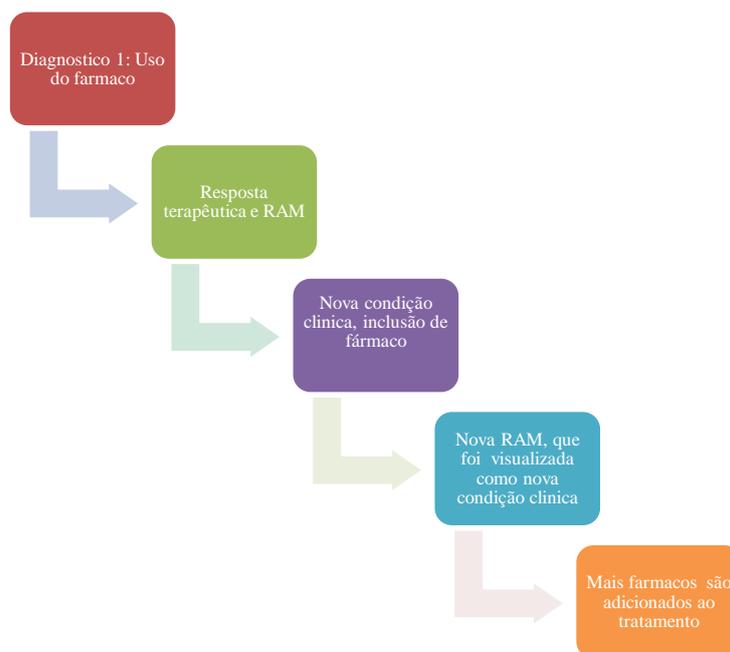
ZELLER, A.; SCHROEDER, K.; PETERS, T. J. Electronic pillboxes (MEMS) to assess the relationship between medication adherence and blood pressure control in primary care. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**. v.25, Issue 4, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02813430701651954>>.

## **CAPITULO 5: REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

As reações adversas a medicamentos são eventos indesejáveis relacionados aos medicamentos utilizados em doses adequadas para aquela condição clínica. Estas podem provocar danos graves à saúde, e, muitas vezes, os pacientes são hospitalizados em decorrência ao agravo podendo evoluir à óbito (MOTA et al., 2012; SHEPHERD et al., 2012; AL HAMID et al., 2014; MOTA et al., 2019). Felizmente, a maioria das RAMs são leves e desaparecem com a suspensão do tratamento. Outras reações são mais graves, duram mais tempo e podem ter repercussões clínicas graves (MARSH, 2018).

Visando a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado ao medicamento foi estabelecido programas de farmacovigilância (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005). Esta tem como objetivos específicos: melhorar o cuidado e a segurança do paciente em relação ao uso de medicamentos; contribuir para a avaliação do benefício, risco, efetividade e associado aos mesmos; capacitar os profissionais envolvidos para a detecção e manejo das RAMs, bem como para a comunicação com o público (DIAS, 2008).

Muitas vezes, a RAM não é detectada e avaliada, e a queixa do paciente é encarada como uma nova condição clínica requerendo a prescrição de um novo medicamento. A associação dos fármacos pode atuar sinergicamente para o surgimento de nova RAM e a inclusão de mais medicamentos. Deste modo, a presença de RAMs podem levar a cascata da prescrição, e os medicamentos podem ser desnecessários. A Figura 9 resume o impacto da RAM na prescrição de medicamentos.



**Figura 9:** Cascata da prescrição e sua relação com a RAM

O farmacêutico ao receber um paciente polimedicado deve tentar resgatar o histórico das prescrições. Partindo da doença de base e do(s) medicamento(s) prescrito(s), se houve queixa após o início do tratamento e se foi prescrito algum novo medicamento. Se após a associação de medicamentos novas queixas surgiram e nova entidade terapêutica foi prescrita e assim sucessivamente. Após avaliar se na cascata de prescrição, fármacos foram prescritos com o objetivo de tratar RAM, o farmacêutico deve analisar a possibilidade de outro tipo de manejo desta e propor a equipe multiprofissional a desprescrição do medicamento.

No paciente polimedicado, muitas vezes, no processo de prescrição o prescritor se fundamentou em protocolos clínico bem consolidado. No entanto, houve algum dano ao paciente que pode ter culminado em sua internação, e isto ressalta a importância de se considerado todo o contexto e as circunstâncias do sujeito que irá utilizar o medicamento (CARROLL; HASSANIN, 2017).

Uma boa estratégia para otimizar a prescrição segura é relacionar a o medicamento prescrito a uma condição médica (STEINMAN; HANLON, 2010). Os medicamentos sem uma indicação clara, geralmente, podem ser descontinuados. No processo de otimização da medicação de um indivíduo deve se levar em conta mais do que protocolos clínicos, mas também as preferências do paciente. Avaliar corretamente as preferências do paciente, e se estas permitem adaptar os regimes de estabelecidos, incluindo acessibilidade, tolerabilidade e objetivos de atendimento (CARROLL; HASSANIN, 2017). A exclusão do histórico

psicossocial do paciente durante a prescrição pode contribuir para a não adesão ao tratamento e culminar com o insucesso terapêutico.

Quitânia (2018), baseada no trabalho de Carroll & Hassanin (2017), propôs um protocolo de desprescrição que compreende cinco etapas. Abaixo encontra-se o protocolo de desprescrição com adaptações realizadas pelas autoras e adição de mais 1 etapa (Quadro 3). Para que a desprescrição seja bem sucedida, além do protocolo, o profissional deve ter disponibilidade para ouvir o paciente, compreender suas expectativas e dificuldades, considerar a sua experiência em relação ao tratamento. A escuta qualificada é a principal ferramenta para a desprescrição eficaz e segura (QUITÂNIA, 2018).

**Quadro 2:** Protocolo de Desprescrição de medicamentos

<p><b>1ª Etapa-</b> Verificar todos os fármacos que o paciente utiliza e os motivos de sua prescrição:</p> <p>a- Peça que traga na consulta todos os medicamentos e estabeleça a sequência de inclusão e os motivos;</p> <p>b- Peça que informem sobre quaisquer medicamentos regularmente, caso haja a omissão de uso de algum medicamento procure investigar os motivos.</p>
<p><b>2ª Etapa:</b> Avaliar o risco potencial de dano da utilização de fármaco pelo indivíduo, devendo ser considerado:</p> <p>a- Fatores aos fármacos: número de medicamentos utilizados (preditor mais importante), queixa passada ou atual de RAM; outros aspectos relacionados ao fármaco.</p> <p>b- Fatores do paciente: idade, comorbidades múltiplas, abuso de substâncias, história de não-adesão ao tratamento, acesso ao medicamento, se o tipo de tratamento proposto se ajusta a rotina do paciente.</p>
<p><b>3ª Etapa:</b> Avalie cada medicamento usado por sua elegibilidade para ser descontinuado, avaliando: o risco e benefício de seu uso; avaliar o nível de evidência disponível em relação a eficácia clínica do medicamento para a situação clínica prescrita.</p> <p>a- Identificar se o medicamento prescrito: há contraindicação para o paciente; se apresenta RAM; se o uso de medicamento é para tratar um evento clínico ou se o fármaco está sendo usado para o tratamento de RAM. “Considere suspender o uso se houver contraindicação, RAM grave e para manejo da RAM.</p> <p>b- Pergunte: “Você ainda está com sintomas? (tosse, dor de cabeça, dispepsia, etc.)? Você sente que ainda é necessário um medicamento? “Considere suspender o uso do medicamento se a condição alvo for autolimitada, leve, intermitente ou passível de intervenções não invasivas (por exemplo, mudança na dieta, uso de álcool).</p> <p>c- Determine as expectativas, preferências do paciente e identificar medicamentos improváveis de conferir benefício para este paciente.</p> <p>d- Identificar as dificuldades enfrentadas pelo paciente: dificuldade em deglutição de comprimidos grandes, alto custo, requisitos de monitoramento, entre outros. “Veja alternativas para resolver a dificuldade, caso não seja possível superar, avalie a possibilidade de troca do medicamento ou sua retirada”</p>
<p><b>4ª Etapa:</b> Priorizar fármaco(s) para descontinuação</p> <p>a- Avaliar 3 critérios: aqueles com maior prejuízo e menor benefício; os fármacos com menor probabilidade de reações de abstinência ou que menos impacte no tratamento da doença; aqueles que o paciente está mais disposto a descontinuar primeiro.</p>
<p><b>5ª Etapa:</b> Apresentar a proposta de descontinuação para a equipe</p> <p>a- Apresentar as vantagens e riscos da descontinuação;</p> <p>b- Relatar as expectativas do paciente em relação ao tratamento;</p> <p>c- Após a análise da equipe ou do prescritor, o medicamento pode ser descontinuado</p>
<p><b>6ª Etapa:</b> Monitorar a descontinuação</p> <p>a- Caso tenha que suspender mais de um medicamento: retirar 1 de cada vez, de modo que os danos e benefícios possam ser atribuídos a medicamentos específicos e corrigidos (se necessário).</p> <p>b- Comunicar planos e contingências a equipe e cuidadores, familiares e paciente envolvidos em cuidado do paciente.</p> <p>c- Documentar completamente os motivos e os resultados obtidos na desprescrição..</p>

Fontes: Carroll; Hassanin (2017); Quitanilha (2018) com adaptações pelas autoras

### **Estratégias para detecção de RAM**

Quando o objetivo é a redução das RAMs, torna-se necessário a adoção de métodos eficazes para a detecção e avaliação destes eventos (PEREIRA et al., 2009). Estabelecer a relação causal entre o efeito indesejado e o uso do fármaco é fundamental (MARSH, 2018), pois irá nortear os profissionais da saúde na tomada da decisão, permite formular as recomendações para o paciente, e uma vez estabelecida esta relação, pode-se trabalhar para que a mesma não ocorra em outros pacientes. Algumas vezes o estabelecimento desta relação causal

não ocorre devido a forma de abordagem do paciente e dos questionamentos realizados (HEINECK; CAMARGO, 2017).

Outros fatores podem dificultar o estabelecimento da relação causal entre a RAM e o medicamento utilizado, dentre estes destacam-se: uso de diferentes classes de fármacos; associações de fármacos que resultam no sinergismo para as RAMs; tratamento não medicamentoso que ocasiona efeitos indesejáveis; a própria condição clínica do paciente; dificuldade em estabelecer a relação de temporariedade entre o uso e o surgimento da queixa; reações que estão presentes em indivíduos saudáveis; quando a ocorrência é transitória; quando a reação é irreversível e a suspensão do fármaco não significa em sua extinção; quando o fármaco chegou ao mercado e ainda não tem estudos de farmacovigilância (HEINECK; CAMARGO, 2017).

Alguns fatores devem ser considerados para o estabelecimento das RAMs, como a relação temporal, isto é, se a exposição foi anterior a queixa, se a retirada ou suspensão do tratamento levou a melhora do paciente e se a reexposição ao fármaco ocasiona o mesmo evento. Também precisa ser avaliado se existem outros fatores, além do uso do medicamento, que possa ter ocasionado o problema e se já existe relato anterior da reação (HEINECK; CAMARGO, 2017).

Até presente, não existe um método considerado padrão ouro para a investigação das RAMs, sendo o método Ajuizamento Clínico mais utilizado e sujeito a uma grande variabilidade. Outro método usado é a Abordagem Bayesiana que se fundamenta em dados epidemiológicos, dados de ensaios clínicos e análise detalhada do caso, tornando a metodologia muito complexa e requerendo muito tempo para sua execução (THEOPHILE et al., 2010; THEOPHILE et al., 2013).

Revisão sistemática demonstrou que 34 métodos são utilizados para a pesquisa de RAMs, podendo ser classificados em três categorias: julgamento de especialistas/introspecção global, algoritmos e métodos probabilísticos (abordagens bayesianas). Os julgamentos de especialistas são avaliações individuais baseadas em conhecimento prévio e experiência no campo, usando nenhuma ferramenta padronizada para chegar a conclusões sobre causalidade. Algoritmos são conjuntos de perguntas específicas com pontuações associadas para calcular a probabilidade de uma relação de causa e efeito. As abordagens bayesianas usam descobertas específicas em um caso para transformar a estimativa anterior de probabilidade em uma estimativa posterior de probabilidade de causalidade do fármaco (AGBABIAKA, SAVOVIĆ; ERNST, 2008).

Outro estudo avaliou dois métodos algoritmos para a pesquisa de RAM: algoritmo de Liverpool e algoritmo de Naranjo. Uma amostra de 59 pares de medicamentos-eventos foi avaliada pelos dois métodos. Devido à sua boa sensibilidade e valor preditivo positivo e ao fornecer resultados como probabilidades contínuas, o método probabilístico parece digno de uso para uma avaliação confiável de reações adversas a medicamentos na prática rotineira (THEOPHILE et al. 2013).

Os algoritmos, ou tabelas de tomadas de decisões facilitam o monitoramento das RAMs e da tomada de decisão, pois os questionamentos são ordenados e adotam critérios de comparabilidade, tais como: relação temporal entre o evento e o uso do medicamento; aspectos farmacológicos; plausibilidade biológica; e exclusão de outras possíveis causas (THEOPHILE et al. 2013). No caso do Algoritmo de Naranjo, baseado na pontuação, as RAMs podem ser classificadas como definida (provada), provável, possível e duvidosa (NARANJO et al., 1981).

Uma vez detectada e classificada a RAM torna-se necessário o manejo deste problema que se fundamenta na gravidade do evento, podendo ser adotadas as seguintes estratégias: manejo das manifestações ocasionadas pelo medicamento; redução da dose; o intervalo entre as administrações podem ser aumentados; suspensão do tratamento de forma temporária ou definitiva; estabelecimento de outro tipo de tratamento; educação continuada dos profissionais em relação a farmacovigilância (NGUYEN et al., 2013; KOWALSKI et al., 2015; VINKS et al., 2015).

No caso específico da esquizofrenia, até 30% dos pacientes podem ser refratários (ER) ao tratamento, ou estratégias de tratamento inadequadas em relação à dose ou à duração do tratamento (MELTZER; KOSTACOGLU, 2001). A principal característica dos pacientes refratários ao tratamento é a persistência de sintomas positivos moderados a graves (PEUSKENS, 1999), presença de sintomas negativos, alterações cognitivas e incapacidade de retornar ao melhor nível de funcionamento pré-mórbido (MELTZER; KOSTACOGLU, 2001).

O critério de Kane e Meltzer é mais amplamente utilizado para a definição de ER, sendo este tridimensional: histórico de falta total ou parcial de resposta a tratamentos anteriores usando dois antipsicóticos em doses e períodos adequados; o paciente apresentar um certo nível de gravidade psicopatológica; e *Confirmatório*, i.e., após o tratamento com um ou mais medicamentos antipsicóticos, o paciente deve apresentar melhora mínima na sintomatologia em comparação aos níveis de psicopatologia prévios ao tratamento (KANE et al., 1988; ELKIS; MELTZER, 2007).

No caso ER, o tratamento medicamentoso deve ser feito com antipsicótico atípico clozapina (WARNEZ; ALESSI-SEVERINI, 2014), cujo benefício pode ser resposta

satisfatória, porém não é isenta de efeitos adversos (agranulocitose, sonolência/sedação, tontura, taquicardia, constipação, dentre outros) e, principalmente, efeitos metabólicos (ganho de peso, aumento da adiposidade central, dislipidemia, intolerância à glicose e resistência à insulina; RUMMEL-KLUGE et al., 2010; BOYER et al., 2013; WARNEZ; ALESSI-SEVERINI, 2014).

Devido as possíveis RAMs, alguns aspectos devem ser avaliados antes do início do tratamento, tais como: idade, dados antropométricos: altura, peso, IMC, circunferência abdominal e do quadril, três medidas de pressão arterial em datas diferentes, dosagens sanguíneas de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum. Também é importante realizar o hemograma completo; fazer uma anamnese detalhada e registrar o histórico pessoal e familiar; os problemas cardiovasculares, diabetes mellitus e outras comorbidades que o paciente pode apresentar. É igualmente importante registrar se o paciente, em tratamentos anteriores, apresentou a síndrome neuroléptica maligna, distonia e discinesia, tentativa de suicídio, entre outras reações adversas. Durante o segmento farmacoterapêutico devem ser realizados hemogramas semanais e o surgimento de citopenia, o paciente deve ser encaminhado ao hematologista. Também deve-se realizar monitoramento das alterações metabólicas e de suas consequências (risco cardiovascular e diabetes), sendo importante estabelecer um cronograma de monitoramento clínico (PEREIRA et al., 2016).

