

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Esquizofrenia Refratária

Risperidona, Clozapina, Quetiapina, Ziprasidona e Olanzapina

Portaria SAS/MS nº 846, de 31 de outubro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos esquizofrênicos são distúrbios mentais graves e persistentes, caracterizados por distorções do pensamento e da percepção, por inadequação e embotamento do afeto por ausência de prejuízo no sensorio e na capacidade intelectual (embora ao longo do tempo possam aparecer déficits cognitivos). Seu curso é variável, com cerca de 30% dos casos apresentando recuperação completa ou quase completa, 30% com remissão incompleta e prejuízo parcial de funcionamento e 30% com deterioração importante e persistente da capacidade de funcionamento profissional, social e afetivo¹⁻³.

Embora não se identifique nenhum sintoma estritamente patognomônico, para fins diagnósticos exige-se a presença de pelo menos um sintoma claro de um grupo de maior hierarquia, ou dois de um grupo de menor hierarquia, pelo menos durante o período de 1 mês, juntamente com a exclusão de diagnósticos de transtornos de humor e transtornos atribuíveis a doença cerebral orgânica, intoxicação, dependência ou abstinência relacionada a álcool ou drogas. São de importância especial para o diagnóstico de esquizofrenia a ocorrência de uma perturbação das funções básicas que dão à pessoa normal um senso de individualidade, unicidade e de direção de si mesmo. O paciente tem a sensação de que os pensamentos, sentimentos e atos mais íntimos são sentidos ou partilhados por outros. Podem se desenvolver delírios explicativos, de que forças externas influenciam pensamentos e ações do indivíduo, de formas muitas vezes bizarras. Aspectos periféricos e irrelevantes de conceitos são utilizados conjugados com aspectos centrais. O resultado é um pensamento vago, elíptico e obscuro, com uma crença de que situações quotidianas possuem um significado especial, usualmente sinistro, destinado unicamente ao indivíduo. Pode haver sensação de interrupção do curso do pensamento e sensação de que as idéias são retiradas por um agente exterior. O humor é caracteristicamente superficial ou incongruente, acompanhado, com frequência, de inércia, negativismo ou estupor¹.

A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população e é responsável por 25% das internações psiquiátricas. Mais de 100 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos e metanálises demonstram claramente a eficácia dos medicamentos antipsicóticos "tradicionais" como alternativas de primeira linha para o tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia⁴⁻⁶. Metanálises recentes concluem por "ausência de evidência clara de que os antipsicóticos de nova geração sejam mais efetivos ou melhor tolerados do que os antipsicóticos tradicionais"^{7,8} ou "os dados de eficácia dos antipsicóticos de nova geração no tratamento dos pacientes com esquizofrenia refratária são inconclusivos"⁹. Cerca de 60% a 80% dos pacientes com esquizofrenia irão melhorar com antipsicóticos convencionais^{10,11}. Apesar disso, um percentual expressivo destes pacientes, 20% a 40%, não respondem mesmo a doses elevadas destes antipsicóticos, mesmo quando combinados a outras formas de tratamento psicológico e social¹²⁻¹⁴. Este grupo de pacientes denominados "resistentes" à terapia



neuroléptica apresenta alta taxa de morbimortalidade, além de elevado custo social e familiar^{15,16}. A introdução da clozapina representou um avanço terapêutico por apresentar eficácia maior sobre os sintomas positivos da doença¹⁷⁻¹⁹. Entretanto, o risco de agranulocitose associado à clozapina, apesar de baixo, permanece, por ser eventualmente fatal, como uma das maiores dificuldades no tratamento a longo prazo com este medicamento⁴⁻⁶.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- F20.0 Esquizofrenia paranóide
- F20.1 Esquizofrenia hebefrênica
- F20.2 Esquizofrenia catatônica
- F20.3 Esquizofrenia indiferenciada

3. DIAGNÓSTICO

3.1 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico deve ser baseado nos Critérios Diagnósticos do CID-10 de Esquizofrenia1 (Itens G1 e G2 abaixo):

G1: Pelo menos uma das síndromes, sintomas e sinais listados em (1) abaixo ou pelo menos dois dos sinais e sintomas listados em (2) devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos um mês:

(1) Pelo menos um dos seguintes deve estar presente:

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

(2) Ou pelo menos dois dos seguintes:

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

G2: Cláusulas de exclusão mais comumente usadas:

(1) Se o paciente também satisfaz os critérios para episódio maníaco (F30.-) ou episódio depressivo (F32.-), os critérios listados em G1 (1) e G2 (2) devem ter sido satisfeitos antes que a perturbação do humor se desenvolvesse;

(2) O transtorno não é atribuível a doença cerebral orgânica (no sentido de F00-F09) ou a intoxicação (F1x.0), dependência (F1x.2) ou abstinência (F1x.3 e F1x.4) relacionada a álcool ou drogas.

