

Dr. Carlos Gustavo da Silva Martin de Arribas

Psiquiatra da GASAM/SES/PE e do CAPS-AD René Ribeiro e Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica-UFPE.

## INTRODUÇÃO

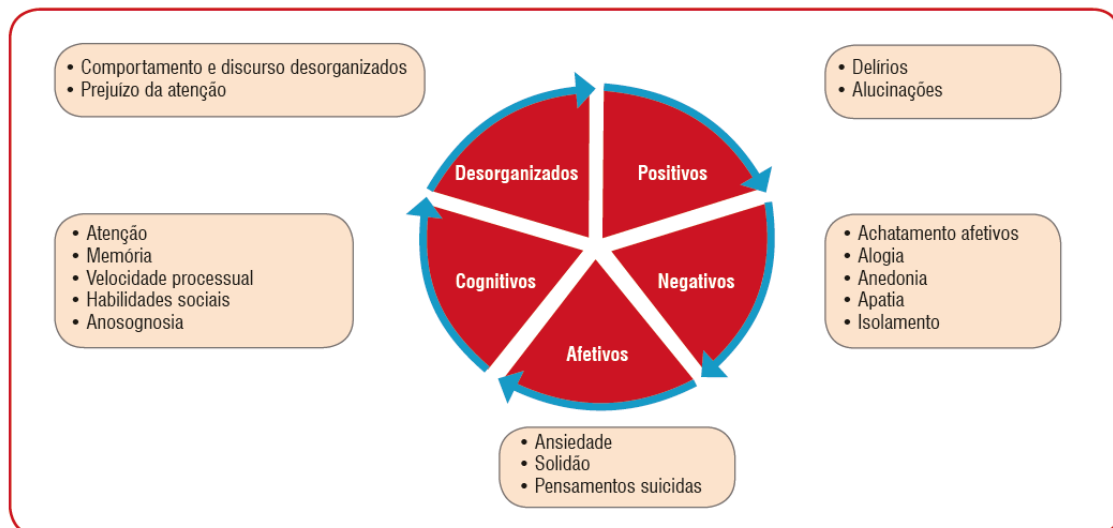
A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave, crônico, incapacitante, de apresentação e curso clínico heterogêneos, e de etiologia complexa, na qual a interação de fatores diversos, como fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e de desenvolvimento atuam coletivamente de forma a interferir no desenvolvimento e maturação normal do cérebro (Millan et al, 2016). Este transtorno afeta mais de 21 milhões de pessoas no mundo todo (Charlson et al, 2018). Por causa disso, o ônus da esquizofrenia nos orçamentos dos sistemas de saúde é substancial, ficando tipicamente entre 1,5% a 3% dos gastos nacionais totais de um sistema de saúde (Knapp, 2005).

Esta doença é uma condição debilitante que implica um enorme ônus sobre o paciente, a família e a sociedade. Devido à sua miríade de prejuízos funcionais e aos desafios do tratamento, o impacto da esquizofrenia ultrapassa em muito aquilo que seria esperado de uma condição de prevalência ao longo da vida de 1% (Tandon et al, 2009).

Os sinais e sintomas característicos da esquizofrenia são convencionalmente caracterizados como sintomas positivos e negativos, porém, mais recentemente, maior compreensão clínica levou ao conhecimento da existência de sintomas que também caem nas dimensões de sintomas afetivos, cognitivos e desorganizados (**Figura 1**). Prejuízos em múltiplos domínios do funcionamento social ou ocupacional também são reconhecidos como consequência negativa dos sintomas clínicos da doença. (Millan et al, 2016; Keefe, 2008; American Psychiatric Association 2004 e 2013).