Várias classificações já foram propostas para as RAM, sendo uma das mais aceitas de Rawlins e Thomas (1998), em que agrupa em dois tipos:

- a) Reações do tipo A (de “augmented”, aumentado), onde o efeito farmacológico exagerado, mas essas são reações são previsíveis e de elevada incidência, normalmente reversíveis, tendo alta morbidade e baixa mortalidade, pode ter relação com a dose usada e podem ser reproduzidas experimentalmente. Seu manejo é o ajuste da dose.
- b) Reações do tipo B (de “byzarre”, bizarro), que são as reações totalmente inesperadas e imprevisíveis, graves, irreversíveis, sendo impossível sua reprodução experimental, não tem relação com a dose, baixas incidências e morbidade e alta mortalidade. Este tipo RAM não tem relação ao mecanismo de ação do fármaco e seu manejo é a suspensão do fármaco. Enquadra-se neste grupo a intolerância, idiosincrasia e reações de hipersensibilidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996; ARRAIS, 2002; MARIN et al., 2003).

Ainda no final do século passado, houve uma alteração desta classificação, sendo adicionadas mais tipos: Reações do tipo C- relacionada à dose e relacionada ao tempo (Crônica); Tipo D- relacionada ao tempo (Retardada); Reações de retirada (Fim de uso) e falha da terapia (falha). O tempo, o padrão da doença, os resultados das investigações, e a reexposição

pode ajudar a atribuir causalidade a uma suspeita de reação adversa ao medicamento. O manejo inclui a retirada do medicamento, se possível, e o tratamento específico de seus efeitos (EDWARDS & ARONSON, 2000).

Outra classificação é considerada a gravidade da RAM, na qual se fundamenta no risco e dano que podem acarretar para o indivíduo. A reação leve possui pequena importância clínica, em geral, é de curta duração e não requer a suspensão ou tratamentos específicos. A moderada exige que o paciente altere sua vida, podendo ocasionar alterações transitórias e a terapêutica precisa ser alterada, embora não é necessário suspender o tratamento com o fármaco. A grave pode ameaçar diretamente a vida do paciente, provoca hospitalização e pode causar sequelas permanentes, o tratamento deve ser interrompido e pode requerer tratamento específico. Fatal resulta em óbito (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002; HEINECK; CAMARGO, 2017).

Uma terceira classificação categoriza as reações adversas em relação a sua frequência: Muito frequentes (>10%); frequentes (entre 1 a 10%); pouco frequentes (entre 0,1 a 1%); raras (entre 0,01 a 0,1%) e muito raras (< 0,01% ou <1 caso / 10.000). E a última classificação está relacionada a causalidade. Nesta classificação, é necessário associar as informações com os aspectos de temporalidade, especificidade, plausibilidade, coerência e evidência experimental. No caso da causalidade, as RAMs se classificam: Definida (ocorre durante a infusão e/ou reexposição); Provável (quando somente um medicamento pode ser envolvido no evento; Possível (dois ou mais medicamentos podem ser envolvidos, ou ainda ter relação com a doença; Condicional (os dados são incompletos ou insuficientes); Duvidosa (não existe uma ligação direta entre a reação adversa e o medicamento; UMC; WHO, 2000; WHO, 2002; FONTELES et al., 2009).

De acordo com Heineck e Camargo (2017), alguns fatores podem dificultar o estabelecimento da relação causal entre RAM e medicamentos: “uso de múltiplos medicamentos, dificultando a determinação do agente efetivamente responsável pela RAM; interações medicamentosas, propiciando que mais de um medicamento contribua para o agravamento da RAM; uso de tratamentos não medicamentosos que também podem causar manifestações indesejáveis; ausência de teste diagnóstico específico para a detecção de RAM; presença de patologias ou condições clínicas associadas que também poderiam ser causa da reação adversa em questão; dificuldade no estabelecimento do tempo de ocorrência do evento; relato de reações comuns mesmo em pacientes saudáveis que não usam qualquer medicação; ocorrência de reações esporádicas e transitórias; ocorrência de reações irreversíveis, já que a

reversibilidade do efeito após a suspensão é critério favorável à possibilidade de RAM; introdução recente do medicamento no mercado”.

Alguns fatores, relacionados aos fármacos e ao próprio usuário, predispõe as RAMS, tais como: idade, sendo mais frequentes nos extremos de idade (idosos e recém-nascidos); o gênero feminino é mais vulnerável as RAMs; diferenças genéticas podem alterar os aspectos farmacocinéticos favorecendo as RAMs; as próprias condições clínicas do paciente e a presença de comorbidades; a própria associação de medicamentos e o consumo de álcool.

### **Métodos para a avaliação da causalidade**

Algumas abordagens já foram desenvolvidas com o objetivo de avaliar a causalidade das reações adversas medicamentosas, entretanto nenhum método é universalmente aceito. Um método bastante utilizado é o Ajuizamento Clínico que possui as seguintes limitações: o nível de treinamento do observado pode interferir na análise e o processo de decisão não pode ser explícito e replicável. Já quando se utiliza a abordagem Bayesiana utiliza-se como fontes para a tomada de decisão: informações detalhadas do caso em questão e dados epidemiológicos e ensaios clínicos. Nesta abordagem, o tempo necessário para sua execução e sua complexidade limitam seu emprego na rotina dos serviços de saúde (THÉOPHILE et al. 2013<sup>a</sup>; 2013<sup>b</sup>).

Visando estabelecer a relação de causalidade entre a RAM e tratamento medicamentoso, a OMS utiliza alguns critérios tais como: Relação de temporalidade entre o evento e o uso do medicamento; exclusão de outras causas como responsável pelo evento; redução ou desaparecimento da queixa com a retirada do medicamento ou redução de sua dose; manifestação do evento quando se utiliza novamente o medicamento. Caso para todas as questões se tenha uma resposta positiva, a RAM é definida. Agora, se para nenhuma questão a resposta foi afirmativa, é improvável que a queixa tenha relação com o uso do medicamento. Entretanto, se a resposta positiva foi para apenas a sequência temporal é possível que tenha relação e se para apenas a questão da readministração foi negativa, é provável a RAM.

Para avaliar a relação de causalidade entre o uso do medicamento e o surgimento de RAM pode-se usar os métodos algoritmos. Estes são sistematizados na forma de questionários considerando diversos critérios, melhorando a concordância intra e inter avaliadores (DOHERTY, 2009). Alguns instrumentos são focados exclusivamente para determinados tipos de RAMs, desconsiderando os os principais fatores que geram confusão na avaliação (ARIMONE et al., 2005; SOLIDAY et al., 2010).

No Brasil, o algoritmo mais utilizado é o algoritmo de Naranjo, que foi desenvolvido para avaliação de possíveis RAM em pacientes adultos participantes de estudos clínicos randomizados (NARANJO et al., 1981). Sua aplicação na pediatria requer adaptações, principalmente devido as diferenças na abordagem entre adultos e crianças (DU et al., 2012; RIEDER, 2012). Quando o objetivo for a pesquisa de RAM em pediatria, talvez, outros métodos sejam mais adequados, como: algoritmo de Liverpool (GALLAGHER et al., 2011) e o método logístico para obtenção da causalidade (THÉOPHILE et al., 2012).

**Quadro 3:** Algoritmo de Naranjo

<b>ALGORITMO DE NARANJO</b>			
<b>Critérios para a definição da relação causal</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Não sabe</b>
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para o mesmo fármaco ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0
<b>Faixa de valores obtidos a partir da aplicação dos critérios para definição da relação causal</b>			
<i>Somatório</i>		<i>Categoria</i>	
Maior ou igual a 9		Definida	
5 a 8		Provável	
1 a 4		Possível	
Menor ou igual a 0		Duvidosa	

### **O tratamento da esquizofrenia e as RAMs**

Pacientes com esquizofrenia tratados em nível de atenção básica precisam ser rastreados em relação as RAMs, devendo ser monitorado para as alterações metabólicas, cardíacas, sexuais, efeitos secundários hematológicos. Quando o paciente tem comorbidades como doença

pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças cardiovasculares e doenças infecciosas, é necessária uma atenção especial, pois eles têm propensão ao óbito 3,5 vezes maior (HASAN et al., 2017; *WORLD FEDERATION OF SOCIETIES OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY- WFSBP*, 2017). Visando prevenir o surgimento de efeitos extrapiramidais (SEP) recomenda-se iniciar tratamento com antipsicóticos em baixas doses, seguindo um ajuste gradual, com a escolha preferencialmente dos antipsicóticos atípicos e, como alternativa, o uso dos antipsicóticos típicos no limite inferior da faixa terapêutica. Acredita-se que tais medidas são baseadas principalmente em uma melhor tolerabilidade e risco reduzido de discinesia tardia dos antipsicóticos atípicos (FALKAI et al., 2006).

Os antipsicóticos podem causar uma série de RAM de forma aguda e após o uso crônico, sendo a distonia o efeito agudo mais comum. Parece que alguns fatores podem contribuir para o surgimento deste evento, dentre estes destacam-se: jovens do sexo masculino, uso de cocaína e história de distonia aguda. O tratamento da distonia aguda costuma ser muito eficaz, e se dá com o uso de anticolinérgicos como o biperideno. Uma alternativa a este são os anti-histamínicos como a prometazina. Estes fármacos podem ser usados com fins profiláticos da distonia aguda em pacientes com história desta, ou que estejam usando antipsicóticos de alta potência (como o haloperidol), ou que não respondam a, outros antipsicóticos, com riscos menores de causar este tipo de efeito colateral (MAUER, 2019).

Por conseguinte, os efeitos neurológicos são algumas das reações adversas identificadas no uso dos antipsicóticos, que incluem a síndrome neuroléptica maligna, discinesias tardias, distonias, tremores, convulsões, sedação, sonolência, acatisias, parkinsonismos. Ademais, os sintomas extrapiramidais podem ser muito comuns nos tratamentos com antipsicóticos, pois muitos desses medicamentos atuam sobre uma área do cérebro responsável pela coordenação dos movimentos. Por isso, movimentos involuntários como tremores, contraturas musculares, inquietação ou letargia são um dos principais efeitos extrapiramidais e podem se manifestar logo após a primeira dose ou em decorrência do uso contínuo do antipsicótico, sendo indicado consultar o médico para avaliar a necessidade de reduzir a dose ou fazer ajustes no tratamento (TABELA 3).

Entre os efeitos endócrinos, destacam-se as dislipidemias, hiperglicemias, hiperprolactinemia, amenorreia, alterações metabólicas das enzimas do fígado, aumento de peso ou perda, que devem ser monitorados periodicamente durante o tratamento da esquizofrenia. Além disso, é essencial cuidar dos efeitos cardiovasculares, como as alterações no ECG, prolongamento de QT, taquicardias, bradicardias, pois durante o tratamento deve-se monitorar esses parâmetros para manter o controle dessas RAMs (TABELA 4).

**Tabela 4:** Reações adversas dos antipsicóticos e seu manejo

Antipsicótico	RAM	Quando suspeitar e manejo (Como monitorar e quais providencias devem ser tomada)
Clorpromazina	<p>G: sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, discinesias tardias, prolongamento do intervalo QT, convulsões, ganho de peso</p> <p>M: hiperprolactinemia e amenorreia, intolerância à glicose.</p>	<p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina.</p> <p>O prolongamento de QT melhora com a diminuição da dosagem do antipsicótico.</p> <p>As convulsões, indica-se o tratamento sintomático, sem evidência de superioridade de um anticonvulsivante específico.</p> <p>Ganho de peso, hiperglicemia ou intolerância a glicose, a medida preventiva consiste na restrição do antipsicótico de maneira continuada, com monitoração periódica da glicemia e adoção de medidas não farmacológicas de controle de peso, como dieta balanceada, atividade física regular e controle do uso de álcool, especialmente em pacientes com risco de diabetes.</p> <p>A amenorreia geralmente ocorre com antipsicóticos de alta potência, sendo proposta a redução de dose, ou troca por um antipsicótico atípico, além de tratamento com vitaminas E e B6.</p> <p>Hiperprolactinemia, deve-se realizar a dosagem da prolactina, sendo indicada a troca do antipsicótico pela clozapina ou, em caso de impossibilidade de uso por problemas hematológicos, pela olanzapina.</p> <p>No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.</p>
Tioridazina	<p>G: sonolência, sedação, pseudoparkinsonismo, sintomas extrapiramidais, hiperatividade, letargia, acatisia, inquietação motora, tremor, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna.</p> <p>M: síncope, constipação, tontura, cefaléia, aumento da prolactina sérica, congestão nasal, retenção urinária, distúrbio visual, xerostomia.</p>	<p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>Pseudoparkinsonismo ou parkinsonismo, deve-se tentar a redução da dose de antipsicótico ou pode-se tratar com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, propranolol e clonidina.</p> <p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina.</p> <p>Tremores, inquietação motora pode-se indicar a troca por clozapina (antipsicótico atípico) por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, sem reduzir a função motora destes pacientes.</p> <p>As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina.</p> <p>Para prevenir a síndrome neuroléptica maligna, deve-se evitar associar o antipsicótico com carbamazepina.</p> <p>Hiperprolactinemia, deve-se realizar a dosagem da prolactina, sendo indicada a troca do antipsicótico pela clozapina ou, em caso de impossibilidade de uso por problemas hematológicos, pela olanzapina.</p>

		No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.
Haloperidol	G: distúrbio extrapiramidal, insônia e agitação, distonia aguda, hipercinesia, acatisia, bradicinesia, hipertonia, sonolência, tremor, tontura, parkinsonismo. M: Visão embaçada, constipação, boca seca; ganho de peso, retenção urinária, disfunção sexual.	Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico. Casos de distonias deve-se avaliar as ocorrências de sintomas motores e, em geral, são indicados os anticolinérgicos e benzodiazepínicos. Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina. Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina. Tremores, inquietação motora pode-se indicar a troca por clozapina (antipsicótico atípico) por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, sem reduzir a função motora destes pacientes. Pseudoparkinsonismo ou parkinsonismo, deve-se tentar a redução da dose de antipsicótico ou pode-se tratar com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, propranolol e clonidina. Ganho de peso, hiperglicemia ou intolerância a glicose, a medida preventiva consiste na restrição do antipsicótico de maneira continuada, com monitoração periódica da glicemia e adoção de medidas não farmacológicas de controle de peso, como dieta balanceada, atividade física regular e controle do uso de álcool, especialmente em pacientes com risco de diabetes. No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.
Flufenazina	G: pseudoparkinsonismo, distonia, discinesia tardia, acatisia, crise oculogírica, opistótono, hiperreflexia, sonolência, letargia, prolongamento QT. M: náusea, boca seca, dor de cabeça, constipação perda de apetite, salivação, sudorese.	Pseudoparkinsonismo ou parkinsonismo, deve-se tentar a redução da dose de antipsicótico ou pode-se tratar com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, propranolol e clonidina. Casos de distonias deve-se avaliar as ocorrências de sintomas motores e, em geral, são indicados os anticolinérgicos e benzodiazepínicos. As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina. Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina. Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina. O prolongamento de QT melhora com a diminuição da dosagem do antipsicótico. No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.
Loxapina	G: sedação, sonolência, reações extrapiramidais, acatisia, inquietação, distonia, discinesia, tremor. M: tontura, boca seca, irritação da garganta, fadiga, fraqueza.	Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina. Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico. Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina. Casos de distonias deve-se avaliar as ocorrências de sintomas motores e, em geral, são indicados os anticolinérgicos e benzodiazepínicos.

