

## **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: 21/02/2021 | Aceito: 24/02/2021 | Publicado: 03/03/2021

**Liliane Oliveira Cruz**

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

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>

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, polimedicação, 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 Interactions, 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            |

Fontes: 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).

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

Fontes: 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<br>a-Haloperidol+clorpromazina+clonazepam+<br>carbonato de lítio e prometazina   | G: Haloperidol+Prometazina (HP)<br>G: Haloperidol+Clorpromazina (HC)<br>G: Haloperidol+Litio (HL)<br>Não classificada: Haloperidol+Litio (HL*)<br>M: Litio+Prometazina (LP) e Clorpromazina+Lítio (CL) | HP: aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento de RAM:<br>arritmias fatais, incluindo torsades de pointes. H- Avaliar resposta clínica, se<br>necessário suspender ou mudar a dose.<br>HC: Elevação níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco RAM:<br>arritmias fatais, incluindo torsades de pointes, agravamento dos sintomas<br>esquizofrênicos.<br>HL: Alterações da consciência, encefalopatia, efeitos extrapiramidais, febre,<br>leucocitose e aumento das enzimas do soro. Acompanhar até a 3 semanas de<br>terapia. Se RAM: suspender o uso de um fármaco e suporte para os sintomas.<br>HL*: Sinergismo para o ganho ponderal.<br>LP e CL: desorientação, inconsciência e sintomas extrapiramidais. Monitorar,<br>se RAM considerar a suspensão ou a redução da dose de um ou ambos |
| 2  | i-haloperidol+clorpromazina+levopromazina+<br>risperidona+clonazepam+ Diazepam<br>a-haloperidol+clorpromazina+levopromazina +<br>risperidona+clonazepam+ Diazepam+ imipramina +biperideno<br>HAS: losartana | G: Haloperidol+Clorpromazina (HC)<br>M: Haloperidol+Biperideno (HB)<br>M: Haloperidol+Imipramina (HI)<br>M: Clorpromazina+ Biperideno (CB)   | HC: Aumento dos níveis plasmáticos de H, aumento do risco de RAM,<br>arritmias fatais (torsades de pointes), agravamento dos sintomas<br>esquizofrênicos.<br>HB: Agravamento dos sintomas esquizofrênicos, diminuição da concentração<br>sérica de haloperidol, e discinesia tardia.<br>HI: O uso concomitante de antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos pode<br>resultar em um risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento QT,<br>torsades de pointes, parada cardíaca).<br>CB: Redução do efeito anticolinérgico clorpromazina   |
| 3  | i-Risperidona+Diazepam+bromazepam<br>a-haloperidol+risperidona+diazepam<br>ex-tabagista e ex-etilista   | G: Haloperidol+Diazepam (HD)<br>G: Haloperidol+Risperidona (HR)<br>Não classificada: Diazepam+Risperidona – (DR)   | HD: Aumento do risco de depressão respiratória e cardiovascular.<br>HR: Risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento QT).<br>DR: Sinergismo para o efeito sedativo e fadiga muscular.   |
| 4  | i-Haloperidol (VO e IM)+clorpromazina<br>+levopromazina+biperideno+ácido valpróico<br>a-Haloperidol+clorpromazina+levopromazina +biperideno<br>HAS- Losartana e alodipino                                   | G: Haloperidol+Clorpromazina (HC)<br>M: Clorpromazina+Biperideno (CB)<br>M: Haloperidol+Biperideno (HB)<br>Não classificada: Levopromazina+Biperideno (Levo+B)   | HC: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de<br>RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos<br>sintomas esquizofrênicos.<br>CB: Redução do efeito colinérgico da clorpromazina.<br>HB: Agravamento dos sintomas esquizofrênicos, diminuição da concentração<br>sérica de haloperidol, e discinesia tardia.<br>Levo+B: Sinergismo para o efeito antimuscarínico.  |
| 5  | i-Haloperidol+clorpromazina+prometazina<br>a-haloperidol (VO e IM)+clorpromazina+<br>risperidona+clonazepam+prometazina   | G: Haloperidol+Clorpromazina (HC)<br>G: Haloperidol+Prometazina (HP)   | HC: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de<br>RAM (risco de arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento<br>dos sintomas esquizofrênicos.<br>HP: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do o risco de<br>RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes). Monitorar, se presente<br>reduzir a dose ou substituir o haloperidol   |
| 6  | i-Amitriptilina+Diazepam<br>a-Haloperidol+clorpromazina+prometazina+ clonazepam   | G: Haloperidol+Clorpromazina (HC)<br>G: Haloperidol+Prometazina (HP)   | HC: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de<br>RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos<br>sintomas esquizofrênicos.<br>HP: Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do o risco de<br>RAM (arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), pode ser aumentado.<br>Monitorar, se presente reduzir a dose ou substituir o haloperidol  |
| 7  | i-haloperidol+clorpromazina+biperideno+ amitriptilina<br>a- haloperidol+clorpromazina+amitriptilina   | G: Haloperidol+Clorpromazina (HC)<br>L: Clorpromazina/Haloperidol+Amitriptilina (C+AM ou   | HC:Aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol, aumento do risco de RAM<br>(arritmias fatais, incluindo torsades de pointes), agravamento dos sintomas  |