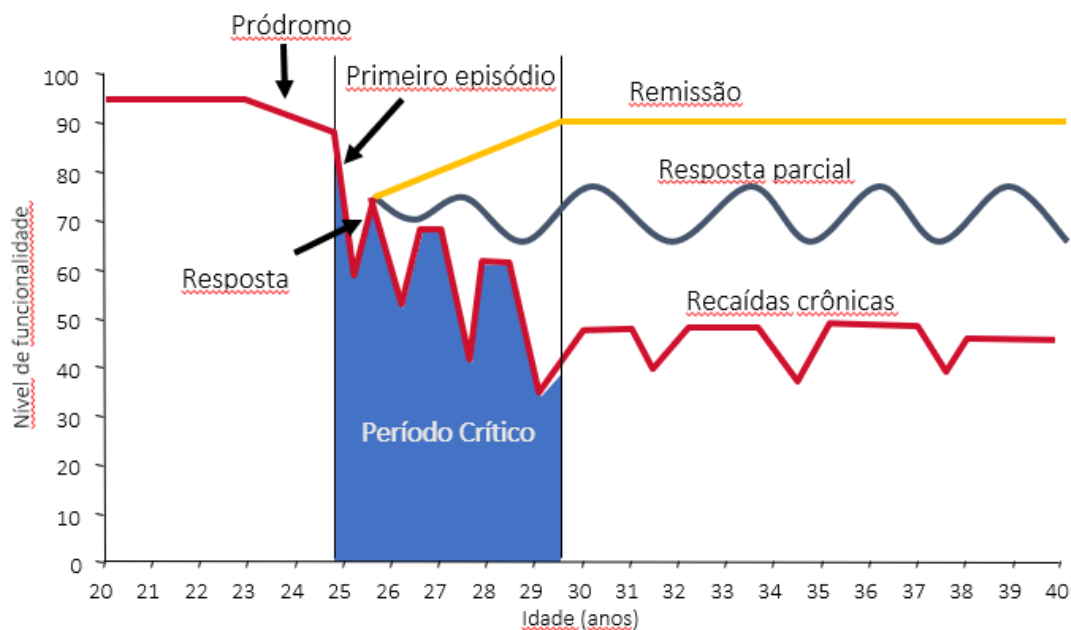
Como advoga o DSM-V, é requisito que os pacientes apresentem disfunção em uma ou mais áreas do funcionamento nos domínios do trabalho, relações interpessoais e autocuidado. Assim, para o diagnóstico da esquizofrenia, os sinais e sintomas característicos do transtorno devem estar presentes e estar acompanhados de prejuízo social e ocupacional (American Psychiatric Association, 2004 e 2013).

Na sequência ao diagnóstico de esquizofrenia, familiares e cuidadores podem experimentar reações que se manifestam de diversas formas, incluindo medo e vergonha dos sinais e sintomas, incerteza a respeito de seu curso, falta de apoio social e o estigma associado à doença (Awad et al, 2008). Com o tempo, o ônus sobre o cuidador pode estender-se a dificuldades econômicas decorrentes da perda de ganhos potenciais bem como do impacto negativo sobre sua própria saúde física e emocional (Schene et al, 1998; Webb et al, 1998; Knapp et al, 2004).



**Figura 1.** Sintomas da Esquizofrenia (Elaborado a partir de Millan (2016), Keefe (2008), e American Psychiatric Association (2004 e 2013)).

O curso clínico da esquizofrenia é progressivo e recorrente, e pode ser subdividido em algumas fases ou períodos distintos: estado pré-mórbido, pródromo, primeiro episódio psicótico e período crítico, e fase não linear/crônica (American Psychiatric Association 2004 e 2013; Tandon et al, 2009).



**Figura 2.** Curso da esquizofrenia e resultados em pacientes com primeiro episódio psicótico após resposta aguda ao tratamento. Desenvolvida a partir de dados dos estudos de Birchwood et al., 1998; Lieberman et al., 1996; Tandon et al, 2009; Molina et al, 2012.

A prevenção de recaídas constitui um dos objetivos primários para o sucesso da tratamento e prognóstico a longo prazo da doença (Emsley et al, 2013), sendo um objetivo chave do plano terapêutico em vários guidelines internacionais (ex: National Institute for Clinical Excellence, 2014; Hasan et al, 2013; Remington et al, 2017; Galletly et al, 2016; Falkai et al, 2006; Lehman et al, 2004). Assim, a introdução precoce de tratamento pode propiciar um resultado mais favorável a longo da vida do sujeito (Taylor et al, 2005).

Estudos conduzidos pela OMS nos anos 1990 destacaram uma estimativa global de prevalência de esquizofrenia ao longo da vida de 1,0% com taxas de prevalência e incidência variando de 1,4 a 4,6 e de 0,16 a 0,42, respectivamente, por 1.000 pessoas. Poucos estudos examinaram a prevalência da esquizofrenia no Brasil, e a maioria deles foram conduzidos há mais de 10 anos atrás. Com base nesses estudos (Almeida-Filho et al, 1997; Andrade et al, 1999; Leitão et al, 2006; Theme-Filha et al, 2005), a prevalência da doença na população brasileira é estimada em aproximadamente 0,8%, o que corresponde a mais de 1,6 milhões de pessoas no país portadoras de esquizofrenia (Kiusiang et al, 2014).