		<p>As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina.</p> <p>Tremores, inquietação motora pode-se indicar a troca por clozapina (antipsicótico atípico) por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, sem reduzir a função motora destes pacientes.</p> <p>No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.</p>
Clozapina	<p>G: sintomas extrapiramidais, sonolência, vertigem, acatisia, acinesia, convulsões, espasmos, tremores, alterações de ECG, taquicardia.</p> <p>M: cefaleia, tontura, hipersecreção salivar, ganho de peso, azia, diarreia, boca seca, náuseas, vômitos, aumento da glicose, aumento do colesterol, ganho de peso.</p>	<p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina.</p> <p>As convulsões, indica-se o tratamento sintomático, sem evidência de superioridade de um anticonvulsivante específico, porém no caso da clozapina tal evento é dose-dependente, por isso recomenda-se usar com cuidado em pacientes com história de convulsões ou predisposição.</p> <p>O prolongamento de QT melhora com a diminuição da dosagem do antipsicótico.</p> <p>O uso da clozapina deve ser com precaução nos pacientes com doença cardiovascular e recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentá-las lentamente.</p> <p>Ganho de peso, hiperglicemia ou intolerância a glicose, a medida preventiva consiste na restrição do antipsicótico de maneira continuada, com monitoração periódica da glicemia e adoção de medidas não farmacológicas de controle de peso, como dieta balanceada, atividade física regular e controle do uso de álcool, especialmente em pacientes com risco de diabetes.</p> <p>No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.</p>
Olanzapina	<p>G: Delírios, sedação, sonolência, acatisia, hipercinesia, discinesia tardia, distonia, sintomas extrapiramidais, eventos de parkinsonismo, tremores, prolongamento QT.</p> <p>M: dor de cabeça, tonturas, amnésia, comprometimento da articulação, distúrbios da fala, espasmos, hipertensão, edemas periféricos.</p>	<p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina.</p> <p>As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina.</p> <p>Casos de distonias deve-se avaliar as ocorrências de sintomas motores e, em geral, são indicados os anticolinérgicos e benzodiazepínicos.</p> <p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>Pseudoparkinsonismo ou parkinsonismo, deve-se tentar a redução da dose de antipsicótico ou pode-se tratar com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, propranolol e clonidina.</p> <p>Tremores, inquietação motora pode-se indicar a troca por clozapina (antipsicótico atípico) por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, sem reduzir a função motora destes pacientes.</p> <p>O prolongamento de QT melhora com a diminuição da dosagem do antipsicótico.</p>

		No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.
Risperidona	G: agitação, acatisia, tontura, distonia, reação extrapiramidal, tremores, parkinsonismo, sedação, sonolência, M: ansiedade, agitação, espasmos, fraqueza muscular náusea, rinite, ganho de peso, dor abdominal, constipação, diminuição do apetite, perda de peso, hiperglicemia, erupção cutânea, visão turva.	<p>Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina.</p> <p>Casos de distonias deve-se avaliar as ocorrências de sintomas motores e, em geral, são indicados os anticolinérgicos e benzodiazepínicos.</p> <p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>Tremores, inquietação motora pode-se indicar a troca por clozapina (antipsicótico atípico) por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, sem reduzir a função motora destes pacientes.</p> <p>Pseudoparkinsonismo ou parkinsonismo, deve-se tentar a redução da dose de antipsicótico ou pode-se tratar com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, propranolol e clonidina.</p> <p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>Ganho de peso, hiperglicemia ou intolerância a glicose, a medida preventiva consiste na restrição do antipsicótico de maneira continuada, com monitoração periódica da glicemia e adoção de medidas não farmacológicas de controle de peso, como dieta balanceada, atividade física regular e controle do uso de álcool, especialmente em pacientes com risco de diabetes.</p> <p>No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.</p>
Sulpirida	G: sedação, sonolência, discinesia, distonia, distúrbios extrapiramidais, parkinsonismo, tremor, inquietação, prolongamento do intervalo QT. M: constipação, hipersecreção salivar, aumento das enzimas do fígado, aumento de peso,	<p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina.</p> <p>Casos de distonias deve-se avaliar as ocorrências de sintomas motores e, em geral, são indicados os anticolinérgicos e benzodiazepínicos.</p> <p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>Pseudoparkinsonismo ou parkinsonismo, deve-se tentar a redução da dose de antipsicótico ou pode-se tratar com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, propranolol e clonidina.</p> <p>Tremores, inquietação motora pode-se indicar a troca por clozapina (antipsicótico atípico) por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, sem reduzir a função motora destes pacientes.</p> <p>O prolongamento de QT melhora com a diminuição da dosagem do antipsicótico.</p> <p>Deve-se solicitar periodicamente as dosagens laboratoriais das enzimas do fígado para acompanhar qualquer alteração metabólica prejudicial a manutenção do tratamento e da saúde do paciente.</p> <p>Ganho de peso, hiperglicemia ou intolerância a glicose, a medida preventiva consiste na restrição do antipsicótico de maneira continuada, com monitoração periódica da glicemia e adoção de medidas não farmacológicas de controle de peso, como dieta balanceada, atividade física regular e controle do uso de álcool, especialmente em pacientes com risco de diabetes.</p>

		No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.
Quetiapina	<p>G: sonolência, sedação, sintomas extrapiramidais, discinesia, perturbação da atenção, parkinsonismo, letargia, deficiência mental.</p> <p>M: boca seca, vômitos, constipação, dor de cabeça, tontura, aumento da glicose, aumento do colesterol, aumento do triglicérido, aumento do apetite, fraqueza muscular, rigidez muscular, espasmos.</p>	<p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina.</p> <p>Pseudoparkinsonismo ou parkinsonismo, deve-se tentar a redução da dose de antipsicótico ou pode-se tratar com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, propranolol e clonidina.</p> <p>Ganho de peso, hiperglicemia ou intolerância a glicose, a medida preventiva consiste na restrição do antipsicótico de maneira continuada, com monitoração periódica da glicemia e adoção de medidas não farmacológicas de controle de peso, como dieta balanceada, atividade física regular e controle do uso de álcool, especialmente em pacientes com risco de diabetes.</p> <p>No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.</p>
Aripiprazol	<p>G: insônia, inquietação, distúrbio extrapiramidal, sonolência, parkinsonismo, acatisia, sedação, tremor, perturbação da atenção, tontura, discinesia, letargia.</p> <p>M: dor de cabeça, salivação, ganho de peso, constipação, dificuldade em engolir, boca seca.</p>	<p>Tremores, inquietação motora pode-se indicar a troca por clozapina (antipsicótico atípico) por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, sem reduzir a função motora destes pacientes.</p> <p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>Pseudoparkinsonismo ou parkinsonismo, deve-se tentar a redução da dose de antipsicótico ou pode-se tratar com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, propranolol e clonidina.</p> <p>Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina.</p> <p>As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina.</p> <p>Ganho de peso, hiperglicemia ou intolerância a glicose, a medida preventiva consiste na restrição do antipsicótico de maneira continuada, com monitoração periódica da glicemia e adoção de medidas não farmacológicas de controle de peso, como dieta balanceada, atividade física regular e controle do uso de álcool, especialmente em pacientes com risco de diabetes.</p> <p>No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.</p>
Amisulprida	<p>G: distúrbio extrapiramidal, insônia, distonia, síndrome neuroléptica maligna, convulsão, sonolência, acatisia, tontura,</p>	<p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>Casos de distonias deve-se avaliar as ocorrências de sintomas motores e, em geral, são indicados os anticolinérgicos e benzodiazepínicos.</p>

	<p>discinesia, agitação, reação agressiva.</p> <p>M: ansiedade, aumento de peso, dor abdominal, constipação, diarreia, boca seca, hipersalivação, náusea, vômito.</p>	<p>Para prevenir a síndrome neuroléptica maligna, deve-se evitar associar o antipsicótico com carbamazepina.</p> <p>As convulsões, indica-se o tratamento sintomático, sem evidência de superioridade de um anticonvulsivante específico.</p> <p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina.</p> <p>As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina.</p> <p>Tremores, inquietação motora pode-se indicar a troca por clozapina (antipsicótico atípico) por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, sem reduzir a função motora destes pacientes.</p> <p>Ganho de peso, hiperglicemia ou intolerância a glicose, a medida preventiva consiste na restrição do antipsicótico de maneira continuada, com monitoração periódica da glicemia e adoção de medidas não farmacológicas de controle de peso, como dieta balanceada, atividade física regular e controle do uso de álcool, especialmente em pacientes com risco de diabetes.</p> <p>No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.</p>
Ziprasidona	<p>G: sonolência, sedação, sintomas extrapiramidais, tontura, acatisia, astenia, tremor, discinesia.</p> <p>M: vômito, cefaleia, náusea, visão turva, sede, aumento do apetite, hipercolesteremia, desidratação, hiperglicemia, distúrbios da fala, constipação, boca seca.</p>	<p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina.</p> <p>Tremores, inquietação motora pode-se indicar a troca por clozapina (antipsicótico atípico) por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, sem reduzir a função motora destes pacientes.</p> <p>As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina.</p> <p>Ganho de peso, hiperglicemia ou intolerância a glicose, a medida preventiva consiste na restrição do antipsicótico de maneira continuada, com monitoração periódica da glicemia e adoção de medidas não farmacológicas de controle de peso, como dieta balanceada, atividade física regular e controle do uso de álcool, especialmente em pacientes com risco de diabetes.</p> <p>No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.</p>
Zotepina	<p>G: sintomas extrapiramidais, acatisia, discinesia, distonias, parkinsonismo, sonolência, convulsões, taquicardia, EEG alterado, agitação, ansiedade,</p>	<p>Sintomas extrapiramidais podem ser tratados com anticolinérgico de ação central, como o biperideno ou com a redução de dose do antipsicótico.</p> <p>Casos de acatisia, sugere-se tratamento com vitamina E, propranolol, benzodiazepínicos e clonidina.</p>

<p>depressão, confusão, hostilidade, diminuição da libido, nervosismo.  M: dor de cabeça, aumento de peso, visão turva, tosse, dispneia, dor abdominal, anorexia, aumento do apetite, diarreia, náuseas, vômitos, hiperglicemia, hiperlipidemia.</p>	<p>As discinesias tardias em nível preventivo deve-se avaliar a necessidade do uso do antipsicótico, em casos graves tentar estabilizadores de humor. Durante a manutenção do tratamento, reduzir a dose do antipsicótico ou trocar por um atípico, como a clozapina.</p> <p>Casos de distonias deve-se avaliar as ocorrências de sintomas motores e, em geral, são indicados os anticolinérgicos e benzodiazepínicos.</p> <p>Pseudoparkinsonismo ou parkinsonismo, deve-se tentar a redução da dose de antipsicótico ou pode-se tratar com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, propranolol e clonidina.</p> <p>Nos casos de sedação ou sonolência, realizar a elevação da dose de forma lenta e gradual, sendo recomendado o ajuste periódico a cada 3 meses. Em caso de persistência, associar a fluoxetina.</p> <p>As convulsões, indica-se o tratamento sintomático, sem evidência de superioridade de um anticonvulsivante específico.</p> <p>O prolongamento de QT melhora com a diminuição da dosagem do antipsicótico.</p> <p>Ganho de peso, hiperglicemia ou intolerância a glicose, a medida preventiva consiste na restrição do antipsicótico de maneira continuada, com monitoração periódica da glicemia e adoção de medidas não farmacológicas de controle de peso, como dieta balanceada, atividade física regular e controle do uso de álcool, especialmente em pacientes com risco de diabetes.</p> <p>No caso das outras reações, indica-se avaliar o tratamento e o ajuste da dose do antipsicótico deve ser de forma gradual, aumentando ou reduzindo conforme a resposta terapêutica.</p>
--	---

Legenda: G-Grave; M-Moderada; Fonte: Dynamed e Micromedex; ABREU et al., 2000; FREDERICO et al., 2008; CONITEC, 2016.

**Tabela 5:** Reações adversas de fármacos utilizados para o tratamento da esquizofrenia e seu manejo (incluir as frequentes e as graves e muito graves)

Fármaco	RAM	Quando suspeitar e manejo
Biperideno	G: Agitação, confusão, ansiedade, euforia, insônia, delírios, transtornos ocasionais de memória, tonturas, taquicardia, bradicardia. M: boca seca, constipação.	Deve ser iniciado com aumento gradativo das doses em função do efeito terapêutico e dos efeitos secundários. Devem ser administrados com líquidos, preferencialmente durante ou após uma refeição, para minimizar os efeitos indesejáveis no sistema gastrointestinal. Episódios de boca seca devem ser tratados com hidratação contínua (2,5 litros de água por dia). Recomenda-se evitar dirigir ou operar máquinas pesadas durante o tratamento com biperideno.
Prometazina	G: Sedação, taquicardia, bradicardia, aumento ou diminuição da pressão arterial, diminuição de memória, alterações do equilíbrio, falta de coordenação motora, tremores M: boca seca, constipação.	Deve-se ter cautela ao dirigir ou realizar atividades de atenção. Cuidado ao levantar da cama ou cadeira, para evitar queda de pressão ao mudar de posição.
Diazepam	G: Sonolência, fadiga, dor de cabeça, estados de hiperexcitação aguda, ansiedade, alucinação, distúrbios do sono. M: constipação, desconforto nasal	Recomenda-se evitar dirigir ou operar máquinas pesadas durante o tratamento com benzodiazepínicos. O uso contínuo de benzodiazepínicos possui riscos de mania e possíveis riscos de tentativa de suicídio, por isso deve-se avaliar periodicamente o paciente e seu tratamento.
Clonazepam	G: Sonolência, ataxia, problemas comportamentais.	Recomenda-se evitar dirigir ou operar máquinas pesadas durante o tratamento com benzodiazepínicos. O uso contínuo de benzodiazepínicos possui riscos de mania e possíveis riscos de tentativa de suicídio, por isso deve-se avaliar periodicamente o paciente e seu tratamento.
Carbonato de lítio	G: tremor nas mãos, sonolência, fraqueza muscular, dificuldades de coordenação. M: poliúria, vômitos, diarreia.	Recomenda-se evitar dirigir ou operar máquinas pesadas durante o tratamento com carbonato de lítio. Indicação de uma dieta normal e adequada ingestão de líquidos. Deve-se monitorar a atividade renal, observando os níveis de creatinina, sendo usado com precaução em pacientes portadores de doenças renais.
Amitriptilina	G: Dificuldade de concentração, dificuldades de coordenação, delírios, alucinações, excitação, ansiedade, inquietação, sonolência, tremores, tonturas, movimentos involuntários anormais, discinesia tardia. M: boca seca, turvação visual, midríase.	O uso da amitriptilina deve ser iniciado cautelosamente e a dose aumentada gradativamente. Avaliar o uso de amitriptilina em pacientes com problemas cardiovasculares, realizando ECG e monitoramento cardíaco periodicamente. Alterações do SNC devem ser controladas com benzodiazepínicos. Realizar periódicas avaliações com psiquiátricas.
Divalproato de Sódio	G: falta de coordenação nos braços e pernas, alopecia, sonolência, tonturas, insônia, tremores,	Recomenda-se evitar dirigir ou operar máquinas pesadas durante o tratamento com valproato de sódio. Deve-se observar o aparecimento de dor abdominal, náusea, vômitos e/ou falta de apetite, podendo ser sintomas de pancreatite.

	fraqueza muscular. M: náuseas, vômitos, queimação no estômago, dor de cabeça.	
--	---	--

Legenda: G-Grave; M-Moderada; Fonte: Dynamed e Micromedex; NALOTO et al., 2016.

Portanto, não há como evitar as reações adversas dos antipsicóticos ou de outros fármacos no tratamento da esquizofrenia, pois tais medicamentos possuem seus benefícios e malefícios, mas cabe aos profissionais de saúde conduzirem da melhor forma o tratamento medicamento do esquizofrênico, a fim de proporcionar um maior controle de sintomas, uma maior qualidade de vida e menores custos familiar, individual e social. Para isso, o tratamento em questão deve ser baseado na individualidade de cada paciente, sendo iniciado em doses menores conforme a necessidade clínica, sempre avaliando e acompanhando a evolução do paciente. Dessa forma, por meio dos estudos das reações adversas, saber identificá-las torna-se fundamental para a adesão ao tratamento e o sucesso terapêutico.

## REFERÊNCIAS

ABREU, P. B.; BOLOGNESI, G.; ROCHA, N. Prevenção e tratamento de efeitos adversos de antipsicóticos. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v.22, s.1, 2000.

AGBABIKA, T. B.; SAVOVIĆ, J.; ERNST, E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. **Drug Saf.** v.31(1), p. 21-37, 2008.

AL HAMID, A.; GHALEB, M.; ALJADHEY, H.; ASLANPOUR, Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. **Br J Clin Pharmacol.** v.78, p. 202-17, 2014.

ARIMONE, Y. et al. Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. **European Journal of Clinical Pharmacology.** v.61, nº3, p.169–173, 2005.

ARRAIS, P. S. D. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública.** v.18(5), p.478-9, 2002.

BOYER, L.; LANÇON, C.; BAUMSTARCK, K.; PAROLA, N.; BERBIS, J.; AUQUIER, P. Evaluating the impact of a quality of life assessment with feedback to clinicians in patients with schizophrenia: randomized controlled trial. **The British Journal of Psychiatry.** v.202, p. 447-453, 2013.

CARROLL, C.; HASSANIN, A. Polypharmacy in the Elderly-When Good Drugs Lead to Bad Outcomes: A Teachable Moment. **JAMA Intern Med.** v.177(6), p.871, 2017.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. **Clozapina na psicose associada à doença de Parkinson.** Ministério da Saúde. 2016.

DIAS, M. F. Introdução à farmacovigilância. In: STORPITIS, S.; MORI, A.; YOCHIY, A.; RIBERIO, E.; PORTA, V. **Ciências Farmacêuticas: Farmácia clínica e atenção Farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008.

DOHERTY, M. J. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. **Respiratory Medicine CME.** v.2, nº2, p.63–67, 2009.

DU, W. et al. An algorithm to detect adverse drug reactions in the neonatal intensive care unit. **Journal of clinical pharmacology**. v.53, nº1, p.87–95, 2012.

EDWARDS, R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **The Lancet**. v.356, issue 9237, p.1255-1259, 2000.

ELKIS, H.; MELTZER, H. Y. Esquizofrenia refratária. **Rev. Bras. Psiquiatr**. v.29, supl.2, p. S41-S47, Oct, 2007.

FALKAI, P. and Força Tarefa da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) PARA DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO BIOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA et al. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia Parte 1: Tratamento agudo. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.33, nº 1, p. 7-64, 2006.