Na avaliação da presença dessas experiências subjetivas e comportamentos anormais, deve-se tomar especial cuidado para evitar avaliação falso-positiva, especialmente quando estão envolvidos modos de expressão e comportamento cultural ou subculturalmente influenciados ou um nível de inteligência abaixo do normal.

7.5.3. Situações especiais

São contra-indicações relativas a olanzapina (a inclusão do paciente no tratamento fica a critério do médico assistente)⁴⁻⁶:

- tumor cerebral ou história de;
- epilepsia ou condições que diminuem o limiar convulsivante;
- câncer de mama ou história de;
- glaucoma;
- íleo paralítico ou história de;
- hiperplasia prostática significativa;
- doença cardíaca ou cerebrovascular ou condições que predisponham à hipotensão;
- risco de pneumonia de aspiração;
- risco de suicídio;
- história de síndrome neuroléptica maligna;
- gravidez ou situação potencial de gravidez e ou lactação;
- idade inferior a 18 anos;
- diabete melito de difícil controle, hipertrigliceridemia, obesidade e/ou ganho de peso exagerado com o tratamento.

O CADR (Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program) recebeu 153 notificações de reações adversas associadas a olanzapina, sendo 22 mortes. A morte seria resultado de suicídio ou superdosagem (8 casos), síndrome neuroléptica maligna (2 casos), arritmia (3 casos), infarto do miocárdio (1 caso), falência cardíaca e pneumonia (1 caso), pneumonia (1 caso), trombose mesentérica (1 caso), causa desconhecida (2 casos)³⁹. O uso da olanzapina pode estar relacionado com tentativas de suicídio em doses supraclínicas. Olanzapina deve ser empregada com cautela em pacientes com história prévia de depressão pós-esquizofrênica, depressão psicótica ou história familiar de suicídio.

7.5.4. Posologia

O tratamento deverá ser iniciado com 5 mg à noite. Pode-se aumentar a dose em 5 mg após pelo menos 7 dias até uma dose de 15 mg/dia. Não há evidências de que doses acima de 15 mg/dia sejam mais eficazes⁴⁻⁶. Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal ou hepática. Pacientes debilitados deverão receber no máximo 5 mg/dia⁴⁻⁶.

7.5.5. Controle clínico

Recomendado controle de hipotensão ortostática e de parefeitos extrapiramidais.

7.5.6. Resposta clínica

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A. Obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dosagem na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico com escores trimestrais (escala BPRS-A).

7.5.7. Interrupção do tratamento

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 3 meses de uso de até 20 mg/dia:

- não apresentar melhora clínica;
- não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A);
- apresentar efeitos adversos como: hipersensibilidade, hipotensão postural grave, desenvolvimento de doença sistêmica grave e acentuado ganho de peso com descompensação de diabete melito.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a orientação adequada do paciente e de seu responsável legal sobre os benefícios e potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos precon-



- história de uso de drogas de abuso e dependência química;
- hipotensão postural;
- uso concomitante de drogas que potencialmente possam produzir desequilíbrio hidro-eletrolítico.
- pacientes com risco de convulsões: história passada de epilepsia, trauma craniano, lesões cerebrais, alcoolismo ou uso concomitante de drogas que reduzam o limiar convulsivante.

A segurança e a eficácia de ziprasidona em pacientes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade de uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, sugere-se teste de gravidez antes do início do tratamento. Também não se recomenda o uso durante a lactação.

7.4.4. Posologia

O tratamento deverá ser iniciado com 20 mg, 2 vezes ao dia, por via oral e administrado com os alimentos. A tomada com suco de uva pode aumentar a concentração plasmática de ziprasidona. Aumentos de dose deverão ser com intervalos superiores a 2 dias até a dose máxima de 160 mg/dia (80mg 2x/dia). A dose de manutenção ideal é de 40 mg administrados 2 vezes ao dia.