A manifestação da esquizofrenia ocorre geralmente entre 15 e 45 anos de idade, sendo que uma grande proporção dos pacientes (20%-40%) desenvolve a doença durante a idade adulta jovem (antes dos 20 anos de idade), e uma menor quantidade desenvolve com mais de 40 anos. O início precoce (antes dos 20 anos de idade) ou muito precoce (antes dos 13 anos de idade) estão associados com um pior prognóstico mais do que uma instalação de início tardia (American Psychiatric Association, 2004 e 2013; Tandon et al, 2009; Howard et al, 2000).

Desde a descoberta ao acaso da clorpromazina para o tratamento de psicoses em 1952, os antipsicóticos de primeira geração (APG) revolucionaram a psiquiatria, resultando em reduções marcantes das taxas de hospitalização e permanência de longo prazo em instituições em todo o mundo. Até 1950, os pacientes acometidos por transtornos mentais graves muito frequentemente precisavam de internações hospitalares prolongados, muitas vezes pelo resto de suas vidas, fenômeno esse conhecido como institucionalização, e eram tratados com medicamentos que proporcionavam pouco ou nenhum benefício.

### **Impactos biopsicossociais da esquizofrenia**

A esquizofrenia é uma das 15 principais causas de incapacidade em todo o mundo (Global Burden of Disease Study, 2017) e resulta em um custo econômico imenso (Knapp et al, 2004). A esquizofrenia é reconhecida como o transtorno mental de mais alto custo para a sociedade (American Psychiatric Association, 2004 e 2013).

Os impactos biopsicossociais da esquizofrenia são múltiplos e variam de custos diretos do fornecimento de cuidados (associados a hospitalizações, cuidados multiprofissionais, necessidades de reabilitação e suporte econômico e social) aos custos indiretos devido à perda de produtividade emergente de desemprego, incapacidade, faltas ao trabalho (absenteísmo), aposentadoria precoce e mortalidade prematura (US Department of Health and Human Services, 1999).

Em comparação à população geral, pacientes com esquizofrenia demonstram incidência extremamente alta de doenças não psiquiátricas e de outros transtornos mentais (American Psychiatric Association, 2004 e 2013; Oud et al, 2009).

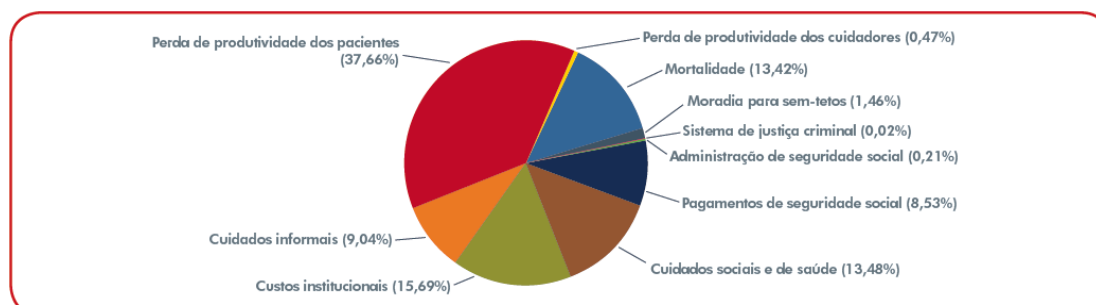
- Mais da metade (58%) dos pacientes com esquizofrenia tem ao menos uma condição médica comórbida, que normalmente inclui hipertensão (20%) e diabetes (11%) (Chwastiak et al, 2006).
- As condições somáticas e transtornos psiquiátricos são frequentemente comórbidos à esquizofrenia (Buckley et al, 2009), sendo a depressão e o abuso de substâncias os mais predominantes entre as comorbidades psiquiátricas observadas, com uma incidência observada de aproximadamente 50% e 47%, respectivamente, nestes pacientes (Buckley et al, 2009).
- Sintomas ansiosos tais como transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático também ocorrem simultaneamente em frequência mais alta na esquizofrenia (15%, 23% e 29%, respectivamente) (Buckley et al, 2009). Em virtude de sua presença, essas condições comórbidas têm potencial de piorar o curso longitudinal e impedir o tratamento da esquizofrenia (American Psychiatric Association, 2004 e 2013; Buckley et al,

2009). Deve-se ressaltar que a ausência de abuso de drogas psicotrópicas é um dos preditores de melhor resultado em pacientes com esquizofrenia (Tandon et al, 2009; Buckley et al, 2009).