FONTELES, M. M. D. F.; FRANCELINO, E. V.; SANTOS, L. K. X. D.; SILVA, K. M.; SIQUEIRA, R.; VIANA, G. S. D. B.; VASCONCELOS, S. M. M. D.; SOUSA, F. C. F. D.; MONTEIRO, M. P. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. **Rev Psiq Clín**. v.36(4), p.137-44, 2009.

FREDERICO, W. A.; OGA, S.; PEQUENO, M. D. L. R.; TANIGUCHI, S. F. Efeitos extrapiramidais como consequência de tratamento com neurolépticos. **Einstein**. v.6(1), p.51-5, 2008.

GALLAGHER, R. M. et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. **PLoS ONE**. v.6, nº12, p.e28096, 2011.

HASAN, A.; FALKAI, P.; WOBROCK, T.; LIEBERMAN, J.; GLENTHOJ, B.; GATTAZ, W. F.; THIBAUT, F.; MOLLER, H. J & WFSBP TASK FORCE ON TREATMENT GUIDELINES FOR SCHIZOPHRENIA. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia – a short version for primary care. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**. v.21, nº 2, p. 82-90, 2017.

HEINECK, I.; CAMARGO, A. L. Reações Adversas a medicamentos. In **Fuchs F. & Wannmacher. Farmacologia Clínica e Terapêutica**. Rio de Janeiro: 5ª ed.; cap. 12, p. 98-107, 2017.

KANE, J.; HONIGFELD, G.; SINGER, J.; MELTZER, H. Y. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. **Arch Gen Psychiatry**. v.45(9), p. 789-96, 1988.

KOWALSKI, M. L.; WOESSNER, K.; SANAK, M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. **J Allergy Clin Immunol**. v.136(2), p. 245-51, 2015.

MARIN, N.; LUIZA, V. L.; CASTRO, C. G. S. O.; SANTOS, S. M. **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 334p. 2003.

MARSH, S.; DAPHNE, E. Reações medicamentosas adversas. MANUAL MSD – VERSÃO PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE 2018. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/rea%C3%A7%C3%B5es-medicamentosas-adversas/rea%C3%A7%C3%B5es-medicamentosas-adversas>>.

MAUER, S. Efeitos colaterais dos antipsicóticos: distonia aguda. Notícias e Perspectivas. **Medscape**. 2019. Disponível em: <<https://portugues.medscape.com/verartigo/6503100>>.

MELTZER, H.; KOSTACOGLU, A. Treatment-resistant schizophrenia. In: LIEBERMAN, J.; MURRAY, R. editors. **Comprehensive care of schizophrenia: a textbook of clinical management**. London: Martin Dunitz. p.181-203, 2001.

MOTA, D. M.; MELO, J. R. R.; FREITAS, D. R. C.; MACHADO, M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. **Ciênc Saúde Colet**. v.17, p. 61-70, 2012.

MOTA, D. M.; VIGO, A.; KUCHENBECKER, R. D. S. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. **Cad. Saúde Pública**. v.35, nº 8, e00148818, 2019.

NALOTO, D. C. C. et al. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.21(4), p.1267-1276, 2016.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical pharmacology and therapeutics**. v.30, nº2, p.239-245, 1981.

NGUYEN, A.; GENTRY, C.; FURRH, R. A Comparison of Adverse Drug Reactions Between High- and Standard- Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole in the Ambulatory Setting. **Current Drug Safety**. v.8, nº 2, p. 114-119(6), 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS E OUTROS MEDICAMENTOS. **A importância da Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde** – Brasília: Organização Pan Americana da Saúde, 2005.

PEREIRA, A. D. U.; SILVA, E. M. D.; BARROS, H. L. D.; MONTEZUMA, M. A. et al. **Protocolos Clínicos: Esquizofrenia Refratária** (medical guideline in refractory schizophrenia). 2016. Disponível em: <DOI: 10.13140/RG.2.1.1314.7281>.

PEREIRA, L. M. V.; MENEZES, J. C.; VENDRUSCOLO, A. C. S. Desenvolvimento de instrumento para avaliação de notificações de suspeita de eventos adversos a medicamentos. **Revista Qualidade HC**. v.1, p. 60-69, 2009.

PEUSKENS, J. The evolving definition of treatment resistance. **J Clin Psychiatry**. v.60 (Suppl 12), p. 4-8, 1999.

QUINTANILHA, D. O. Reduzindo a polifarmácia: o processo da desprescrição. **Portal Pebmed**. 2018. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/reduzindo-a-polifarmacica-o-processo-da-desprescricao/>>.

RAWLINS, M. D.; THOMAS, S. H. L. Mechanisms of adverse drug reactions. In: DAVIES, D. M.; FERNER, R. E.; DE GLANVILLE, H. (editors). **Davies's textbook of adverse drug reactions**. Londres: Chapman & Hall Medical, p.40-64, 1998.

RIEDER, M. New Ways to Detect Adverse Drug Reactions in Pediatrics. **Pediatric Clinics of North America**. v.59, n°5, p.1071–1092, 2012.

RUMMEL-KLUGE, C.; KOMOSSA, K.; SCHWARZ, S.; HUNGER, H.; SCHMID, F.; LOBOS, C. A.; KISSLING, W.; DAVIS, J. M.; LEUCHT, S. Head to head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta- analysis. **Schizophr. Res.** v.123, n° 2/3, p. 225-233, 2010.

SHEPHERD, G.; MOHORN, P.; YACOUB, K.; MAY, D. W. Adverse drug reaction deaths reported in United States Vital Statistics, 1999-2006. **Ann Pharmacother.** v.46, p. 169-75, 2012.

SOLIDAY, F. K.; CONLEY, Y. P.; HENKER, R. Pseudocholinesterase deficiency: A comprehensive review of genetic, acquired, and drug influences. **AANA Journal**. v.78(4), p.313-20, 2010.

STEINMAN, M. A.; HANLON, J. T. Managing medications in clinically complex elders: “there’s got to be a happy medium”. **JAMA**. v.304(14), p.1592-1601, 2010.

THÉOPHILE, H. et al. An updated method improved the assessment of adverse drug reaction in routine pharmacovigilance. **Journal of Clinical Epidemiology**. v.65, n°10, p.1069–1077, 2012.

THEOPHILE, H. et al. Comparison of Three Methods (An Updated Logistic Probabilistic Method, the Naranjo and Liverpool Algorithms) for the Evaluation of Routine Pharmacovigilance Case Reports Using Consensual Expert Judgement as Reference. **Drug Safety**. v.36, p. 1033–1044, 2013.

THEOPHILE, H. et al. Comparison of three methods (Consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: An assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre. **Drug Safety**. v.33, n° 11, p. 1045–1054, 2010.

THÉOPHILE, H.; ANDRÉ, M.; MIREMONT-SALAMÉ, G. et al. (b) Comparison of Three Methods (An Updated Logistic Probabilistic Method, the Naranjo and Liverpool Algorithms) for the Evaluation of Routine Pharmacovigilance Case Reports Using Consensual Expert Judgement as Reference. **Drug Saf.** v.36, p.1033–1044, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40264-013-0083-1>>.

THÉOPHILE, H.; ANDRÉ, M.; MIREMONT-SALAMÉ, G.; ARIMONE, Y.; BÉGAUD, B. (a) Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation of routine pharmacovigilance case reports using consensual expert judgement as reference. **Drug Saf.** v.36(10), p.1033-44, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40264-013-0083-1>>.

VINKS, A. A.; EMOTO, C.; FUKUDA, T. Modeling and simulation in pediatric drug therapy: Application of pharmacometrics to define the right dose for children. **Clin Pharmacol Ther.** v.98(3), p. 298-308, 2015.

WARNEZ, S.; ALESSI-SEVERINI, S. Clozapine: a review of clinic practice guidelines and prescribing trends. **BMC Psychiatry.** v.14, n° 102, p. 2-5, 2014.

WORLD FEDERATION OF SOCIETIES OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY (WFSBP). Guidelines for biological treatment of schizophrenia – a short version for primary care. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.** v.21, n° 2, p. 82-90, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala).** New to the system-documentation grading Report Type, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Safety monitoring of medicinal products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. **Uppsala Monitoring Centre (WHO/UMC).** 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The importance of pharmacovigilance – Safety monitoring of medicinal products: a short history of involvement in drug safety monitoring. ISBN 92 4 1590157, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The importance of pharmacovigilance – safety monitoring of medicinal products. **Uppsala Monitoring Centre.** 2002.

## **CAPITULO 6: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ESTRATIFICAÇÃO DO BENEFÍCIO: RISCO**

A interação medicamentosa é caracterizada quando os efeitos ou a farmacocinética de um fármaco são alterados devido a associação de outro fármaco coadministrado. Tais associações medicamentosas podem ser benéficas com o objetivo de melhorar o efeito terapêutico, reduzir a toxicidade ou aumentar a adesão ao tratamento, porém, respostas prejudiciais podem favorecer o aparecimento de reações adversas ou redução do efeito de um ou ambos os fármacos. (RAM; ANDRADE; NETA, 2014; BALEN et al., 2017).

Regimes terapêuticos complexos, envolvendo a utilização de mais de 4 fármacos diferentes, denominados polifarmácia, favorecem o desenvolvimento de interações medicamentosas (GUTHRIE et al., 2015). Sabe-se também que a interação não ocorre apenas entre os medicamentos, mas pode ocorrer interações do medicamento com os alimentos, fatores ambientais e a própria doença de base (LORGUNPAI et al., 2014).

Ao se associar 2 ou mais fármacos podemos observar um efeito sinérgico para resposta farmacológica, bem com, para as reações adversas. Este sinérgico pode resultar de alterações farmacocinéticas ou está relacionada aos aspectos farmacodinâmicos. Outra possibilidade é a resposta antagônica entre os fármacos utilizados, comprometendo a resposta farmacológica. Diante do exposto, as interações medicamentosas podem ser classificadas em: interações farmacodinâmicas e interações farmacocinéticas.

Um aspecto muito importante a ser observado, em relação as interações medicamentosas, é gravidade destas. Muitas vezes, quando se associação dois fármacos, ocorre um efeito sinérgico para um evento adverso grave que pode culminar até mesmo com a morte do usuário. Desta forma, os fármacos não podem ser administrados juntos. Outras interações podem representas uma ameaçada a vida do paciente, sendo esta interação considerada grave e em geral resultada efeito sinérgico de eventos adversos. A interação moderada pode levar a exacerbação da condição do paciente e a mínima pode ocorrer limitação no efeito, porém não requer alteração da terapia. Em síntese, em termos de gravidade, as interações medicamentosas se classificam em contraindicadas, graves, moderadas e mínimas.

Além das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, tem-se a interação farmacêutica (incompatibilidade farmacêutica, que são reações físico-químicas entre fármacos in vitro (TRISSEL, 2013). Algumas reações causam mudanças visíveis, como precipitação,

mudança de coloração, consistência, opalescência ou produção de gás. As reações químicas podem ocasionar mudanças moleculares e se superior a 10% são consideradas relevantes. As consequências das incompatibilidades são: redução da atividade ou inativação dos fármacos, formação de um novo composto que pode ser menos ativo ou mais tóxico, possibilidade de mudanças organolépticas (TATRO, 2006; KANJI et al., 2010).

Uma vez iniciado o uso de medicamentos que interagem entre si, a resposta pode ocorrer imediatamente, isto é, a resposta pode ocorrer em horas até uma semana. Em alguns casos, a resposta é tardia, podendo iniciar após 2 semanas.

Quando se fala em associação de fármacos, alguns tipos de associação são pré-fixadas, isto é, os fármacos já são utilizados juntos, em uma mesma especialidade farmacêutica, a muito tempo. Outro tipo de associação, determinada pelo médico para uma paciente específico, é a pós-fixada, que apresenta como vantagem entre a compatibilidade dos medicamentos prescritos e os aspectos clínicos do paciente. Ocasionalmente, o paciente pode se automedicar com medicamentos ou fitoterápicos e ocorrer uma interação medicamentosas. O papel do profissional da saúde é alertar aos pacientes em relação aos riscos da automedicação e solicitar que não utilizem medicamentos sem orientação de profissionais da saúde.

Em linhas gerais, todos os profissionais de saúde devem estar atentos às interações medicamentosas, buscando informações sobre o tema de modo que tenham clareza do resultado da interação e das medidas de intervenções, individualizando as recomendações com base nos parâmetros específicos do paciente (HOEFLER, 2012).

Devido ao número elevado de fármacos disponíveis, torna-se impossível memorizar todas as interações medicamentosas. Desta forma, é essencial que o profissional da saúde busque sempre informações em bases de dados confiáveis, converse com os membros da equipe e troquem experiências sobre o tema, e esteja sempre alerta em pacientes polimedicados, em especial, idosos e quando se utiliza fármacos de baixo índice terapêutico.

Algumas questões merecem atenção especial, tais como:

- Quando o paciente utiliza medicamentos com baixo índice terapêutico ou se necessita de manter os níveis plasmáticos em uma concentração específica. Nestes casos, a associação com indutores ou inibidores de metabolismo podem ocasionar alterações plasmáticas dos fármacos;
- Associação de fármacos com perfis de reações adversas, podendo favorecer o sinergismo destas RAMs.

De acordo com Osório-de-Castro (2017), as seguintes medidas importantes para identificar as interações medicamentosas:

- “1- Conhecer bem as características dos fármacos a prescrever;
- 2- Rever evidências sobre interações já relatadas e utilizar *software* para triagem das prescrições;
- 3- Realizar adequada anamnese farmacológica, incluindo terapias pregressas, dados clínicos e laboratoriais, fatores predisponentes para interações (farmacogenética);
- 4- Evitar polifarmácia, mas em sua vigência, suspeitar de interações em caso de RAM;
- 5- Evitar associações em doses fixas;
- 6- Em caso de interações, diferenciar efeitos dinâmicos dos cinéticos e ajustar doses, se necessário;
- 7- Em caso de interações, suspender os medicamentos suspeitos e documentar a interação. Se possível, não utilizar medicamentos para tratamento de interações;
- 8- Instruir os pacientes e profissionais da saúde quanto a corretos intervalos entre doses de medicamentos orais, os quais devem sempre ser os maiores possíveis;
- 9- Rever suas práticas prescritivas, eliminando medicamentos desnecessários (desprescrição), ou diminuindo doses, de sorte a minimizar ou eliminar interações resultantes efeitos adversos;
- 10- Efetuar o seguimento do paciente, de forma a evitar, mitigar ou contornar efeitos indesejáveis da terapêutica.”

### **Interações medicamentosas em pacientes com esquizofrenia**

O fenômeno da polifarmácia no campo da psiquiatria, mostra-se em progressão e bastante frequente, pois torna-se útil em casos de patologias coexistentes com o objetivo de potencializar os efeitos farmacológicos, controlar reações medicamentosas indesejadas ou efeitos pouco responsivos relacionados a monoterapia. Em contrapartida, esse fenômeno pode levar ao desenvolvimento de reações adversas a medicamentos (RAM; ANDRADE; NETA, 2014; BALEN et al. 2017).

No tratamento da esquizofrenia, as combinações dos antipsicóticos típicos e atípicos são comumente utilizadas, mesmo que não exista um consenso quanto ao aumento da eficácia. Neste sentido, há comprometimento da segurança e tolerabilidade no uso associado desses medicamentos, gerando altos custos para a saúde do paciente. Com isso, o sucesso do tratamento da esquizofrenia depende, entre outros fatores, do repasse das informações sobre as interações medicamentosas e suas consequências, além da orientação dos pacientes quanto ao uso correto dos medicamentos (VICTORINO, 2018).

Em se tratando dos desafios no cuidado ao paciente esquizofrênico, estão a adesão ao tratamento e a automedicação. Ademais, conhecer as interações medicamentosas entre os antipsicóticos é essencial para a superação desses desafios, cabendo ao farmacêutico a responsabilidade de conscientizar cuidadores e pacientes sobre os principais aspectos da doença, além da importância do tratamento medicamentoso e o uso correto dos medicamentos antipsicóticos (CARVALHO, 2018).

Entre os antipsicóticos que apresentam um maior percentual de interações medicamentosas, são representados pela associação da clorpromazina e haloperidol, seguida da combinação de risperidona e clorpromazina, haloperidol e risperidona. Essas combinações podem confundir a avaliação da eficácia do tratamento, porém são cada vez mais prescritas devido a estudos experimentais consistentes. Outra associação importante ocorreu entre um estabilizador de humor (carbonato de lítio) e um agente antipsicótico, pois resultou em vários efeitos nos níveis plasmáticos do lítio e do antipsicótico, gerando neurotoxicidade e possível aumento de agranulocitose e crises convulsivas com a clozapina (CARVALHO et al., 2015).