7.4.5. Controle clínico

O uso oral provoca náuseas e vômitos e a administração intramuscular causa dor no local da injeção. Hipotensão ortostática e sedação justificam a utilização de doses maiores à noite. Usuários de vasodilatadores devem fazer controle mais rigoroso da pressão arterial. Uso concomitante com carbamazepina pode reduzir em até 35% a biodisponibilidade da ziprasidona. O cetoconazol faz exatamente o contrário: aumenta sua biodisponibilidade sem, entretanto, produzir riscos aos pacientes. Nenhuma interação com lítio foi observada.

7.4.6. Resposta Clínica

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A. Obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dosagem na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico com escores trimestrais (escala BPRS-A).

7.4.7. Interrupção do tratamento

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 3 meses de uso de dose máxima (160 mg/dia):

- não apresentar melhora clínica;
- não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A);
- apresentar efeitos adversos intoleráveis ou de hipersensibilidade.

7.5. Tratamento com Olanzapina

7.5.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão são os mesmos citados para clozapina. Na impossibilidade de administração da clozapina, seja por efeito adverso, do tipo granulocitopenia ou convulsão, seja por falta de resposta clínica, recomenda-se o uso de quetiapina, ziprasidona ou olanzapina³⁴⁻³⁷. Olanzapina na dose oral de 5 a 15 mg/dia apresenta eficácia similar a dos demais antipsicóticos citados. A eficácia de doses acima de 20 mg/dia não foi adequadamente estudada. Seu alto custo e seu perfil de efeitos adversos limitam sua utilização clínica⁴⁻⁸.

7.5.2. Critérios de exclusão

Não deverá ser incluído neste tratamento qualquer paciente que apresentar pelo menos uma das contra-indicações formais ao uso da olanzapina listadas abaixo⁴⁻⁶:

- hipersensibilidade a olanzapina;
- psicose alcoólica ou tóxica;
- dependência ou abuso atual de drogas psicoativas;
- impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado.

7.3.4. Posologia

O tratamento deverá ser iniciado com 25 mg, 2 vezes ao dia, por via oral, com aumentos de 25 a 50 mg por dose por dia, com o objetivo de alcançar 300 a 600 mg/dia. A dose total poderá ser dividida em 2 ou 3 vezes ao dia. A dose deve ser alcançada entre o quarto e o sétimo dia de tratamento. O ajuste pode ser feito com incrementos (ou diminuição) de 25 a 50 mg, 2 vezes ao dia ou num intervalo de 2 dias. A dose máxima situa-se entre 750 a 800 mg/dia^{4-6,38}.

7.3.5. Controle clínico

Recomendados controles de hipotensão ortostática e de sedação, as quais justificam utilização de doses maiores à noite.

7.3.6. Resposta clínica

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A. Obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dosagem na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico com escores trimestrais (escala BPRS-A).

7.3.7. Interrupção do tratamento

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 3 meses de uso de 750 a 800 mg/dia:

- não apresentar melhora clínica;
- não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A);
- apresentar efeitos adversos intoleráveis ou de hipersensibilidade.

7.4. Tratamento com Ziprasidona

7.4.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão são os mesmos citados para a clozapina. Na impossibilidade de administração de clozapina, seja por efeito adverso do tipo granulocitopenia ou convulsão, seja por falta de resposta clínica, recomenda-se o uso de quetiapina, ziprasidona ou olanzapina^{4-6,33}.

7.4.2. Critérios de exclusão

Não deverá ser incluído neste tratamento qualquer paciente que apresentar pelo menos uma das contra-indicações formais ao uso da ziprasidona listadas abaixo^{4-6,33}:

- hipersensibilidade documentada a ziprasidona ou qualquer dos componentes do produto;
- dependência ou abuso atual de drogas psicoativas;
- impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado;
- intervalo QT prolongado;
- uso de drogas que aumentem o QT: quinidina, procainamida, sotalol, dofetilide, quinolonas (moxifloxacina, gatifloxacina e esparfloxacina), pimozida, tioridazina e cisaprida;
- arritmias cardíacas ventriculares;
- infarto agudo do miocárdio;
- insuficiência cardíaca descompensada;
- uso de outras drogas que interfiram no metabolismo da ziprasidona;
- desequilíbrio hidroeletrólítico: dosagens sérica de potássio e magnésio alteradas.