Quando adultos, apenas uma fração dos pacientes com esquizofrenia é capaz de manter um emprego em período integral (19-25% em um período de seguimento de 15 anos – Harrow et al, 2005), enquanto uma proporção significativa permanece sem se casar (dois terços – Tandon et al, 2009). Mais ainda, pacientes com esquizofrenia ficam limitados em sua habilidade em desenvolver redes sociais e de contatos, com a maior parte de seus relacionamentos limitando-se à rede de familiares em vez de amigos (Howard et al, 2000). Conseqüentemente, desemprego, limitações nos relacionamentos sociais, descontinuidade nos estudos, isolamento social, problemas jurídicos, estresse familiar e abuso de substâncias são as ramificações econômicas, sociais e psicológicas do funcionamento psicossocial anormal em pacientes com esquizofrenia (US Department of Health and Human Services, 1999).

Em um estudo prospectivo de cinco anos que examinou o impacto econômico da esquizofrenia na Suécia, o custo direto foi abrangido quase na sua totalidade por hospitalização à acomodação abrigada. O custo concomitante de medicação antipsicótica constituiu apenas 7% dos custos diretos e 4% dos custos totais da esquizofrenia (Lindstrom et al, 2007)

Usando-se a escala autoaplicável do índice de qualidade de vida (QLI, do inglês *quality of life index*) e a escala de avaliação do ônus (BAS, do inglês *burden assessment scale*), um estudo com familiares de pacientes ambulatoriais com esquizofrenia mostrou uma associação significativa entre qualidade de vida mais baixa e ônus mais alto tal como percebido pelo cuidador (Foldemo et al, 2005). Mangalore e Knapp fizeram uma análise abrangente do custo desse transtorno na Inglaterra, que estimou o custo total da esquizofrenia em 6,7 bilhões de libras esterlinas; 70% (4,7 bilhões de libras) dos quais se constituem de custos indiretos, conforme demonstrado na figura 3.



**Figura 3.** Custo de esquizofrenia na Inglaterra (Mangalore & Knapp, 2007)

### Tratamento da esquizofrenia

Os principais focos do tratamento na esquizofrenia variam de acordo com a fase e a gravidade do transtorno. A melhora do funcionamento, em particular, é um alvo do tratamento justificado, visto que 80% dos pacientes com esquizofrenia demonstram prejuízos persistentes no funcionamento social (National Institute for Clinical Excellence, 2014; World Health Organization, 2005).

A curto prazo (pode variar de semanas a meses), os objetivos do tratamento tais como designados pelo Grupo de Trabalho Internacional para a World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) e a American Psychiatric Association (APA) são (Falkai et al, 2005 e 2006; Hasan et al, 2013; Lehman et al, 2004):

- Desenvolver uma aliança com o paciente e sua família.

- Prevenir danos ao paciente e a terceiros.
- Controlar o comportamento desorganizado/perturbado.
- Reduzir a gravidade da psicose e sintomas associados (por exemplo, agitação, agressividade, sintomas negativos, sintomas afetivos).
- Determinar e agir sobre os fatores que levam à ocorrência do episódio psicótico.
- Efetivar um rápido retorno ao melhor nível de funcionamento.

O tratamento a longo prazo é um pré-requisito para todos os pacientes com esquizofrenia e, uma vez que os sintomas agudos estejam sob controle, os objetivos do tratamento são direcionados para a melhora do funcionamento e a recuperação. Dessa forma, os objetivos específicos incluem (Falkai et al, 2005):

- Estabelecimento dos objetivos pessoais do paciente.
- Manutenção do controle dos sintomas.
- Melhora do funcionamento do paciente.
- Prevenção de recaída.
- Melhora da qualidade de vida.

A introdução dos Antipsicóticos de Primeira Geração (APG) levou a um bom controle dos componentes comportamentais e sintomáticos da esquizofrenia (especialmente para os sintomas positivos, como alucinações e delírios), devido à combinação heterogênea de forte bloqueio de receptores D2, bem como bloqueio de receptores colinérgicos e histaminérgicos. Entretanto, frequentemente, estes APG produzem um impacto deletério sobre o paciente causando sintomas graves (por exemplo sintomas extrapiramidais incapacitantes, acatisia, discinesia tardia, piora da performance cognitiva, exacerbação do isolamento social e sintomas negativos) e dessa forma a problemática da redução da qualidade de vida e do prejuízo funcional permaneceu não resolvida.

Uma vez que esses medicamentos precisam ser utilizados indefinidamente, tolerabilidade, adesão e a relação com o prognóstico e qualidade de vida são pontos que precisam ser levados em consideração, juntamente com a eficácia, devendo-se destacar que:

- Aproximadamente 20% dos pacientes experimentam discinesia tardia após quatro anos de tratamento com APG de alta potência (p.ex. Haloperidol), com uma frequência ainda maior entre pacientes idosos (até 50% - Falkai et al, 2005; Glazer et al, 2000; Jeste, 2000).
- Os APG de baixa potência (p.ex. clorpromazina) também estavam associados a efeitos colaterais graves, a saber, risco de sedação, hipotensão postural, taquicardia e efeitos anticolinérgicos e antiadrenérgicos (Falkai et al, 2005).