Outros antipsicóticos, exceto a flufenazina e loxapina, quando associados a Bepridil, Cisaprida, Ziprasiona e Tioridazida ocasionam alterações cardíacas com o prolongamento QT, que podem levar a morte do paciente, por isso, é considerada uma associação de fármacos contraindicada. Já as reações extrapiramidais e Síndrome Neuroléptica Maligna são notadas entre os antipsicóticos em associações com a bromoprida e metoclopramida, sendo consideradas reações contraindicadas (TABELA 6).

Interações medicamentosas entre haloperidol, clorpromazina, clozapina, olanzapina, flufenazina e aripiprazol, associados ao bromazepam ou codeína aumentam o risco de depressão respiratória ou cardiovascular. Tais interações são consideradas graves e, por isso, devem ser evitadas por causa dos efeitos depressores do SNC. Além disso, foi relatado que além desses efeitos, a clozapina associada a codeína gera também efeitos aditivos na motilidade gástrica, sendo classificada esta interação grave, de maneira que a constipação intestinal deve ser monitorada (TABELA 6).

O risco do aumento da sedação foi relatado na associação entre a clorpromazina e clobazam, considerada uma interação grave e, portanto, deve-se tomar cuidado com o uso de clobazam a qualquer outro depressor do SNC, pois um pode potencializar os efeitos do outro. Já, a clorpromazina associada ao haloperidol gera um agravamento dos sintomas psicóticos. Assim, tal interação classificada como contraindicada deve ser evitada, para não prejudicar a melhora clínica do paciente esquizofrênico (TABELA 6).

Portanto, o uso indiscriminado dos medicamentos sem orientação do farmacêutico ou outro profissional habilitado, pode gerar efeitos adversos e interações medicamentosas, resultando em piora do quadro clínico do paciente ou outros agravos à saúde. Para isso, deve-se adotar políticas públicas que visem a inclusão efetiva do farmacêutico na equipe multidisciplinar que presta o cuidado aos pacientes com transtornos mentais (CARVALHO, 2018).

**Tabela 6:** Principais interações medicamentosas dos antipsicóticos graves e contraindicadas

Fármacos	Associado a	Mecanismo da interação
Clorpromazina	CI: Bepridil, Cisaprida, Ziprasidona, Tioridazia G: Amissulprida, Aripiprazol, Haloperidol, Imipramina, Loxapina, Quetiapina, Risperidona, Amitriptilina, Citalopram CI: Bromoprida, Metoclopramida G: Bromazepam G: Clobazam G: Hidrocodona.	Prolongamento QT  Reações extrapiramidais e Síndrome neuroléptica maligna Aumento do risco de depressão respiratória ou cardiovascular Aumento do risco de sedação Efeitos aditivos na motilidade gástrica; depressão aditiva do SNC
Haloperidol	CI Bepridil, Cisaprida, Ziprasidona, Tioridazina GRAVE: Amitriptilina, Amissulprida, Aripiprazol, Clorpromazina, Excitalopram CI: Bromoprida, Metoclopramida G: Bromazepam, Codeína G: Clobazam	Agravamento dos sintomas psicóticos e prolongamento QT  Reações extrapiramidais e Síndrome neuroléptica maligna Aumento do risco de depressão respiratória ou cardiovascular Aumento do risco de sedação
Levomepromazina	CI: Bepridil, Cisaprida, Tioridazina G: Clorpromazina, Haloperidol, Amissulprida G: Midazolam CI: Bromoprida CI: Carbonato de lítio	Prolongamento QT  Depressão aditiva do SNC Reações extrapiramidal Ação reduzida com uso de lítio
Clozapina	CI: Bepridil, Cisaprida, Ziprasidona, Tioridazina; G: Amissulprida, Aripiprazol, Haloperidol, Quetiapina, Amitriptilina, Citalopram G: Clorpromazina, Imipramina, Loxapina, Olanzapina CI: Bromoprida, Metoclopramida G: Bromazepam G: Codeína G: Clobazam, Fluoxetina	Prolongamento QT  Prolongamento QT e efeitos anticolinérgicos aditivos Reações extrapiramidais Aumento do risco de depressão respiratória ou cardiovascular Efeitos aditivos na motilidade gástrica; depressão aditiva do SNC Inibição do metabolismo da clozapina mediado por CYP2D6
Olanzapina	CI Bepridil, Cisaprida, Levometadil, Ziprasidona, Tioridazina; G: Aripiprazol, Sertralina, CI: Bromoprida, Metoclopramida G: Bromazepam G: Codeína, Clobazam, Lorazepam, Loxapina, Midazolam G: Tramadol	Prolongamento QT  Reações extrapiramidais e Síndrome neuroléptica maligna Aumento do risco de depressão respiratória ou cardiovascular Depressão aditiva do SNC Efeitos aditivos na motilidade gástrica; depressão aditiva do SNC
Risperidona	CI: Bepridil, Cisaprida, Levometadil, Ziprasidona, Tioridazina; G: Amissulprida, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Amitriptilina, Citalopram, Imipramina	Prolongamento QT

## Continuação da Tabela 6

	<p>CI: Bromoprida, Metoclopramida  G: <i>Ginkgo biloba</i>  G: Sertralina</p>	<p>Reações extrapiramidais e Síndrome neuroléptica maligna  Aumento do risco de efeitos adversos da risperidona  Inibição do metabolismo da risperidona mediado por CYP2D6 e prolongamento QT</p>
Quetiapina	<p>CI: Bepridil, Cisaprida, Ziprasidona, Tioridazina; G: Aripiprazol, Haloperidol, Amitriptilina, Citalopram, Fluoxetina, Levometadil, Paroxetina, Imipramina, Prometazina, Risperidona, Olazapina, Sertralina.  G: Bromoprida, Metoclopramida  G: Bromazepam  G: Loxapina  G: Clobazam, Codeína  G: Carbamazepina.</p>	<p>Prolongamento QT  Reações extrapiramidais e Síndrome neuroléptica maligna  Aumento do risco de depressão respiratória ou cardiovascular  Habilidades motoras prejudicadas; risco aumentado de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda e síncope  Depressão aditiva do SNC  Diminuição da eficácia da quetiapina</p>
Flufenazina	<p>CI: Saquinavir  CI: Bromoprida, Metoclopramida  G: Bromazepam  G: Clobazam, Loxapina  G: Codeína, Tramadol  G: Fluoxetina</p>	<p>Prolongamento QT  Reações extrapiramidais e Síndrome neuroléptica maligna  Aumento do risco de depressão respiratória ou cardiovascular  Depressão aditiva do SNC  Efeitos aditivos na motilidade gástrica; depressão aditiva do SNC  Prolongamento QT; síndrome da serotonina</p>
Ziprasidona	<p>CI: Amiodarona, Amissulprida, Aripiprazol, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Risperidona, Tioridazina, Excitalopram, Sertralina  CONTRAINDICADA: Amitriptilina, Fluoxetina, Imipramina  CONTRAINDICADA: Bromoprida, Metoclopramida</p>	<p>Prolongamento QT  Efeito serotoninérgico aditivo e prolongamento QT  Reações extrapiramidais e Síndrome neuroléptica maligna</p>
Amissulprida	<p>CI: Bepridil, Cisaprida, Saquinavir, Ziprasidona, Tioridazina; G: Aripiprazol, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona, Amiodarona, Amitriptilina, Citalopram, Excitalopram, Fluoxetina, Imipramina, Paroxetina, Sertralina</p>	<p>Prolongamento QT</p>
Aripiprazol	<p>CI: Bepridil, Cisaprida, Saquinavir, Ziprasidona, Tioridazina; G: Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Imipramina, Amitriptilina, Excitalopram, Prometazina, Sertralina  CI: Bromoprida, Metoclopramida  G: Bromazepam  G: Carbamazepina  G: Citalopram  G: Clobazam, Codeína, Loxapina  G: Fluoxetina, Paroxetina</p>	<p>Prolongamento QT  Reações extrapiramidais e Síndrome neuroléptica maligna  Aumento do risco de depressão respiratória ou cardiovascular  Indução do metabolismo de aripiprazol mediado por CYP3A4  Efeito serotoninérgico aditivo e prolongamento QT  Depressão aditiva do SNC  Prolongamento QT</p>
Loxapina	<p>CI: Bromoprida, Metoclopramida</p>	<p>Reações extrapiramidais e Síndrome neuroléptica maligna</p>

## Continuação da Tabela 6

	G: Clozapina	Efeitos anticolinérgicos aditivos
	G: Alprazolam, Amitriptilina, Aripiprazol, Bromazepam, Clobazam, Clonazepam, Diazepam, Flufenazina, Haloperidol, Imipramina, Lorazepam, Olanzapina, Prometazina, Sulpirida, Tioridazina	Depressão aditiva do SNC
	G: Codeína, Tramadol	Efeitos aditivos na motilidade gástrica; depressão aditiva do SNC
	G: Carbamazepina	Inib. do metabolismo da carbamazepina aumentando a toxicidade
Sulpirida	CI: Bepridil, Cisaprida, Saquinavir, Ziprasidona, Tioridazina; G: Aripiprazol, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona, Amitriptilina, Citalopram, Fluoxetina, Imipramina, Paroxetina, Prometazina, Setralina	Prolongamento QT
Tioridazina	CI: Bepridil, Cisaprida, Aripiprazol, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina, Sulpirida, Amitriptilina, Citalopram, Fluoxetina, Imipramina, Setralina, Ziprasidona CI: Bromoprida, Metoclopramida CI: Clobazam, Paroxetina	Prolongamento QT Reações extrapiramidais e Síndrome neuroléptica maligna Inibição do metabolismo de tioridazina mediado por CYP2D6

Fonte: Esta tabela foi estruturada com as informações contidas no Micromedex.

Legenda: SNC - Sistema Nervoso Central; CI - contraindicada; G - grave

### **Como estabelecer o risco e benefício de um tratamento medicamentoso?**

Todo medicamento, antes de obter o registro nas agências de vigilância, são submetidos a ensaios clínicos de fases 1, 2 e 3, onde são comprovadas a eficácia e segurança dos medicamentos. No entanto, estes estudos clínicos são realizados em um período relativamente curto, porém o paciente com esquizofrenia será tratado por décadas. Logo, é possível extrapolar o benefício visto em um período relativamente curto para um tratamento que pode durar décadas? (REIS, 2017) Outra lacuna importante é a qualidade dos ensaios clínicos disponíveis, que muitas vezes, devido a sua baixa qualidade não permitem afirmar que o tratamento é seguro e eficaz.

Outras limitações dos ensaios são: A exclusão de sujeitos de pesquisa, como, por exemplo, idosos, gestantes e crianças; a questão da polimedicação é muito controlada, devido as possíveis interações medicamentosas. Após o registro do medicamento, torna-se importantíssimo monitorá-lo, haja vista que pessoas excluídas dos ensaios clínicos irão utilizá-lo. Desta forma, será possível detectar os RAMs que não foram descritos na pesquisa clínica, sua frequência e a gravidade dessas manifestações na saúde do usuário (VARALLO & MASTROIANNI, 2013).

Quando se fala em benefício do tratamento, este é associado a reposta terapêutica, permitindo que o paciente com esquizofrenia saia da fase aguda, estabilize e chegue à fase de manutenção assegurando a remissão da doença, prevenindo a recidivas e tenha uma boa qualidade de vida. Neste contexto, Franco (2016) estratificou o benefício como pleno, no caso do paciente conseguir chegar a fase de remissão da doença sem histórico de recidivas; benefício parcial é quando há relato de melhoras, porém pode persistir algum sintoma da doença; não foi observado benefício, pois o paciente apresenta todos os sintomas e ainda pode ter RAMs. Neste último caso é importante investigar a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, e avaliar se a aliança foi rompida.

Neste mesmo trabalho, Franco (2016) correlaciona o risco do tratamento medicamentoso a três fatores: 1- Interações medicamentosas, em especial, as contraindicadas e graves; 2- Reações adversas medicamentosas em especial as de maiores gravidades; 3 esquemas terapêuticos complexos (polifarmácia) que dificultam a adesão ao tratamento, e algumas vezes, dificultam o acesso aos medicamentos.

A mesma autora (Franco, 2016), baseado nos critérios estabelecidos anteriormente, tenta estabelecer critérios que visem identificar os esquemas com maior potencial de risco: a) Alto Risco: Presença de Interação medicamentosa contraindicada (pelo menos 1) e grave + suspeita

de RAM de maior gravidade+ suspeita de não adesão, associada a resposta parcial ou ausência de resposta: avaliar os benefícios do tratamento; b) Risco Moderado: Presença de Interações Medicamentosas de maior potencial de gravidade (2 ou mais) associada a não classificadas e leves + suspeita de RAM + suspeita de não adesão e resposta parcial: este paciente precisa ser acompanhado com objetivo de classificar a RAM e assegurar a adesão; c) Baixo Risco: Ausência ou Presença de Interações Leve e baixa severidade+ sem suspeita de RAM + paciente teve adesão e resposta plena ou parcial com sintomas reduzida: prosseguir o tratamento medicamentoso, pois o benefício parece ser superior ao risco.

Esta proposta precisa ser avaliada pelas equipes multiprofissionais da saúde mental, feitos os ajustes pertinentes e depois podem balizar a avaliação dos riscos potenciais do tratamento medicamentoso.

## REFERENCIAS

ANDRADE, K. V. F. D.; NETA, Z. D. B. Perfil farmacoepidemiológico das interações medicamentosas potenciais em prescrições de psicofármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia** – ISSN1808-0804. v.XI(4), p.72-85, 2014.

BALEN, E. et al. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. **J Bras Psiquiatr.** v.66(3), p.172-7, 2017.

CARVALHO, C. F. D. **Esquizofrenia e cuidado farmacêutico.** Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2018.

CARVALHO, I. B. D.; EVANGELISTA, I. C. M.; LOPES, J. S. L.; SANTOS, M. B. D.; DOURADO, C. S. D. M. E.; COSTA, I. K. S. C.; MEDEIROS, M. D. G. F. D. Estudo das potenciais interações de medicamentos sujeitos a controle especial em um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) no município de Teresina – Piauí. **Boletim Informativo Geum.** v.6, nº 1, p. 7-15, 2015.

FRANCO, S. S. **Usuários com esquizofrenia atendidos no centro de apoio psicossocial (caps) e benefícios: riscos do tratamento medicamentoso.** Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Pará. 56p. 2016.

GUTHRIE, B.; MAKUBATE, B.; HERNANDEZ-SANTIAGO, V. et al. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. **BMC Med.** v.13, p.74, 2015.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Ministério da Saúde.** 2012.

KANJI, S.; LAM, J.; JOHANSON, C.; SINGH, A.; GODDARD, R.; FAIRBAIRN, J. et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications

administered by continuous infusion in intensive care units. **Crit Care Med.** v.38(9), p.1890-8, 2010.

LORGUNPAI, S. J.; GRAMMAS, M.; LEE, D. S. H.; MCAVAY, G.; CHARPENTIER, P. et al. Potential Therapeutic Competition in Community-Living Older Adults in the U.S.: Use of Medications That May Adversely Affect a Coexisting Condition. **PLOS ONE.** v.9(2), e89447, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089447>>.

OSORIO DE CASTRO, C. G. S. Interações medicamentosas. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica e terapêutica.** cap.11, p.91-97, 2017.

REIS, W. Risco-benefício” dos medicamentos em longo prazo. **Assistência Farmacêutica Avançada.** Disponível em: <<https://www.assistenciafarmaceutica.far.br/risco-beneficio-dos-medicamentos-em-longo-prazo/>>.

TATRO, D. S. **Drug interaction facts: the authority on drug interactions.** St. Louis: Facts and Comparisons, 2006.

TRISSEL, L. A. Handbook on injectable drugs. 17th ed. **Maryland: American Society of Health- System Pharmacists,** 2013.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos.** Farmacovigilância: avaliação do risco/benefício para a promoção do uso seguro de medicamentos. 1ªEdição. São Paulo: Artmed Editora, 2013.

VICTORINO, A. T. **Pacientes com esquizofrenia polimedicados usuários de clozapina: alterações no hemograma e principais interações medicamentosas envolvendo clozapina.** Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Rio Grande do Sul, 2018.

## CAPITULO 7: QUEM CUIDA DO CUIDADOR?

Quando o farmacêutico se vê diante de um paciente com esquizofrenia, foca todos os seus esforços em traçar um bom plano de cuidado para o paciente, esquecendo da questão familiar e do cuidador do paciente. Isto é, com as mudanças nas políticas públicas de saúde mental no Brasil, onde houve a desospitalização dos pacientes, a família assumiu um papel de protagonista no tratamento e cuidado do paciente e não houve nenhuma estratégia de preparo desta família (HIRDES, 2009; ALMEIDA et al., 2010).