7.4.3. Situações especiais

O risco-benefício deve ser avaliado nas seguintes situações:

- história de cardiopatia, especialmente arritmias;
- hipertensão arterial sistêmica: ziprasidona pode aumentar o efeito de anti-hipertensivos;
- doença de Parkinson: apesar de apresentar baixa incidência de efeitos extrapiramidais, a ziprasidona pode antagonizar os efeitos de levodopa e de agonistas dopaminérgicos;
- condições que podem indicar a presença de *torsade de points* como: tonturas, palpitações e síncope;



pacientes já em controle mensal e que interromperam o tratamento por 3 a 7 dias, recomenda-se reiniciar o controle semanal por 6 semanas e, após, voltar ao controle mensal. Se a interrupção foi superior a 4 semanas, reiniciar todo o controle sugerido na tabela abaixo.

Exame	Antes	A cada 7 dias durante as primeiras 18 semanas	A cada 30 dias durante todo tratamento
Hemograma	Sim	Sim	Sim
Plaquetas	Sim	Sim	Sim

7.2.6. Resposta clínica

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A²⁵⁻²⁷. Obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dosagem na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico com escores trimestrais (escala BPRS-A).

7.2.7. Interrupção do tratamento

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 3 meses de uso de 300-800mg/dia:

- não apresentar melhora clínica;
- não aderir ao tratamento e avaliações (escalas);
- apresentar efeitos adversos como: convulsões, citopenia (leucócitos totais <3.000 e/ou neutrófilos < 1.500 e/ou plaquetas < 100.000/mm³) e/ou parecer do neurologista ou hematologista indicando suspensão do tratamento;

Todo paciente que por qualquer das razões acima tiver seu tratamento com clozapina interrompido, poderá ser incluído no protocolo de tratamento com quetiapina ou ziprasidona ou olanzapina.

7.3. Tratamento com Quetiapina

7.3.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão são os mesmos citados para a clozapina. Na impossibilidade de administração de clozapina, seja por efeito adverso do tipo granulocitopenia ou convulsão, seja por falta de resposta clínica, recomenda-se o uso de quetiapina.

7.3.2. Critérios de exclusão

Não deverá ser incluído neste tratamento qualquer paciente que apresentar pelo menos uma das contra-indicações formais ao uso da quetiapina listadas abaixo⁴⁻⁶:

- hipersensibilidade documentada a quetiapina;
- dependência ou abuso atual de drogas psicoativas;
- impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado.

7.3.3. Situações especiais

O risco-benefício deve ser avaliado nas seguintes situações:

- doença de Alzheimer;
- câncer de mama ou história de;
- doenças cardiovasculares;
- doenças cerebrovasculares;
- condições que predisponham a hipotensão (desidratação e hipovolemia);
- uso de drogas de abuso e dependência ou história de;
- insuficiência hepática ou renal;
- hipotireoidismo;
- história de convulsões;
- catarata;
- doença de Parkinson com falência autonômica periférica.

A segurança e a eficácia de quetiapina em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade de uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, sugere-se teste de gravidez antes do início do tratamento.

tratamento de manutenção. Pacientes sem melhora clínica (redução de pelo menos 30% nas escalas BPRS-A) ou que apresentarem contra-indicação ou efeito adverso intolerável ao medicamento deverão ser tratados com clozapina.

7.1.6. Interrupção do tratamento

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 3 meses de uso de até 6 mg/dia:

- não apresentar melhora clínica;
- não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A);
- apresentar efeitos adversos como: hipersensibilidade, hipotensão postural grave ou doença sistêmica.

7.2. Tratamento com Clozapina

7.2.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos neste tratamento todos os pacientes que preencherem os requisitos do item 4 e não responderem ou apresentarem contra-indicação ou intolerância à risperidona.

7.2.2. Critérios de exclusão

Não deverá ser incluído neste tratamento qualquer paciente que apresentar pelo menos um dos itens abaixo:

- doença grave hepática, renal ou cardíaca;
- psicose alcoólica ou tóxica atual;
- dependência ou abuso atual de drogas psicoativas;
- impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado;
- uso atual de drogas mielossupressoras;
- história prévia de agranulocitose.