Com a descoberta da clozapina, surgem os Antipsicóticos de Segunda Geração (ASG) que combinam bloqueio serotoninérgico potente de receptores 5-HT<sub>2A</sub>, e bloqueio de receptores dopaminérgicos D2 com uma cinética de ligação muito diferente ("fast-off") dos APG. Sendo assim, houve ampliação das indicações terapêuticas, e houve uma mudança progressiva da abordagem massificada de controle de sintomas comportamentais para uma abordagem mais centrada no paciente, levando em consideração o funcionamento psicossocial e a qualidade de vida do sujeito (Solmi et al, 2017; Falkai et al, 2005; Keith et al, 2004; Gerlach, 1999).

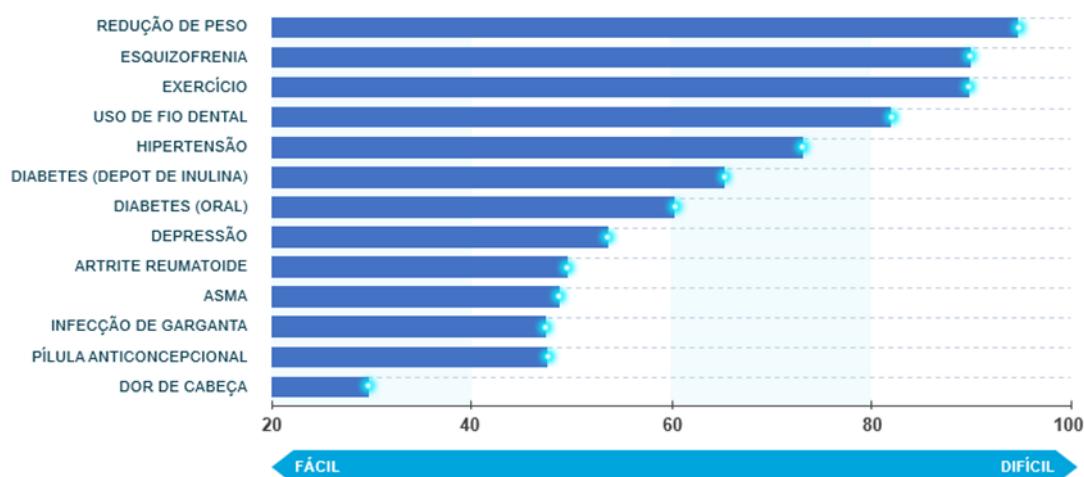
A maior parte das formulações injetáveis de longa duração dos APG, originalmente desenvolvidos nos anos 1970 para resolver questões de não adesão aos orais, consistem em uma solução de base oleosa e administrada por via intramuscular (Keith et al, 2004). Já as

formulações de longa duração dos ASG são melhores e representam um avanço tecnológico pois são de base aquosa com melhor adesão e com menor efeitos colaterais extrapiramidais (Citrome, 2010; Erdekens et al, 2004).

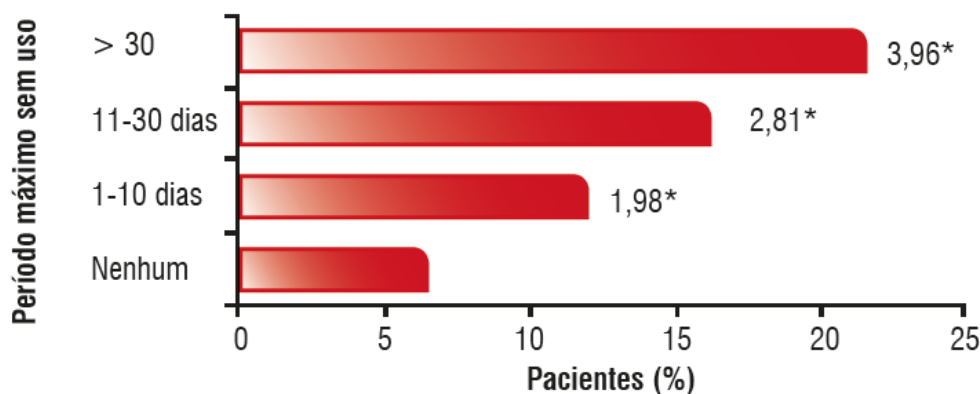
O sucesso do tratamento da maioria das doenças crônicas é comprometido pela dificuldade de adesão ao tratamento por um período prolongado. Para transtornos psicóticos, a taxa estimada de NÃO adesão pode chegar a 80%, dependendo do tempo de seguimento. Em um estudo que investigou em diversas condições a dificuldade de obtenção de adesão ao tratamento suficiente para produzir benefícios terapêuticos, somente medidas para redução de peso superaram o tratamento da esquizofrenia como mais difícil em obter adesão suficiente para o sucesso do tratamento (Keith et al, 2003 -Figura 4).