A família ao se responsabilizar pelo cuidado deste paciente se vê sobrecarregada, sendo que a “sobrecarga familiar” envolve questões relacionadas a convivência com o paciente, aspectos econômicos, práticos e emocionais aos quais os cuidadores/familiares são submetidos (MELMAN, 2002), necessitando de apoio dos profissionais da saúde para obter informações relacionadas a patologia e como deve lidar com a situação (ST-ONGE; LAVOIE, 1997; BARROSO; BANDEIRA; NASCIMENTO, 2007; RIZZO; SCHALL, 2008).

Tentando compreender um pouco mais sobre o termo “sobrecarga familiar” precisa compreender melhor os cuidados que o paciente exige da família (PEGORARO; CALDANA, 2006), além das dimensões objetivas e subjetivas. A sobrecarga objetiva envolve tarefas cotidianas extras que o cuidador/familiar precisa realizar para suprir todas as demandas do paciente além disso pode envolver perdas financeira, profissionais bem como toda uma mudança na rotina e vida social da família (MAURIN; BOYD, 1990; TESSLER; GAMACHE, 2000).

Além das questões objetivas, o cuidar do paciente com esquizofrenia envolve questões subjetivas, isto é, a percepção do familiar em relação a doença, qual é sua reação ao saber que um familiar possui a patologia e não há cura, o que representa esta sobrecarga de trabalho para a sua saúde mental (MAURIN; BOYD, 1990). Além disso, algumas vezes, diante de tamanha responsabilidade, o cuidador pode se sentir solitário, tendo que lidar com várias perdas profissionais-financeiras-pessoais e acabam perdendo a esperança de dias melhores virão.

De acordo com Bandeira, Calzavara & Varella (2005), existe uma escala (FBIS-Br) que permite avaliar o grau de sobrecarga dos familiares, nos últimos 30 dias, que utiliza 5 dimensões:

“Assistência na vida cotidiana do paciente, B) Supervisão aos comportamentos problemáticos do paciente, C) Gastos financeiros do familiar com o paciente, D) Impacto nas rotinas diárias da família e E) Preocupações do familiar com o paciente. [...] A sobrecarga objetiva é avaliada por meio da frequência em que o familiar prestou assistência ao paciente nas tarefas cotidianas (subescala A), teve que lidar e supervisionar os seus comportamentos problemáticos (subescala B) e sofreu alterações em sua vida profissional e social (subescala D) como resultado do seu papel de cuidador. Esta frequência é avaliada em uma escala de 5 pontos, onde: 1= nenhuma vez, 2= menos que uma vez por semana, 3= uma ou duas vezes por semana, 4= de três a seis vezes por semana e 5= todos os dias. A sobrecarga subjetiva é avaliada pelo grau de incômodo sentido pelo familiar ao prestar assistência cotidiana ao paciente (subescala A) e ao lidar com seus comportamentos problemáticos (subescala B), assim como pelo sentimento do familiar de estar carregando um peso financeiro (uma questão da subescala C) e pela frequência de suas preocupações com o paciente (subescala E). Para a avaliação do grau de incômodo, as opções de resposta são: 1= nem um pouco, 2 = muito pouco, 3 = um pouco e 4 = muito. Para a avaliação das preocupações e do peso financeiro, as alternativas de resposta são: 1= nunca, 2 = raramente, 3 = às vezes, 4 = frequentemente e 5 = sempre ou quase sempre. [...] Cálculo dos escores de sobrecarga subjetiva: - subescala A = calcular a média dos escores obtidos nas questões A1b, A2b, A3b, A4b, A5b, A6b, A7b, A8b, A9b, que avaliam o grau de incômodo do familiar ao dar assistência ao paciente nas tarefas cotidianas. - subescala B = calcular a média dos escores obtidos nas questões B1b, B2b, B3b, B4b, B5b, B6b, B7b, B8b, que avaliam o grau de incômodo do familiar ao lidar com os comportamentos problemáticos do paciente. - sub-escala E = Calcular a média dos escores obtidos em todas as questões desta subescala (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7), que avaliam a frequência de preocupações do familiar com o paciente. - escore global de sobrecarga subjetiva = calcular a média dos escores obtidos em todas as questões citadas acima. Itens que não contabilizam no cálculo dos escores: 1. A subescala C não se aplica a cálculos de escores, uma vez que trata de valores em dinheiro das despesas do paciente e da contribuição do paciente. O item final referente à frequência com que o familiar considerou que eram pesados os gastos que ele teve com o paciente também não entra no cálculo dos escores, mas fornece uma informação adicional sobre a sobrecarga do familiar. Este escore pode ser usado apenas isoladamente. 2. Os itens que avaliam as mudanças permanentes ocorridas na vida do familiar (dentro da subescala D) não entram no cálculo dos escores desta subescala, uma vez que todos os escores que são incluídos nos cálculos de sobrecarga envolvem questões que se referem apenas aos últimos 30 dias. 3. Os itens 6 e 8 da subescala B, que não atingiram o critério mínimo de correlação item-total.

**Quadro 4:** Escala FBIS-Br para a avaliação da sobrecarga familiar

<b>Subescala A: Assistência ao Paciente na vida diária</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Higiene e cuidados pessoais</li> <li>-Administração dos medicamentos</li> <li>-Limpeza do quarto, roupas e outras</li> <li>-Preparo da alimentação e almoço do paciente</li> <li>-Deslocamentos relacionados ao paciente</li> <li>-Gerenciamento dos recursos financeiros disponíveis para o tratamento e sobrevivência familiar</li> <li>-Demandas do tempo</li> <li>- Frequência de consultas, exames e atividades relacionadas ao tratamento</li> </ul>
<b>Subescala B: Supervisão do comportamento do paciente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comportamentos problemáticos</li> <li>-Demanda excessiva de atenção</li> <li>-Perturbações durante a noite</li> <li>-Agressividade verbal e física</li> <li>-Tentativa ou verbalização desejo de cometer suicídio</li> <li>-Consumo de bebidas alcoólicas</li> <li>- Consumo de excesso de alimento, líquidos e cigarros</li> <li>-Abuso de drogas</li> </ul>
<b>Subescala C: Gastos Financeiros</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Diversas despesas mensais do paciente: transporte, roupas, calçados, pequenas gastos, alimentação, moradia, medicamentos, tratamentos não ofertados pelo SUS, atividade física, cigarros, telefone e internet, plano de saúde, pagamento de cuidadores, outras despesas</li> <li>- Contribuição financeira do paciente</li> <li>-Comprometimento do orçamento familiar com o paciente</li> <li>-Avaliação do peso financeiro do tratamento para a família</li> </ul>
<b>Subescala D: Impacto na rotina familiar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Faltas, atrasos e até cancelamento dos compromissos</li> <li>-Mudanças das atividades sociais e de lazer</li> <li>-Alteração na rotina da casa e serviços</li> <li>-Alteração na atenção e cuidados aos outros membros da família</li> <li>- Mudança permanente na rotina e vida social</li> </ul> <p>Facetas modificadas na vida familiar: 6 aspectos</p>
<b>Subescala E: Preocupação com o paciente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Com a segurança física do paciente</li> <li>- Adequação do tratamento</li> <li>-Vida social do paciente</li> <li>-Saúde física do paciente</li> <li>-Condições de moradia do paciente</li> <li>-Sobrevivência financeira do paciente na ausência cuidador</li> <li>- Futuro do paciente</li> </ul>

Fonte: Bandeira et al., 2005. As autoras fizeram pequenas alterações no texto do quadro

“A sobrecarga objetiva é avaliada por meio da frequência de assistências e supervisões do familiar no cuidado cotidiano com o paciente e a frequência de alterações na rotina de sua vida, com as seguintes alternativas de resposta: 1 = nenhuma vez, 2 = menos que uma vez por semana, 3 = uma ou duas vezes por semana, 4 = de três a seis vezes por semana e 5 = todos os dias. A sobrecarga subjetiva é avaliada por meio do grau de incômodo sentido pelo familiar ao exercer o papel de cuidador e das suas preocupações com o paciente. Para a avaliação do grau de incômodo, as opções de resposta são: 1 = nem um pouco, 2 = muito pouco, 3 = um pouco e 4 = muito. Para a avaliação das preocupações, as alternativas de resposta são: 1 = nunca, 2 = raramente, 3 = às vezes, 4 = frequentemente e 5 = sempre ou quase sempre (Bandeira et al. 2008)”.

Na avaliação do degaste familiar, outros métodos podem ser usados, como:

**1-Escala Burden Interview (BI):** visa avaliar a sobrecarga subjetiva dos familiares cuidadores de pacientes com problemas psiquiátricos, através do relato de seus sentimentos referentes ao seu papel, sendo avaliado os seguintes impactos: saúde, vida social e pessoal, situação financeira, bem-estar emocional e relações interpessoais. De modo parecido com a FIBS-Br,

utiliza uma escala que vai de 0 (nunca) a 4 (sempre; ZARIT; REEVER; BACH-PETERSON, 1980).

**2-Escala Self Reporting Questionnaire (SRQ-20):** tem como objetivo encontrar transtornos na população como a insônia, fadiga, irritabilidade, esquecimento, dificuldade de concentração (LUDERMIR, 2000) A escala é composta por 20 questões dicotômicas, sendo 4 questões relacionadas sintomas físicos e de 16 distúrbios psicoemocionais. Os resultados são analisados a partir da soma dos itens (BANDEIRA et al., 2008).

**3-Questionário sociodemográfico e clínico:** identifica as características sociodemográficas do paciente e da família, bem como os aspectos clínicos do paciente (BANDEIRA et al., 2008).

Um estudo comparou a FIBS-Br aos demais métodos (BI, SRQ-20 e Questionário sociodemográfico e clínico) para avaliar a sobrecarga dos familiares de pacientes psiquiátricos. Concluiu que a escala FBIS-BR é um instrumento de medida válido para avaliar a sobrecarga dos familiares, recomendando seu uso em serviços de saúde mental para identificar as dificuldades objetivas e subjetivas. Os resultados obtidos nesta análise podem direcionar novas intervenções de orientação e suporte (BANDEIRA et al., 2008).

Diversos fatores podem influenciar na sobrecarga do cuidador, como o grau de parentesco, se é a mãe a responsável ou outro parente; a própria personalidade do cuidador, que pode contribuir para um maior ou menor grau de envolvimento; se ele é o único cuidador ou se dividiu a tarefa com outras pessoas; se possui algum suporte social; se os serviços de saúde estão bem estruturados e adequados para atender as demandas do paciente (BARROSO; BANDEIRA; NASCIMENTO, 2007; BARROSO; BANDEIRA; NASCIMENTO, 2009), entre outros fatores.

Considerando a importância da família/cuidador para o sucesso do tratamento da esquizofrenia, é importante que se sinta preparada para receber e cuidar do paciente com esquizofrenia no ambiente familiar. Esta família deve ser orientada pelos profissionais de saúde mental, e estabelecer uma relação de confiança que permita expor livremente os seus problemas advindos da convivência com portador da esquizofrenia em seus aspectos objetivos e subjetivos. Intervenções psicossociais aos familiares/cuidadores dos indivíduos com esquizofrenia precisam estar disponíveis nos serviços de saúde mental. Não basta disponibilizar o serviço, é importante sensibilizar o familiar/cuidador, para que estes percebam as dificuldades pelas quais estão passando e procure a ajuda do profissional (GOMES; MELLO, 2012).

### O que pode ser feito pelo familiar /cuidador?

Sem dúvida nenhuma, o cuidador é muito importante para o tratamento do paciente com esquizofrenia. Entretanto, durante o seu envolvimento neste tratamento, danos objetivos e subjetivos vão ocorrendo em sua vida e, na maioria das vezes, estes danos não são avaliados e não se toma medidas para minimiza-los ou repara-los. O cuidador, muitas vezes, não sabe a quem recorrer para que possa expressar seus sentimentos e as dificuldades que enfrenta diariamente.

Ouvir o cuidador e tentar compreender os significados atribuídos a esquizofrenia é muito importante para que se possa traçar um programa voltado aos cuidadores de pacientes de saúde mental. É de fundamental importância considerar as singularidades, as raízes culturais, econômicas e sociais destes sujeitos antes se estabelecer ações voltadas para eles.

Ações em saúde pública voltadas para o cuidador, que visem a redução dos agravos nas dimensões física, psíquica e social dos cuidadores, são urgentes. A proposta de Almeida e col. (2010) é ter um programa cujo objetivo é sentido de “cuidar do cuidador”, para que este exerça sua função com um menor desgaste possível, melhorando sua própria qualidade de vida e daquele que é cuidado. Estes autores ainda propõem que as estratégias devem ensinar vivências adaptadas a esses atores, através de espaços vivenciais que permitam a ressignificação do processo de cuidar. Considerando a integralidade da saúde, proposta pelo SUS, cuidar do bem-estar de um paciente esquizofrênico inclui, também, zelar pelo seu cuidador (ALMEIDA et al., 2010).

### REFERÊNCIAS

- GOMES, M. S.; MELLO, R. Sobrecarga gerada pelo convívio com o portador de esquizofrenia: enfermagem construindo o cuidado à família. **SMAD. Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog.** [online]. v.8, n°1, p.2-8, 2012.
- HIRDES, A. A reforma psiquiátrica no Brasil: uma revisão. **Rev C S Col.** v.14(1), p.297-305, 2009.
- MELMAN, J. **Família e doença mental: repensando a relação entre profissionais de saúde e familiares.** São Paulo: Escrituras; 2002.
- ST-ONGE, M.; LAVOIE, F. The experience of caregiving among mothers of adults suffering from psychotic disorders: factor associated with their psychological distress. **Am J Community Psychol.** v.25(1), p.73-94, 1997.
- RIZZO, D. C.; SCHALL, V. T. Representações sociais de cuidadores principais de pacientes com demência. **Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.** v.30(1), p.39-48, 2008.

BARROSO, S. M.; BANDEIRA, M.; NASCIMENTO, E. Sobrecarga de familiares de pacientes atendidos na rede pública. **Rev Psiquiatr Clin.** v.34(6), p.270-7, 2007.

BARROSO, S. M.; BANDEIRA, M.; NASCIMENTO, E. Fatores preditores da sobrecarga subjetiva de familiares de pacientes psiquiátricos atendidos na rede pública de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad Saude Publica.** v.25(9), p.1957-68, 2009.

PERGORARO, R. F.; CALDANA, R. H. L. Sobrecarga de familiares de usuários de um Centro de Atenção Psicossocial. **Psicol Estudo.** v.11(3), p.569-77, 2006.

ALMEIDA, M. M. D.; SCHAL, V. T; MARTINS, A. M.; MODENA, C. M. A sobrecarga de cuidadores de pacientes com esquizofrenia. **Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.** v.32(3), p.73-79, 2010.

MAURIN, J. T.; BOYD, C. B. Burden of mental illness on the family: a critical review. **Arch Psychiatr Nurs.** v.4(2), p.99-107, 1990.

TESSLER, R. C.; GAMACHE, G. M. **Family experiences with mental illness.** Auburn House: Westport; 2000.

BANDEIRA, M.; CALZAVARA, M. G. P.; CASTRO, I. Estudo de validade da escala de sobrecarga de familiares cuidadores de pacientes psiquiátricos. **J. bras. psiquiatr.** Rio de Janeiro, v.57, nº2, p.98-104, 2008.

BANDEIRA, M.; CALZAVARA, M. G. P.; VARELLA, A. A. B. Escala de sobrecarga dos familiares de pacientes psiquiátricos: adaptação transcultural para o Brasil (FBIS-BR). **J Bras Psiquiatr.** v.54(3), p.206-214, 2005.

ZARIT, S. H.; REEVER, K. E.; BACH-PETERSON J. Relatives of impaired elderly: correlates of feeling of burden. **Gerontologist.** v.20(6), p.649-55, 1980.

LUDERMIR, A. B. Inserção produtiva, gênero e saúde mental. **Cad. Saúde Pública.** v.16(3), p.647-59, 2000.

## 6 DISCUSSÃO GERAL

---

As informações coletadas sobre as principais terapias complementares utilizados na esquizofrenia, tratadas no artigo 1, elucidam a importância em estimular as pesquisas nessa área, com o objetivo de garantir uma terapia alternativa aliada ao tratamento medicamentoso. Isso porque deve-se buscar melhores estratégias que possam tornar mais suportável os tratamentos convencionais, além de fornecer uma qualidade de vida para esses pacientes e garantir a inserção social.

A Yoga foi apontada como um dos tratamentos complementares mais praticados, tendo relatos de pacientes quanto a melhora dos sintomas da doença e melhor tolerabilidade dos efeitos colaterais induzidos pelos antipsicóticos. Além disso, a melhora da qualidade de vida foi citada também como um resultado alcançado pelos pacientes após os exercícios de Yoga, sendo relatado pequenas mudanças positivas no dia a dia. Logo, devido a necessidade de comprovação científica sobre esses efeitos da Yoga, é preciso orientar e acompanhar os pacientes durante todas as sessões para esclarecer se será útil ou não.