|    | Dependente químico   | H+AM)   | esquizofrênicos.<br>C+AM e H+AM: Aumento das concentrações séricas da amitriptilina   |
|----|--|---|---|
| 8  | i-haloperidol (IM)<br>a-haloperidol (IM)+Diazepam  | G: Haloperidol+Diazepam (HD)  | HD: Risco de depressão respiratória e cardiovascular.   |
| 9  | i-haloperidol+prometazina<br>a-haloperidol+prometazina+ levomepromazina+ diazepam            | G: Haloperidol+Prometazina (HP)<br>G: Haloperidol+Diazepam (HD)<br>Não classificada: Diazepam+Prometazina (DP)<br>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<br>HD: Aumento do risco de depressão respiratória e cardiovascular.<br>DP: Sinergismo para o efeito depressor do SNC.<br>Levo+D: Sinergismo para o efeito sedativo.   |
| 10 | i-haloperidol+clorpromazina+prometazina<br>a- apenas aumento da dose                         | G: Haloperidol+Clorpromazina (HC)<br>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.<br>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<br>a- apenas aumento de dose                         | G: Haloperidol+Amitriptilina (HÁ)<br>G: Haloperidol+Risperidona (HR)  | HÁ: aumento do risco de cardiotoxicidade.<br>HR: Risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento QT).  |
| 12 | i-haloperidol+clorpromazina+clonazepam+ prometazina<br>a- manteve o esquema terapêutico      | G: Haloperidol+Clorpromazina (HC)<br>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.<br>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<br>a-haloperidol+clorpromazina+biperideno+clonazepam | G: Haloperidol+Clorpromazina (HC)<br>G: Haloperidol+Prometazina (HP)<br>M: Haloperidol+Biperideno (HB)<br>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.<br>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<br>HB: Agravamento dos sintomas esquizofrênicos, diminuição da concentração sérica de haloperidol, e discinesia tardia.<br>CB: Redução do efeito colinérgico da clorpromazina. |
| 14 | i-risperidona+clorpromazina+clonazepam<br>a-haloperidol+clorpromazina+clonazepam+biperideno  | G: Haloperidol+Clorpromazina (HC)<br>M: Clorpromazina+Biperideno (CB)<br>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.<br>CB: Redução do efeito colinérgico da clorpromazina.<br>HB: Agravamento dos sintomas esquizofrênicos, diminuição da concentração sérica de haloperidol, e discinesia tardia.  |

Micromedex Drug Interactions, 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<br>Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses  |
| 2  | Parcial          | Moderada adesão               | Esta resposta parcial pode estar relacionada a moderada adesão<br>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<br>Avaliar a necessidade de associações dos fármacos  |
| 4  | Parcial          | Baixa adesão                  | Esta resposta parcial pode estar relacionada a não adesão<br>Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses<br>Avaliar a possibilidade de prescrição do medicamento padronizado |
| 5  | Sem resposta     | Baixa adesão                  | Esta ausência de resposta pode estar relacionada a não adesão<br>Verificar se a ausência de resposta está relacionada a omissão de doses<br>Avaliar a necessidade de associações dos fármacos        |
| 6  | Sem resposta     | Baixa adesão                  | Esta ausência de resposta pode estar relacionada a não adesão<br>Verificar se a ausência de resposta está relacionada a omissão de doses<br>Avaliar a necessidade de associações dos fármacos        |
| 7  | Parcial          | Baixa adesão                  | Esta resposta parcial pode estar relacionada a não adesão<br>Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses<br>Avaliar a possibilidade de prescrição do medicamento padronizado |
| 8  | Parcial          | Moderada adesão               | Esta resposta parcial pode estar relacionada a moderada adesão<br>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<br>Verificar se a ausência de resposta está relacionada a omissão de doses<br>Avaliar a necessidade de associações dos fármacos        |
| 10 | Sem resposta     | Baixa adesão                  | Esta ausência de resposta pode estar relacionada a não adesão<br>Verificar se a ausência de resposta está relacionada a omissão de doses<br>Avaliar a necessidade de associações dos fármacos        |
| 11 | Parcial          | Baixa adesão                  | Esta resposta parcial pode estar relacionada a não adesão<br>Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses<br>Avaliar a possibilidade de prescrição do medicamento padronizado |
| 12 | Parcial          | Moderada adesão               | Esta resposta parcial pode estar relacionada a moderada adesão<br>Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses  |
| 13 | Parcial          | Baixa adesão                  | Esta resposta parcial pode estar relacionada a não adesão<br>Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses<br>Avaliar a possibilidade de prescrição do medicamento padronizado |
| 14 | Parcial          | Baixa adesão                  | Esta resposta parcial pode estar relacionada a não adesão<br>Verificar se a resposta parcial está relacionada a omissão de doses<br>Avaliar a possibilidade de prescrição do medicamento padronizado |