As estimativas sugerem que apenas um terço dos pacientes com esquizofrenia seja totalmente aderente ao tratamento, enquanto outro terço seria parcialmente aderente (por exemplo, os pacientes ou reduzem a dose do fármaco prescrito ou falham na tomada da medicação com certa regularidade), e o terço final teria falha completa de adesão (Buchanan, 1992; Fleischhacker, 1994; Masand et al, 2009; Keith et al, 2003).

**Figura 4.** Grau de dificuldade em promover adesão suficiente para benefícios terapêuticos. Keith et al, 2003.



Um estudo com mais de 4 mil pacientes com esquizofrenia revelou que mesmo interrupções muito curtas no tratamento (um a dez dias) podem aumentar as taxas de internação hospitalar (Figura 5) (Weiden et al, 2004). Pacientes não aderentes tiveram taxas significativamente mais altas de internação hospitalar ( $p < 0,001$ ), e maior duração do intervalo máximo sem uso de medicação foi associado a um risco significativamente maior de internação hospitalar ( $p < 0,01$ ) (Weiden et al, 2004).



Todos os  $p < 0,005$

• *Odds ratio* (OR) para hospitalização, em relação a “nenhum”.

**Figura 5.** Taxas de reinternação *versus* máximo de falha de adesão ao tratamento. Desenvolvida a partir de dados do estudo de Weiden et al, 2004.

**Nos pacientes acometidos por um primeiro episódio psicótico, a descontinuidade da terapia antipsicótica aumenta o risco de recaída em quase cinco vezes (Robinson et al, 1999). Já nos pacientes com esquizofrenia crônica, altas taxas de recaída também foram demonstradas naqueles recebendo antipsicóticos orais. Estimativas variam entre os estudos, com taxas de recaída em um ano relatadas entre 20% e 40% (Dellva et al, 1997; Arato et al, 2002).**

**Pior prognóstico, diminuição de habilidade cognitiva, risco de hospitalização, risco de autoagressão ou de agressão a terceiros, diminuição da qualidade de vida e da autoestima, e diminuição da capacidade de recuperar níveis anteriores de saúde e de funcionamen+. todos esses itens foram associados a recaídas sucessivas em pacientes com esquizofrenia (Taylor et al, 2005; Nasrallah, 2017).**

Os resultados mais recentemente publicados do estudo europeu multicêntrico observacional e-STAR (*eletronic Schizophrenia Treatment Registry*), sobre risperidona injetável de longa duração, cobrindo dois anos de seguimento de mais de 1.600 pacientes, reportaram altas taxas de adesão (85% contra 15% que pararam) e reduções consequentes nas taxas de tempo de internação hospitalar (Peuskens et al, 2010).

**Dados do ensaio clínico SOHO (Schizophrenia Health Outcomes) – um amplo estudo naturalístico que examinou os resultados associados ao tratamento antipsicótico em mais de 9 mil pacientes com esquizofrenia – foram claros em demonstrar benefícios significativos na qualidade de vida relacionada à saúde (medidos pelo instrumento EuroQoL-5D) com o tratamento antipsicótico contínuo em um período de seguimento de três anos (Alonso et al, 2009).**

Dois estudos do grupo do pesquisador Jari Tiihonen, publicados em 2017 e 2018, demonstraram que os antipsicóticos injetáveis de longa ação de segunda geração são as medicações que mais reduzem o risco de hospitalização e de mortalidade nos pacientes com esquizofrenia. Esses estudos foram realizados em uma coorte de 29.823 pacientes, estando entre os maiores estudos realizados sobre esquizofrenia, assim apresentando dados que reforçam como antipsicóticos injetáveis de longa ação são importantes para obtenção de melhores resultados no tratamento da doença. Os principais desfechos avaliados foram risco de hospitalização e falha de tratamento (definida como rehospitalização psiquiátrica, tentativa de suicídio, descontinuação ou necessidade de troca para outra medicação, e morte). Em suma, o

tratamento com medicamentos antipsicóticos injetáveis de ação prolongada foram os mais efetivos na prevenção de recaídas na esquizofrenia.