Com relação aos avanços das pesquisas sobre as terapias complementares para auxiliar no tratamento medicamentoso da esquizofrenia, pode-se constatar que além da Yoga, há ainda a Musicoterapia, Medicina Tradicional Chinesa, exercícios orientados para o corpo e psicoterapia. Tais estratégias conseguem gerar efeitos positivos na qualidade de vida e bem estar dos pacientes, que podem influenciar no desenvolvimento de mais estudos relacionados para a busca e comprovação desses resultados, permitindo ao paciente esquizofrênico minimizar complicações tanto da esquizofrenia quanto no seu tratamento.

Em virtude disso, durante toda a revisão integrativa, não foi encontrado ainda nenhum estudo para avaliar a aplicabilidade das terapias complementares voltadas para o tratamento da esquizofrenia no Brasil, sendo este estudo um incentivo para o contínuo avanço das pesquisas relacionadas aos benefícios das estratégias complementares, além de estimular a associação de tais práticas ao tratamento medicamentoso da esquizofrenia.

No artigo 2, a pesquisa desenvolvida no CAPS de São Miguel do Guamá, interior do estado do Pará, possibilitou levantar dados importantes quanto ao tratamento medicamentoso dos pacientes esquizofrênicos do município, relacionados a adesão, RAMs e Interações Medicamentosas, além dos potenciais riscos da polimedicação.

Foram destacadas as diversas abordagens que o tratamento da esquizofrenia possui, com a associação de diversos antipsicóticos em todos os pacientes participantes do estudo, levando ao surgimento de várias RAMs e exposição ao risco de interações medicamentosas prejudiciais a saúde do paciente e sua qualidade de vida. Os resultados evidenciaram, principalmente, Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs) preocupantes, pois os pacientes, apesar de se encontrarem na fase de manutenção do tratamento, não apresentaram melhora significativa dos sintomas e após o início do tratamento surgiram novos sintomas. Assim, ao avaliar todas as prescrições, classificar as RAMs com o algoritmo de Naranjo e estratificar os riscos das interações, foi observado que as novas queixas manifestadas podem estar relacionadas aos efeitos adversos dos antipsicóticos e as interações medicamentosas, gerando consequências na adesão ao tratamento medicamentoso.

Por conseguinte, não há ainda um padrão-ouro para avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso da esquizofrenia, o que pode dificultar a identificação dos diversos PRMs e, conseqüentemente, prejudicar a melhora clínica do paciente. A vista disso, o Teste de Morisky possibilita classificar a resposta do tratamento e sua adesão, sendo classificados a maioria dos pacientes avaliados com resposta parcial e baixa adesão ao tratamento medicamentoso. Com isso, tais fatores podem influenciar na concentração plasmática do fármaco na faixa subterapêutica, resultando a ausência de resposta farmacológica e melhora dos sintomas esquizofrênicos. Dessa maneira, deve-se buscar medidas que promovam a adesão ao tratamento medicamentoso da esquizofrenia.

Ademais, as RAMs classificadas, na maioria, como provável ou possível apresentaram consequências no tratamento que dificultaram a melhora dos sintomas da esquizofrenia, e houve pelo menos uma interação medicamentosa grave. Neste sentido, é fundamental o papel do farmacêutico como profissional atuante na condução do tratamento da esquizofrenia, além de cuidados farmacoterapêuticos que auxiliem nas dificuldades de adesão, detecção precoce das RAMs e avaliação das interações medicamentosas. Portanto, essas estratégias podem gerar o sucesso na terapia medicamentosa, sendo possível definir reajustes pertinentes durante o acompanhamento com o paciente.

Destarte, o produto tecnológico gerado foi um livro sobre o Cuidado Farmacêutico ao Paciente com Esquizofrenia, voltado para orientar os farmacêuticos e a equipe multiprofissional quanto a detecção precoce dos PRMs. Assim, foi possível elencar estratégias para auxiliar na resolução dos problemas relacionados ao tratamento medicamentoso da esquizofrenia, além de aproximar mais os pacientes dos profissionais de saúde para melhorar os resultados do tratamento e alcançar o sucesso terapêutico.

O primeiro capítulo aponta a teoria sobre o conceito da esquizofrenia e seus tipos principais, os desafios para o diagnóstico e como esta doença compromete a vida do portador e sua família. Além disso, aborda tratamentos alternativos como a psicoterapia, entre outros, a importância da reinserção na sociedade e o controle da doença. O tratamento medicamentoso envolve diversas associações de fármacos antipsicóticos, por isso os primeiros capítulos trazem uma discussão sobre como conduzir a terapia medicamentosa e determinar melhores resultados durante o uso dos antipsicóticos.

Neste sentido, devido a complexidade do tratamento da esquizofrenia, cabe estabelecer uma metodologia com estratégias que visem identificar os Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs), as Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) e as diversas Interações Medicamentosas (IM) para auxiliar na tomada de decisão mais consciente com o paciente e minimizar os riscos do tratamento. Logo, o protocolo de cuidado farmacoterapêutico para pacientes com esquizofrenia mostra-se inovador e representa uma ferramenta primordial para a saúde pública na esfera dos cuidados das doenças mentais.

Para utilizar o protocolo, faz-se necessário aprofundar os assuntos sobre a doença e as etapas do tratamento para o alcance da remissão dos sintomas da esquizofrenia, sendo abordado no segundo capítulo um fluxograma para o rastreamento dos problemas de acesso a saúde e medicamentos, como ferramenta para auxiliar os profissionais de saúde na condução do paciente desde o acolhimento até a fase de manutenção do tratamento. Este fluxograma avalia os passos de acesso aos serviços de saúde, medicamentos, resposta ao tratamento e suspeitas de RAMs e riscos de IM. Além disso, foi adaptada uma tabela para investigação dos erros de medicação.

A partir do terceiro capítulo, a abordagem sobre a gestão do acesso aos serviços de saúde mental e medicamentos recebe um destaque, visto que é importante compreender o início do redirecionamento da assistência hospitalar, com o fim dos manicômios, para uma assistência voltada para a comunidade, tornando a hospitalização dos pacientes de doenças mentais o último recurso. Por isso, os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) são locais de acesso a saúde mental que possibilita tratar e reintegrar na vida em sociedade os pacientes com esquizofrenia, sendo estabelecimentos habilitados e responsáveis em garantir uma equipe multiprofissional capacitada para rastrear e solucionar os PRMs, tendo o farmacêutico papel primordial na condução das resolutividades envolvidas no tratamento medicamentoso.

Sendo assim, a relação de confiança entre o paciente e o farmacêutico, tratada no quarto capítulo, tem o objetivo de preparar os profissionais para uma acolhida mais segura e confiante ao receber os pacientes e familiares. Tal confidencialidade é importante para toda a condução

do tratamento, permitindo alcançar resultados satisfatórios quanto a melhora clínica e remissão dos sintomas da esquizofrenia. Essas informações estendem-se para a equipe multiprofissional também, pois todos devem trabalhar em conjunto, como uma grande família, em prol do bem estar do paciente e conquista do sucesso terapêutico. Neste contexto, é abordado um protocolo de desprescrição com adaptações sugerido, que visa ouvir o paciente e compreender suas expectativas e dificuldades, além de considerar a sua experiência em relação ao tratamento. A escuta qualificada é a principal ferramenta para a desprescrição eficaz e segura, contribuindo para aumentar a adesão ao tratamento, além de subsidiar as escolhas dos fármacos associados.

Em geral, o livro propõe recursos e ferramentas para a rastreabilidade dos PRMs, relacionados ao acesso aos medicamentos, detecção e manejo das RAMs e estratificação de risco das interações medicamentosas, envolvendo o paciente no acompanhamento farmacoterapêutico que permita alcançar benefícios com o uso dos antipsicóticos e/ou outros fármacos auxiliares na terapia medicamentosa. Há também relatos sobre outras terapias complementares de auxílio na fase de manutenção do tratamento, capazes de conduzir os pacientes esquizofrênicos de forma segura ao convívio social e voltadas para melhorar a qualidade de vida.

Por fim, a entrega deste livro a equipe do CAPS de São Miguel do Guamá/PA será de grande valia para a região, pois além de se tratar de um produto tecnológico inovador na área da saúde mental, a aplicabilidade do mesmo trará aos pacientes esquizofrênicos melhores condições de enfrentar e superar os desafios deste tratamento, com o acompanhamento farmacoterapêutico correto e o melhor engajamento da equipe multiprofissional para conduzi-los ao sucesso de toda a sua terapia. Além do mais, possibilita direcionar os pacientes a alcançar melhor inserção social e qualidade de vida, pontos fundamentais para a prosseguir de forma correta o tratamento medicamentoso. Porém, os obstáculos da pandemia do Coronavírus (COVID-19) retardaram tal entrega, mas que será realizada assim que a normalidade retornar e, conseqüentemente, todos as estratégias descritas no livro se tornarão exequíveis.

## REFERÊNCIAS

---

BRASIL. Ministério da Saúde. Centro de Atenção Psicossocial. Acesso a informação, 2017.

ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Rev Bras Psiquiatr.** v.22(Supl I), p. 23-6, 2000.

FALKAI, P. and Força Tarefa da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) PARA DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO BIOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA et al. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia Parte 1: Tratamento agudo. **Revista de Psiquiatria Clínica.** v.33, nº 1, p. 7-64, 2006.

LOURENÇO, A. D. N.; FERREIRA, E. D. O. Fisiopatologia da esquizofrenia (Atualização). **Mostra Científica de Biomedicina.** v.3, nº1, Quixadá, 2018.

NETO, A. G. D. A. A.; BRESSAN, R. A.; FILHO, G. B. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. **Rev. Psiq. Clín.** v.34 (supl 2), p. 198-203, 2007.

OLIVEIRA, R. M.; FACINA, P. C. B. R.; JUNIOR, A. C. S. A realidade do viver com esquizofrenia. **Rev Bras Enferm.** v.65(2), p. 309-16, 2012.

SANTOS, M. D. C. D. **Adesão terapêutica em psicofármacos: contributo para a validação de uma medida de adesão.** Dissertação (Mestrado). Universidade de Coimbra. Faculdade de Economia. Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde. Coimbra, 2019. 137f.

TAVARES, M. G. D. C. A formação territorial do espaço paraense: dos fortes à criação de municípios. **Revista ACTA Geográfica.** ANO II, nº3, p.59-83. jan./jun. de 2008.

TOMAZI, A. P.; EMIDIO, L.; RICK, E. R.; FELTRIN, J. O.; SORATTO, M. T. O CAPS na vida do portador de esquizofrenia. **Enfermagem Brasil.** v.13(3), p. 141-46, 2014.

## ANEXOS E APÊNDICES

### ANEXO 1

### PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFPA - INSTITUTO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARÁ



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM USUÁRIOS COM ESQUIZOFRENIA NO CENTRO DE APOIO PSICOSOCIAL (CAPS)

**Pesquisador:** Maria Fâni Dolabela

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 97042618.9.0000.0018

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.601.178

##### Apresentação do Projeto:

A maioria dos pacientes, apesar de ter acesso aos medicamentos antipsicóticos e utiliza-los, podem não desfrutar dos efeitos benéficos deste tratamento e apresentam severos eventos adversos, que podem estar relacionados as interações medicamentosas, devido a polimedicação, e os efeitos podem contribuir para não adesão ao tratamento. No entanto, existe carência de estudos no Brasil, em especial na Região Norte, que avaliem a resposta farmacológica, as interações medicamentosas, as reações adversas, e sua relação com a concentração plasmática do fármaco antipsicótico. Diante deste cenário, torna-se urgente a realização deste estudo para avaliar a eficácia do tratamento medicamentoso em portadores de esquizofrenia e, assim, a comunidade científica em geral poderá conhecer os possíveis riscos que envolvem este tratamento.

##### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Avaliar a efetividade e segurança do tratamento medicamentoso em usuários com esquizofrenia no centro de apoio psicossocial (CAPS).

**Objetivo Secundário:** Determinar os aspectos biossociais; Investigar a resposta farmacológica e relacionar com a adesão ao tratamento; Detectar e classificar os tipos de interações

**Endereço:** Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamá, UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.  
**Bairro:** Guamá **CEP:** 66.075-110  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**Telefone:** (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

## ANEXO 1

UFPA - INSTITUTO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARÁ



Continuação do Parecer: 3.601.178

medicamentosas; Detectar e classificar as reações adversas medicamentosas (RAMs); Relacionar adesão e as RAM's com a concentração plasmática.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Um risco que pode ocorrer durante a pesquisa é a quebra do sigilo das informações. Visando minimizar este risco, todos os formulários serão codificados pelo número da entrevista, não irão conter endereço ou qualquer informação que permita a identificação do indivíduo. Durante a entrevista se o paciente ou responsável se sentir desconfortável em relação alguma pergunta, ele terá a liberdade de não responder, preservando sua intimidade. Durante a coleta de sangue, o indivíduo pode queixar-se de leve dor ou pequeno desconforto ao visualizar a agulha ou sangue. Porém, a profissional que irá realizar esta coleta possui treinamento técnico e dará os esclarecimentos necessários para minimizar este desconforto.

**Benefícios:** Os maiores benefícios deste estudo é avaliar se o tratamento medicamentoso não está ocasionando eventos adversos graves, bem como se não existe interações medicamentosas que contraindicam a associação fármacos e/ou ainda se a concentração plasmática se encontra na faixa terapêutica. Deste modo, espera-se contribuir para a qualidade do tratamento medicamentoso, bem como promover o uso racional de medicamentos. Além disso, contribuir para a comunidade médico-científica com os resultados obtidos, a fim de orientar sobre os riscos do tratamento da esquizofrenia e assegurar a eficácia e segurança dos tratamentos existentes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O protocolo encaminhado, nesta versão, dispõe de metodologia e critérios definidos conforme resolução 466/12 do CNS/MS. Trata das pendências citadas no último parecer nº3.015.676. todas aceitas por esta colegiado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos apresentados, nesta versão, contemplam os sugeridos pelo sistema CEP/CONEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto somos pela aprovação do protocolo. Este é nosso parecer, SMJ.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamá, UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.  
Bairro: Guamá CEP: 66.075-110  
UF: PA Município: BELEM  
Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: cepccs@ufpa.br

## ANEXO 1

UFPA - INSTITUTO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARÁ



Continuação do Parecer: 3.601.178

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1154833.pdf	07/08/2019 17:38:57		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTOLIVREESCLARECIDO2.pdf	07/08/2019 17:38:08	Maria Fâni Dolabela	Aceito
Outros	DECLARACAOISENCAOONUSFINANCIEIRO.pdf	07/08/2019 17:37:19	Maria Fâni Dolabela	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMODECONSENTIMENTODAINSTITUICAO.pdf	07/08/2019 17:36:51	Maria Fâni Dolabela	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODEASSENTIMENTOPACIENTE.pdf	07/08/2019 17:35:57	Maria Fâni Dolabela	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA2PROJETOESQUIZOFRENIA.pdf	07/08/2019 17:35:35	Maria Fâni Dolabela	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PROJETOESQUIZOFRENIA_TCLE.pdf	07/11/2018 22:59:27	PATRICIA DUTRA SAUZEM	Aceito
Outros	cartaencaminhamentofinal.pdf	28/08/2018 20:04:45	Maria Fâni Dolabela	Aceito
Outros	termoaceiteorientador.pdf	28/08/2018 20:03:51	Maria Fâni Dolabela	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoconsentimentoinst.pdf	28/08/2018 20:02:09	Maria Fâni Dolabela	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOESQUIZOFRENIA.pdf	28/08/2018 19:58:45	Maria Fâni Dolabela	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termocompromissopesquisador.pdf	28/08/2018 19:57:20	Maria Fâni Dolabela	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTOLIVREESCLARECIDO.pdf	28/08/2018 19:51:26	Maria Fâni Dolabela	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	28/08/2018 19:49:38	Maria Fâni Dolabela	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

**Endereço:** Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamá ,UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.  
**Bairro:** Guamá **CEP:** 66.075-110  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**Telefone:** (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

## ANEXO 2

# NORMAS DE PUBLICAÇÃO DOS RESPECTIVOS PERIÓDICOS, COMPROVANTES DE SUBMISSÃO OU CARTAS DE ACEITES

06/04/2021

Submissions | Research, Society and Development

RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT

[HOME](#) / [Submissions](#)

## Submissions

[Make a new submission](#) or [view your pending submissions](#).

### Submission Preparation Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

✓ The file in Microsoft Word submitted to the Journal **does not have** the names of the authors; The contribution is original and unpublished, and is not being evaluated for publication by another journal; The text follows the style standards and bibliographic requirements described in [Author Guidelines](#).