7.2.3. Situações especiais de risco

- **Epilepsia:** precedendo o diagnóstico de esquizofrenia: para pacientes com convulsões e/ou retardo mental deve ser incluído, obrigatoriamente, um parecer de um neurologista. Parecer favorável permite a entrada ou a manutenção do paciente no protocolo;
- **Citopenia:** caracterizada por leucopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000 ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³) ou por plaquetopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000 por mm³). Para os pacientes que apresentarem citopenia, tanto a inclusão no protocolo quanto a continuidade do tratamento deverão ser avaliadas por hematologista. Parecer favorável do hematologista permite a entrada ou manutenção do paciente no protocolo;
- **Eletroconvulsoterapia:** em casos de uso simultâneo de ECT, o risco aumentado de convulsões e de efeitos adversos cardiovasculares justifica a necessidade de pareceres favoráveis do neurologista e do cardiologista;
- **Risco grave de suicídio:** dispensar o medicamento somente para familiar, com registro claro de alerta para a dose letal (2,5 g);
- **Lactação:** durante a lactação ou em situações em que a gravidez não pode ser adequadamente prevenida, o tratamento deve ser evitado^{4-6, 30-32}.

7.2.4. Posologia

O tratamento deverá ser iniciado com 12,5 mg à noite. Pode-se aumentar a dose em 25 mg a cada 1 a 2 dias até atingir 300-400 mg/dia. Após 30 dias sem melhora, aumentar 50mg a cada 3-4 dias até atingir 800 mg/dia. Doses elevadas poderão ser divididas para aumentar a tolerância do paciente. Recomenda-se administrar doses maiores à noite²⁻⁶.

7.2.5. Controle hematológico

Requerido sempre que o paciente iniciar tratamento. Solicitar hemograma e contagem de plaquetas 1 vez por semana nas primeiras 18 semanas e, após, 1 vez por mês. Em casos de



7. TRATAMENTO

Caracterizada refratariedade ou intolerância a clorpromazina ou tioridazina e/ou a haloperidol e preenchidos os demais requisitos constantes do item 4, o paciente deverá ser tratado com risperidona. Na falha ou contra-indicação ao uso de risperidona, recomenda-se utilizar clozapina. Na falha ou impossibilidade de uso da clozapina, recomenda-se quetiapina ou ziprasidona ou olanzapina.

7.1. Tratamento com Risperidona

7.1.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos neste tratamento todos os pacientes que apresentarem refratariedade ou intolerância à clorpromazina ou à tioridazina e/ou ao haloperidol e preenchidos os demais requisitos constantes do item 4.

7.1.2. Critérios de exclusão

Não deverá ser incluído neste tratamento com risperidona qualquer paciente que apresentar pelo menos uma das contra-indicações formais ao uso da risperidona listadas abaixo:

- hipersensibilidade a risperidona;
- psicose alcoólica ou tóxica;
- dependência ou abuso atual de drogas psicoativas;
- impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado.

7.1.3. Situações especiais

São contra-indicações relativas a risperidona (a inclusão do paciente no tratamento fica a critério do médico assistente):

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

7.1.4. Posologia

Iniciar com 1 mg duas vezes ao dia para evitar efeito de primeira dose (bloqueio alfa-adrenérgico). A dose pode ser aumentada em 1 mg duas vezes ao dia até que uma dose-alvo de 6 mg por dia (3 mg duas vezes ao dia) seja alcançada no terceiro dia. As doses recomendadas são de 3 a 6 mg/dia. A dose máxima permitida é de 6 mg/dia⁴⁻⁶. Doses acima de 6 mg/dia em geral não são recomendadas pelo laboratório fabricante, pois estão mais associadas a efeitos adversos extrapiramidais e sedativos.

Se descontinuada, a risperidona deve ser reiniciada conforme primeira dose (acima). Em pacientes com insuficiência renal, hepática ou debilitados, a dose máxima recomendada é de 3 mg/dia. A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do medicamento.