Em 2018 foi publicado um artigo complementar sobre segurança com a mesma coorte de 29.823 pacientes com esquizofrenia, dessa vez investigando o desfecho mortalidade com o uso de antipsicóticos (Taipale et al, 2018). Os resultados das análises mostraram substancial superioridade dos injetáveis de longa ação de segunda geração em comparação com injetáveis de primeira geração para o desfecho estudado.

Por fim, um outro estudo espelho, dessa vez realizado em 6 centros do Brasil e 8 do México, reuniu 306 pacientes e avaliou o índice de hospitalizações um ano após a troca de antipsicóticos orais para PP1M. No ano anterior ao início do tratamento com Palmitato de Paliperidona Mensal (PP1M) o grupo de pacientes estudado registrou 135 hospitalizações, sendo esse número reduzido para 09 após um ano de tratamento PP1M, o que representa uma redução de 94% no número de hospitalizações.

### **Impacto econômico da esquizofrenia no SUS**

No Brasil, o custo anual da esquizofrenia, especialmente com recaídas no tratamento da esquizofrenia, é estimado em R\$ 1,07 bilhões, com aproximadamente 2/3 deste valor sendo atribuído a custos diretos com saúde cobertos pelo SUS, que corresponde a R\$ 722,6 milhões associado a despesas com internações por recaídas (Tay-Leo et al, 2014). Como exposto nesse documento, o principal preditor de recaída é a não adesão.

A responsabilidade do SUS no atendimento a pacientes com doença mentais, especialmente esquizofrenia, é bastante significativa. Segundo dados do Estado de São Paulo de 1998 disponíveis no DATASUS, cerca de 85% dos pacientes com este condição são atendidos no sistema de saúde público, correspondendo a um custo direto anual de R\$ 222 milhões (2,2% do total de gastos em saúde do Estado), sendo 11% destinados ao tratamento ambulatorial e 79,2% as internações psiquiátricas (Leitao et al, 2006). O impacto econômico da esquizofrenia para os Estados seria certamente ainda maior se os custos fossem ajustados para o ano de 2019.

Além dos custos diretos com os gastos em saúde, há diversas questões sociais associadas a esquizofrenia, tais como drogadição, criminalidade, impacto nas famílias, entre outros, e cujo gerenciamento e assistência são também de responsabilidade dos estados e municípios. No Brasil, entre 1,4% e 12,6% dos presos apresentam transtornos psicóticos, correspondendo a cerca de 10.895 pessoas encarceradas em decorrência da esquizofrenia (Leitao et al, 2006). Deste modo, as despesas de estados e municípios com esquizofrenia não se restringem a gastos com saúde, mas também incluem gastos sociais.

A partir de dados extraídos do DATASUS em relação à internação em pacientes com esquizofrenia foi possível estimar o número de doentes em recaídas (pacientes que necessitaram de internação) e os custos destes para o SUS. Em 2013, a recaída em esquizofrenia resultou em custo total para o SUS de R\$ 1,07 bilhão, sendo que cada paciente com recaída apresentou custo médio anual de R\$ 12.108,00, sendo o principal componente o custo com diárias (87 a 93% - Daltio et al, 2011). Caso o uso de antipsicóticos injetáveis de segunda geração, tais como palmitato de paliperidona fosse aumentado em 5% geraria uma economia de R\$ 300 mil anualmente (Tay-Leo et al, 2014).

O custo estimado da internação psiquiátrica no Brasil, para essa análise simples de valores agregados, foi analisado com base na Nota Técnica Nº 4-SEI/2017-CGES/DESID/SE/MS. Nesse material do Ministério da Saúde, encontra-se o valor de R\$3.189,96



(três mil, cento e oitenta e nove reais, noventa e seis centavos) para internação psiquiátrica no Brasil com base na AIH – Autorização de Internação Hospitalar, fonte TABNET/DATASUS dados do ano de 2.005 e reajustado pelo IPCA – Índice Preço ao Consumidor Amplo até o ano de 2.016. Considerando o IPCA – Índice Preço ao Consumidor Amplo dos anos de 2.107 e 2.018 (2,95% e 3,95% respectivamente), o valor considerado para esse cálculo será de R\$3.407,21 (três mil, quatrocentos e sete reais e vinte e um centavos).

## **PROPOSTA DE PROTOCOLO CLÍNICO E FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA COM A INCLUSÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS FARMACOLÓGICAS**

O objetivo do protocolo é o de regulamentar a dispensação de suspensão injetável de liberação prolongada de palmitato de paliperidona para os pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo que já fracassaram nas tentativas de controle da doença com o uso dos antipsicóticos fornecidos (antipsicóticos orais, decanoato de haloperidol ou decanoato de zuclopentixol), como forma de reduzir os gastos com hospitalizações psiquiátricas potencialmente evitáveis.