✓ Publication cost (APC) | For Brazilian authors, the publication fee is R \$ 300,00 BRL (three hundred reais). For other authors, the publication fee is US\$ 100,00 (one hundred American dollars). The publication fee is charged only for accepted papers. **There is no submission fee.**

### Author Guidelines

1) Text structure:

- Title in this sequence: Portuguese, English and Spanish.
- The authors of the article (must be placed in this sequence: name, ORCID, institution, e-mail). NOTE: The ORCID number is individual for each author, and it is necessary for registration at the DOI, and in case of error, it is not possible to register at the DOI).
- Abstract and Keywords in this sequence: Portuguese, English and Spanish (the abstract must contain the objective of the article, methodology, results and conclusion of the study. It must have between 150 and 250 words);
- Body of the text (must contain the sections: 1. Introduction, in which there is context, problem studied and objective of the article; 2. Methodology used in the study, as well as authors supporting the methodology; 3. Results (or alternatively, 3. Results and Discussion, renumbering the other subitems), 4. Discussion and, 5. Final considerations or Conclusion);
- References: (Authors, the article must have at least 20 references as current as possible. Both the citation in the text and the item of References, use the formatting style of the APA -

American Psychological Association. References must be complete and updated Placed in ascending alphabetical order, by the surname of the first author of the reference, they must not be numbered, they must be placed in size 8 and 1.0 spacing, separated from each other by a blank space).

## 2) Layout:

- Word format (.doc);
- Written in 1.5 cm space, using Times New Roman font 10, in A4 format and the margins of the text must be lower, upper, right and left of 1.5 cm .;
- Indents are made in the text editor ruler (not by the TAB key);
- Scientific articles must be longer than 5 pages.

## 3) Figures:

The use of images, tables and illustrations must follow common sense and, preferably, the ethics and axiology of the scientific community that discusses the themes of the manuscript. Note: the maximum file size to be submitted is 10 MB (10 mega).

Figures, tables, charts etc. (they must have their call in the text before they are inserted. After their insertion, the source (where the figure or table comes from ...) and a comment paragraph in which to say what the reader must observe is important in this resource The figures, tables and charts ... must be numbered in ascending order, the titles of the tables, figures or charts must be placed at the top and the sources at the bottom.

## 4) Authorship:

The word file sent at the time of submission must NOT have the names of the authors.

All authors need to be included only in the journal's system and in the final version of the article (after analysis by the journal's reviewers). Authors should be registered only in the metadata and in the final version of the article in order of importance and contribution to the construction of the text. NOTE: Authors write the authors' names in the correct spelling and without abbreviations at the beginning and end of the article and also in the journal's system.

The article must have a maximum of 15 authors. For exceptional cases, prior consultation with the Journal Team is required.

## 5) Tutorial videos:

- New user registration: <https://youtu.be/udVFytOmZ3M>
- Step by step of submitting the article in the journal system: <https://youtu.be/OKGdHs7b2Tc>

## 6) Example of APA references:

- Journal article:

Gohn, M. G. & Hom, C. S. (2008). Theoretical Approaches to the Study of Social Movements in Latin America. *CRH Notebook*, 21 (54), 439-455.

- Book:

Ganga, G. M. D .; Soma, T. S. & Hoh, G. D. (2012). *Course conclusion work (TCC) in production engineering*. Atlas.

- Web page:

Amoroso, D. (2016). *What is Web 2.0?* <http://www.tecmundo.com.br/web/183-o-que-e-web-2-0->

7) The journal publishes original and unpublished articles that are not postulated simultaneously in other journals or editorial bodies.

8) Doubts: Any doubts send an email to [rsd.articles@gmail.com](mailto:rsd.articles@gmail.com) or [dorlivete.rsd@gmail.com](mailto:dorlivete.rsd@gmail.com) or WhatsApp (55-11-98679-6000)

## Copyright Notice

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

- 1) Authors retain copyright and grant the journal right of first publication with the work simultaneously licensed under a Creative Commons Attribution License that allows others to share the work with an acknowledgement of the work's authorship and initial publication in this journal.
- 2) Authors are able to enter into separate, additional contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the journal's published version of the work (e.g., post it to an institutional repository or publish it in a book), with an acknowledgement of its initial publication in this journal.
- 3) Authors are permitted and encouraged to post their work online (e.g., in institutional repositories or on their website) prior to and during the submission process, as it can lead to productive exchanges, as well as earlier and greater citation of published work.

## Privacy Statement

The names and addresses reported to this journal are for its exclusive use and will not be forwarded to any third party whatsoever.

06/04/2021

Submissions | Research, Society and Development

## JOURNAL METRICS

---

**H5-index: 8 (2021)**

**Score CiteFactor: 1.78 (2020-21)**

## INFORMATION

---

For Readers

For Authors

For Librarians

## LANGUAGE

---

English

Español (España)

Português (Brasil)

MAKE A SUBMISSION

## KEYWORDS

---

Students  
Coronavirus  
Education  
Anxiety  
Teachers  
Nursing care  
Teaching  
COVID-19  
Nursing  
Teacher  
Pandemic  
Nursing  
Child  
Learning  
Aged

Base de Dados e Indexadores: [Base](#), [Diadorim](#), [Sumarios.org](#), [DOI Crossref](#), [Dialnet](#), [Scholar Google](#), [Redib](#), [Latindex](#)

**Research, Society and Development - ISSN 2525-3409**

# RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT

## *Letter of Acceptance*

The manuscript entitled "Contributions of complementary therapies and other strategies to the treatment of schizophrenia: an integrative review", submitted on "11/18/2020" was accepted for publication and will be published within 30 days in the Research, Society and Development Journal - ISSN 2525-3409.

The manuscript is authored by:

Liliane Oliveira Cruz, Marcela Kelly Costa Almeida and Maria Fâni Dolabela.

São Paulo, November 29, 2020, Brazil.



Dr. Ricardo Shitsuka  
Editor

# RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT

## *Letter of Acceptance*

The manuscript entitled "Tratamento medicamentoso de portadores da esquizofrenia: adesão, interações medicamentosas e reações adversas", submitted on "02/18/2021" was accepted for publication and will be published within 30 days in the Research, Society and Development Journal - ISSN 2525-3409.

The manuscript is authored by:

Liliane Oliveira Cruz and Maria Fani Dolabela.

São Paulo, February 25, 2021, Brazil.



Dr. Ricardo Shitsuka  
Editor

**ANEXO 3**  
**INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA COLETA DOS DADOS**  
**FORMULÁRIO DE ENTREVISTA**

**FORMULÁRIO DE ENTREVISTA**

<b>DADOS DO PACIENTE</b>		<b>Nº DO PRONTUÁRIO:</b>	
Numero:			
Idade:	Sexo: ( ) M ( ) F	Peso:	Altura:
Data de nascimento:			
<b>HABITOS DE VIDA</b>			
Mora sozinho (a): ( ) Não ( ) Sim / Com quem?			
Pratica exercícios físicos?			
<b>DADOS SOBRE O MEDICAMENTO E A DOENÇA</b>			
Idade que foi diagnosticada a doença:			
Sintomas que o levou a procurar a serviço de saúde:			
Tempo de tratamento:			
<b>Tipo de esquizofrenia:</b>			
<input type="checkbox"/> Esquizofrenia paranoide <input type="checkbox"/> Esquizofrenia hebefrênica <input type="checkbox"/> Esquizofrenia catatônica <input type="checkbox"/> Esquizofrenia indiferenciada <input type="checkbox"/> Depressão pós-esquizofrênica <input type="checkbox"/> Esquizofrenia residual <input type="checkbox"/> Esquizofrenia simples <input type="checkbox"/> Outras esquizofrenias			
Possui outras doenças diagnosticadas?			
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim --- quais?			
<b>Medicamentos utilizados no início:</b>		<b>Tratamento atual:</b>	
<input type="checkbox"/> Haloperidol <input type="checkbox"/> Clorpromazina <input type="checkbox"/> Levomepromazina <input type="checkbox"/> Olanzapina <input type="checkbox"/> Quetiapina <input type="checkbox"/> Risperidona <input type="checkbox"/> Clozapina <input type="checkbox"/> Ziprasidona Outros:		<input type="checkbox"/> Haloperidol <input type="checkbox"/> Clorpromazina <input type="checkbox"/> Levomepromazina <input type="checkbox"/> Olanzapina <input type="checkbox"/> Quetiapina <input type="checkbox"/> Risperidona <input type="checkbox"/> Clozapina <input type="checkbox"/> Ziprasidona Outros:	
Medicamentos utilizados em associação com os antipsicóticos: ( ) não ( ) sim → Quais?			
Nome comercial	Nome genérico	Dose total/Dia e via	Data de início
			Prescrito ( ) não ( ) sim
			( ) não ( ) sim
			( ) não ( ) sim
			( ) não ( ) sim
Já apresentou reações alérgicas a medicamentos? ( ) sim → Quais? A que medicamentos? _____ ( ) não			
Você tem acesso aos medicamentos? ( ) Não ( ) Sim → Onde?			

**ANEXO 4**  
**INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA COLETA DOS DADOS**  
**QUESTIONÁRIO DE ADESÃO (TESTE DE MORISKY)**

Quando você se sente bem, algumas vezes você deixa de tomar seu remédio? <input type="checkbox"/> Sempre ( ) Com frequência ( ) Às vezes ( ) Raramente ( ) Nunca
Quando você se sente mal com o remédio, às vezes deixa de tomá-lo? <input type="checkbox"/> Sempre ( ) Com frequência ( ) Às vezes ( ) Raramente ( ) Nunca
Você, alguma vez, esquece de tomar o seu remédio? <input type="checkbox"/> Sempre ( ) Com frequência ( ) Às vezes ( ) Raramente ( ) Nunca
Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu remédio? <input type="checkbox"/> Sempre ( ) Com frequência ( ) Às vezes ( ) Raramente ( ) Nunca
Houve redução dos sintomas durante o tratamento? <input type="checkbox"/> Sim, não sinto mais os sintomas ( ) Houve uma pequena melhora ( ) Não, os sintomas continuam
Você teve alguma queixa em relação ao seu primeiro tratamento? Houve alguma alteração? <input type="checkbox"/> Não ( ) Sim → Quais?
Você relatou essas manifestações ao médico/ enfermeiro/ farmacêutico? <input type="checkbox"/> Não ( ) Sim
Se sim para a pergunta anterior, o seu tratamento foi alterado? (Mudança de dose, troca de medicamentos, etc.; caso o paciente não se lembre, será pesquisado no <u>prontuário</u> ) → ( ) Não ( ) Sim
Depois desta mudança, houve alteração desta queixa? Ou ela permaneceu ou até ficou mais grave? R =
Alguma vez, o médico mandou você fazer exame de sangue visando avaliar a quantidade do medicamento no sangue? (Caso o paciente não se lembre, será pesquisado no <u>prontuário</u> ) → ( ) Não ( ) Sim
Quais os exames laboratoriais que você fez no decorrer do tratamento? Você sabe dizer se os resultados foram normais ou alterados? → <input type="checkbox"/> Não ( ) Sim
Em algum momento, você parou de tomar os medicamentos? <input type="checkbox"/> Não ( ) Sim → As suas queixas desapareceram?
Quando você voltou a usar os remédios, reapareceram as queixas? <input type="checkbox"/> Não ( ) Sim

**ANEXO 5**  
**INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA COLETA DOS DADOS**  
**FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DE RAM'S**

<b>ALGORITMO DE NARANJO</b>			
<b>Crítérios para a definição da relação causal</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Não sabe</b>
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para o mesmo fármaco ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0
<b>Faixa de valores obtidos a partir da aplicação dos critérios para definição da relação causal</b>			
<i>Somatório</i>		<i>Categoria</i>	
Maior ou igual a 9		Definida	
5 a 8		Provável	
1 a 4		Possível	
Menor ou igual a 0		Duvidosa	

## APÊNDICE 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

#### AValiação DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM USUÁRIOS COM ESQUIZOFRENIA NO CENTRO DE APOIO PSICOSOCIAL (CAPS)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Por favor, leia as informações cuidadosamente e discuta com quem desejar. Pergunte-nos se houver algo que não esteja claro ou caso queira mais informações. Nessa entrevista será utilizado um formulário com perguntas e respostas.

#### **1. Qual é o objetivo do estudo?**

Esta pesquisa tem os seguintes objetivos: determinar os aspectos biossociais, investigar a resposta farmacológica e relacionar com a adesão ao tratamento, detectar e classificar os tipos de interações medicamentosas, detectar e classificar as reações adversas medicamentosas (RAMs), relacionar adesão e as RAM's com a concentração plasmática.

#### **2. Por que eu fui escolhido?**

A escolha foi feita devido você apresentar diagnóstico de esquizofrenia, ser matriculado no CAPS e utilizar medicamentos antipsicóticos.

#### **3. Eu tenho que participar da pesquisa?**

Não. Você participa ou NÃO. Você é livre para decidir e também para retirar seu consentimento a qualquer tempo, sem se justificar. Essa pesquisa não acarretará nenhum dano ao seu acompanhamento/ assistência/ tratamento, nem gerará gastos para você. Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com o pesquisador responsável, comunique o fato ao comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEPICS/UFPA)- Complexo de Sala de Aula/ ICS – Sala 13 - Campus Universitário, nº 01, Guamá – CEP: 66075-110 - Belém-Pará.

#### **4. Se eu aceitar, o que tenho que fazer?**

Responder as perguntas contidas no formulário da pesquisa.

#### **5. Minha participação nesse estudo será confidencial?**

Sim. Todas as informações obtidas sobre você ou seus familiares ao longo da pesquisa serão confidenciais. Nós usaremos as informações para o propósito estrito de analisar os resultados. Seu nome ou de seus familiares não serão revelados fora das instituições de pesquisa.

Obrigada pelo tempo dedicado à leitura e discussão deste texto! Leia também o que está escrito na próxima página, marque com X nos quadrados ao lado de cada texto cujos termos você está de acordo e, em seguida, assine no local indicado.

#### **6. Qual é o objetivo da coleta de sangue?**

A coleta de sangue será realizada com objetivo de verificar o nível do antipsicótico no seu organismo. O que pode contribuir para definir a dose adequada desse medicamento para o seu tratamento, reduzindo, assim, os efeitos colaterais e, conseqüentemente, contribuirá para melhora do seu quadro clínico.

#### **7. Riscos e benefícios**

Um risco que pode ocorrer durante a pesquisa é a quebra do sigilo das informações. Visando minimizar este risco, todos os formulários serão codificados pelo número da entrevista, não irão conter endereço ou qualquer informação que permita a identificação do indivíduo. Durante a entrevista se o indivíduo se sentir desconfortável em relação alguma pergunta, ele terá a liberdade de não responder, preservando sua intimidade.

Durante a coleta de sangue, o indivíduo pode queixar-se de leve dor ou pequeno desconforto ao visualizar a agulha ou sangue. Porém, a profissional que irá realizar esta coleta possui treinamento técnico e dará os esclarecimentos necessários para minimizar este desconforto.

Os maiores benefícios deste estudo é avaliar se o tratamento medicamentoso não está ocasionando eventos adversos graves, bem como se não existe interações medicamentosas que contraindicam a associação fármacos e/ainda se a concentração plasmática se encontra na faixa terapêutica. Deste modo, espera-se contribuir para a qualidade do tratamento medicamentosos, bem como promover o uso racional de medicamentos.

**Nome / sexo / idade:**

**Endereço:**

**(Antes de assinar leia as informações acima!).**

**Título do Projeto:** AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM USUÁRIOS COM ESQUIZOFRENIA NO CENTRO DE APOIO PSICOSOCIAL (CAPS).

**Pessoa responsável:** Liliane Oliveira Cruz

**Data:**

**Para autorizar a SUA PARTICIPAÇÃO marque com um “X” se concordar com os termos**

1. Confirmo que li, entendi as informações sobre o estudo no **termo de consentimento livre e esclarecido** e tive oportunidade de fazer perguntas. ( )
2. Entendi que a minha participação é voluntária e que eu estou livre para deixar de participar do estudo a qualquer tempo, sem a necessidade de apresentar qualquer justificativa e sem que os atendimentos médicos ou direitos legais sejam afetados. ( )
3. Entendi que informações pessoais poderão ser vistas por indivíduos responsáveis pelo serviço de A.F. Concedi minha permissão para que esses indivíduos tivessem acesso aos meus dados coletados. ( )
4. Eu concordo em participar do estudo conforme descrito acima. ( )
5. Eu entendi que nesse estudo serão utilizados recursos como: Formulários gravador. ( )
6. Eu concordo que nesse estudo será realizada a coleta de sangue para avaliar a dosagem do antipsicótico presente no meu organismo e que isso pode contribuir para o meu tratamento. ( )

<b>Nome da pessoa que consente</b>	<b>Data</b>	<b>Assinatura</b>

<b>Nome da pessoa que obteve o consentimento</b>	<b>Data</b>	<b>Assinatura</b>

Testemunhas (necessárias somente quando o indivíduo que deseja participar da pesquisa não for capaz de assinar o seu nome):

<b>Nome da testemunha</b>	<b>Data</b>	<b>Assinatura</b>

<b>Nome da testemunha</b>	<b>Data</b>	<b>Assinatura</b>