7.1.5. Controle clínico

O acompanhamento clínico e psiquiátrico deve envolver o preenchimento da escala BPRS-A a cada 3 meses. Sedação é o efeito adverso mais prevalente com risperidona. Outros efeitos adversos incluem cefaléia, boca seca, constipação, visão borrada e retenção urinária. O tratamento deve ser mantido por pelo menos 3 meses consecutivos. Obtida a melhora clínica, deverá ser instituída a menor dose eficaz no

3.2. Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico é basicamente clínico. Exames laboratoriais podem ser úteis para diagnóstico diferencial dos transtornos listados em G2².

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO PROTOCOLO DE ESQUIZOFRENIA REFRACTÁRIA

As seguintes situações são requeridas, cumulativamente, como critérios de inclusão^{2,15-16,20-24}:

- a) ter diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios do CID-10;
- b) ter apresentado falha terapêutica, caracterizada por diminuição inferior a 30% dos escores prévios da escala BPRS-A²⁵⁻²⁷, à maior dose tolerável pelo paciente de pelo menos duas diferentes classes químicas de antipsicóticos, quais sejam^{2,4-6,28-29}:
 - I. Clorpromazina 300 a 1000 mg/dia ou tioridazina 400 a 800 mg/dia por 3 meses consecutivos;
 - II. Haloperidol: 6 a 15 mg/dia por 3 meses consecutivos;

Observações:

- a) na impossibilidade de adequada adesão do paciente ao uso oral dos medicamentos, a administração intramuscular de formulações de decanoato de haloperidol "depot" em doses de 50 a 150 mg por mês, é recomendada para evidenciar falha terapêutica⁹;
- b) na dúvida quanto à equivalência de dose de neurolépticos, recomenda-se o uso do quadro de equivalência da Associação Psiquiátrica Americana²;
- c) constar ausência de melhora dos sintomas apesar da diminuição nos fatores psicossociais estressores;
- d) paciente e familiar ou responsável interessado, participativo, disponível, com adequado funcionamento global e com adesão ao serviço de atendimento psiquiátrico ambulatorial ou de internação. No caso de paciente cronicamente asilado, é requerida a presença de um funcionário da instituição disponível e capaz de manejar estressores do ambiente de forma continuada;
- e) haver adequada documentação e descrição detalhada de toda a doença do paciente;
- f) ter condições de boa adesão e acompanhamento continuado.

4.1. Critérios Especiais de Inclusão

Poderão ser incluídos neste protocolo pacientes com problemas graves que caracterizem intolerabilidade aos antipsicóticos típicos, como:

- a) discinesia tardia;
- b) distonias graves;
- c) acatisia com risco de suicídio;
- d) síndrome neuroléptica maligna;
- e) diagnóstico de prolactinomas;
- f) câncer de mama prolactino-dependente.

5. COMITÊS TÉCNICOS

Pacientes candidatos à inclusão neste Protocolo deverão ser avaliados por um Comitê Técnico composto de pelo menos 2 especialistas designados pelo Gestor Estadual. Os especialistas designados deverão ser cadastrados junto ao sistema de farmacovigilância de risperidona, clozapina, quetiapina, ziprasidona e olanzapina e deverão providenciar o preenchimento da escala BPRS-Ancorada (BPRS-A) de cada paciente.

6. RESPOSTA CLÍNICA

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A²⁵⁻²⁷. A aplicação das escalas deverá ser realizada em centros designados pelo Gestor Estadual.



zados neste protocolo. Este procedimento deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento informado ressaltando, entre os medicamentos, aquele em uso pelo paciente.