Fontes: Autores (2021).

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

| Benefício | Fatores que podem interferir no tratamento |          |                           | Benefício e Potencial risco                                    |
|-----------|--|----------|---------------------------|--|
|           | Respostas                                  | Adesão   | RAM<br>IM                 |  |
| 1         | Parcial                                    | Moderada | Possível<br>3G e 1M       | Benefício parcial. O risco parece moderado                     |
| 2         | Parcial                                    | Moderada | 2 Possíveis<br>1G e 3M    | Benefício parcial. O risco parece moderado                     |
| 3         | Sem resposta                               | Moderada | Possível e provável<br>2G | Benefício parcial. O risco parece elevado                      |
| 4         | Parcial                                    | Baixa    | Possível<br>2G e 2M       | O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado |
| 5         | Sem resposta                               | Baixa    | Provável<br>2G            | O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado |
| 6         | Sem resposta                               | Baixa    | Possível<br>2G            | O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado |
| 7         | Parcial                                    | Baixa    | Possível<br>1G e 1L       | O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado |
| 8         | Parcial                                    | Moderada | Possível<br>1G            | Benefício parcial. O risco parece moderado                     |
| 9         | Sem resposta                               | Baixa    | Possível<br>2G            | O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado |
| 10        | Sem resposta                               | Baixa    | Provável e possível<br>2G | O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado |
| 11        | Parcial                                    | Baixa    | Provável<br>2G            | O tratamento parece não ter benefício.                         |
| 12        | Parcial                                    | Moderada | Provável<br>2G            | Benefício parcial. O risco parece moderado                     |
| 13        | Parcial                                    | Baixa    | Possível<br>2G e 2M       | O tratamento parece não ter benefício. O risco parece moderado |
| 14        | Parcial                                    | Baixa    | Possível<br>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  
 Fontes: 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 conseqüentemente, 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 I, 41. <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. 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. 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. <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. 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. <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, (12ª ed.).
- 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. <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. [10.1177/070674370404901106](https://doi.org/10.1177/070674370404901106).
- Cunha, I. R. S. D., Santos, J. S. B. D., Leitão, J. 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. <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. 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. <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. 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. 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. 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 neurolépticos. *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. <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. 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. 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*. 34(12), 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. <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. 10.1093/gerona/glx004.
- Mari, J. J., & Leitão, R. J. (2000). A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 22, s.1. <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.]*, 9(3), p. e48932327. 10.33448/rsd-v9i3.2327.
- McClellan, J. M. (2000). Early-onset schizophrenia. *Comprehensive Textbook of Psychiatry, (7a ed.)* Baltimore: Lippincott, W., & Wilkins, 2782-2789.
- Menezes, P. R. (2000). Prognóstico da esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22, 18-20. <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. <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. 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., Janeczek, 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. 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. 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. 10.34119/bjhrv3n5-066.
- Organização Mundial da Saúde. (1998). *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Critérios diagnósticos para pesquisa*: Artes Médicas. 82- 3.
- 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. 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.]*, 9(7), p. e631974312. 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. 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. 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. 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. 10.4025/ciencucidsaude.v12i2.20342.
- Weinberger, D., & Harrison, P. (2011). *Schizophrenia*. Chichester: WileyBlackwell. (3a 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. 10.1176/appi.ps.59.12.143