Agradecimento especial ao professor Dr. Leopoldo Frota e seu grupo da UFRJ pelas valiosas contribuições ao texto final deste capítulo.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CID-10: Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Critérios diagnósticos para pesquisa; trad. Maria Lucia Domingues; Porto Alegre: Artes Médicas; 1998:82-3.
2. American Psychiatric Association – Diretrizes do tratamento da esquizofrenia. formulação e implementação de um plano terapêutico. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000
3. Hirsch SR, Weinberger DR. Treatment-resistant schizophrenia. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. Blackwell Science; p.469-83.
4. Hutchison TA & Shaban DR,(Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood, Village Colorado (105); 2000.
5. Drug Facts and Comparisons 2001. 55ed. St. Louis. Facts and Comparisons; 2000.
6. USP DI 2001 – Information for health care professional. 21 ed. Englewood. M Inc. MICROMEDEX (1); 2001.
7. Drug treatment for schizophrenia. Effective Health Care-NHS Center for reviews and dissemination 1999;5:1-12.
8. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-76
9. Chakos M, Lieberman, J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158:518-26.
10. Lehman AF, Steinwachs DM. At issue: translating research in to practice: The schizophrenia patient outcomes research team (PORT) treatment recommendations. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24:1-10.
11. Hertz MI, Liberman RP, Lieberman JA, et al Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154 Suppl 4: 1-63
12. Dickerson FB. Cognitive behavioral psychotherapy for schizophrenia: a review of recent empirical studies. *J Nerv Ment Dis* 2000 Apr;188:187-201.
13. Huxley NA, Rendall M, Sederer L. Psychosocial treatments in schizophrenia: a review of the past 20 years. *Heinssen RK, Liberman RP, Kopelowicz A. Psychosocial skills training for schizophrenia: lessons from the laboratory. Schizophr Bull* 2000;26:21-46.
14. Noordsy DL, O'Keefe C. Effectiveness of combining atypical antipsychotics and psychosocial rehabilitation in a community mental health center setting. *J. Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 19:47-51.
15. Daniel DG, Whitcomb SR. Treatment of the refractory schizophrenic patient. *J. Clin. Psychiatry* 1998;59:13-19.
16. Peuskens J. The evolving definition of treatment resistance. *J. Clin. Psychiatry* 1999;60:4-8.
17. Meltzer HY, Lee M, Cola P. The evolution of treatment resistance: Biologic implications. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18 Suppl 1:5s-11s.
18. Peuskens J. The evolving definition of treatment resistance. *J Clin Psychiatry*, 1999;60 Suppl 12:4-8.
19. Conley RR, Buchanan RW. Evolution of treatment-resistant Schizophrenia *Bulletin*.1997;23(4):663-74.
20. Lieberman JA, Jody D, Geisler , Alfir J, Loebel A, Szymanski S, et al.: Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50:369-376
21. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H and the Clozaril Collaborative Study Group Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:789-796.
22. Hellewell JSE. Treatment-resistant schizophrenia: reviewing the options and identifying the way forward. *J Clin Psychiatry* 1999;60:14-19.
23. Simpson GM, Josiassem RC, Stanella JK, et al. Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 1744-1750.
24. Meltzer HY. Treatment-resistant Schizophrenia – The Role of Clozapine. *Current Medical Research and Opinion* 1997;14:1-20.
25. Zuardi AW, Loureiro SR, Rodrigues CRC, Correa AJ, Glock SS. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada. *ABP-APAL* 1994,16(2):63-68.
26. Romano F, Elkis H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica – versão Ancorada (BPRS-A). *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 1996;45(1):43-49.
27. Elkis H, Alves T, Eizenman I. Reliability and validity of the Brazilian version of the BPRS Anchored. *Schizophrenia Research* 1999;36:7.
28. Wilson WH. Time Required for Initial Improvement During Clozapine Treatment of Refractory Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153(7): 951-52.
29. Comley RR, Carpenter WT, Tamminga CA. Time to Clozapine Response in a Standardized Trial. *Am J Psychiatry* 1997,154(9):1243-47.
30. Devinsky O, Pacia SV. Seizures During Clozapine Therapy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl B:153-56.
31. Naber D. Optimizing Clozapine Treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:35-38.
32. Meltzer HY. Suicide and Schizophrenia: Clozapine and the InterSePT Study. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:47-50.
33. Bagnall A-M, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
34. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley CJ, et al: Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:407-418.
35. Cummins C, Stevens A. The use of olanzapine as a first and second treatment in schizophrenia. Department of Public and Epidemiology, West Midlands DEC, 1998,84.
36. Frota LH, Brasil MAA, Bueno JR, Alves JMF, Silva Filho JF. Olanzapina Comentários e Sugestões ao Protocolo Preliminar do Ministério da Saúde. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001; 50(1-2):23-34.
37. Frota LH, Brasil MAA, Alves JMF, Silva Filho JF.- Um Protocolo Nacional Para A Clozapina. Comentários e Sugestões ao Anexo I da Portaria 286 do Ministério da Saúde. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001; 50(3-4):99-119.
38. Srisurapont M, Disayavanish C, Taimkaew K. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Systematic Review* 2000;3:CD000967.
39. Nappo,SA, Carlini EA. Olanzapina na berlinda. *Boletim PSIFAVI* 2001;11:2.