### **Critérios de Inclusão**

Será incluído neste Protocolo somente o paciente que houver passado por todos os quatro itens descritos abaixo:

- (a)** Satisfizer os critérios diagnósticos de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo

E que

- (b)** Tiver insucesso no tratamento via oral com os medicamentos disponíveis e já fornecidos e descritos no PCDT (Ministério da Saúde). Em caso de falha terapêutica (definida como o uso de qualquer fármacos orais, por pelo menos 6 semanas nas doses adequadas.

E que

- (c)** Tiver insucesso no tratamento com o antipsicóticos intramuscular de depósito decanoato de haloperidol, já fornecidos e descritos já fornecidos e descritos no PCDT (Ministério da Saúde) e ao decanoato de zuclopentixol.

(ver item fluxograma)

O diagnóstico de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo é clínico e baseado nos critérios da CID-10 (2013). Essa classificação descreve critérios gerais que precisam ser atendidos, sendo o primeiro deles a presença de sintomas, e o segundo, a exclusão de determinadas condições.

## **Diagnóstico de Esquizofrenia, segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10):**

- F20.0 Esquizofrenia paranoide
- F20.1 Esquizofrenia hebefrênica
- F20.2 Esquizofrenia catatônica
- F20.3 Esquizofrenia indiferenciada
- F20.5 Esquizofrenia residual
- F20.6 Esquizofrenia simples
- F20.8 Outras esquizofrenias

## **Diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo, segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10):**

- F25 Transtornos esquizoafetivos
- F25.0 Transtorno esquizoafetivo do tipo maníaco
- F25.1 Transtorno esquizoafetivo do tipo depressivo
- F25.2 Transtorno esquizoafetivo do tipo misto
- F25.8 Outros transtornos esquizoafetivos
- F25.9 Transtorno esquizoafetivo não especificado

### **Critérios de Exclusão**

Serão excluídos deste Protocolo:

- Pacientes que apresentarem hipersensibilidade ao fármaco ou efeitos colaterais importantes ou com hipersensibilidade conhecida à risperidona.

### **Conduta**

O início do tratamento está condicionado à prescrição realizada por psiquiatra e o local de dispensação será o serviço no qual o paciente está inserido.

## **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM PALMITATO DE PALIPERIDONA**

### **Fármaco**

Suspensão injetável de liberação prolongada de Palmitato de Paliperidona em seringas preenchidas 50 mg, 75 mg, 100 mg e 150 mg .

### **Esquema de Administração**

Para chegar-se ao estado de equilíbrio rapidamente , a dose inicial recomendada da suspensão injetável de liberação prolongada de palmitato de paliperidona é de 150 mg no dia 1 de tratamento e 100 mg uma semana depois (dia 8). Ambas administradas no músculo deltoide (Gopal et al, 2010; Rossenu et al, 2015). A injeções subsequentes ocorrerão a cada 30 dias (a contar do dia 8), aproximadamente, e podem ser administradas no músculo deltoide ou no músculo glúteo. A dose então poderá ser ajustada para 50, 75 ou 150 mg, com base na

tolerabilidade e na eficácia para o paciente em particular. Novos ajustes de dose poderão ocorrer a cada mês. Ao se fazer o ajuste da dose, as características de liberação prolongada do medicamento devem ser consideradas, uma vez que o efeito completo do ajuste da dose pode tardar a se mostrar evidente (Bula de Invega Sustenna).

Os antipsicóticos orais prévios podem ser descontinuados gradualmente na ocasião da iniciação do tratamento com palmitato de paliperidona injetável de longa ação. Os pacientes que utilizam outros antipsicóticos injetáveis de ação prolongada (exceto a risperidona injetável a cada duas semanas) podem ser iniciados com Palmitato de paliperidona na próxima injeção programada de acordo com as recomendações posológicas descritas acima.

### **Tempo de Tratamento**

O tratamento é contínuo e deverá ser mantido mesmo em caso de remissão sintomática, com o objetivo de evitar novos episódios e assegurar controle dos sintomas.

### **Critérios de interrupção:**

- Julgamento clínico, em acordo com o paciente
- Falta de eficácia
- Sinais ou sintomas de síndrome neuroléptica maligna (hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e níveis elevados de creatinofosfoquinase sérica, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda
- Sinais e sintomas de discinesia tardia
- Reações de hipersensibilidade
- Queda clinicamente significativa de leucócitos na ausência de outros fatores causadores
- Outros efeitos colaterais em que o julgamento clínico considerar que superam os benefícios esperados

### **Benefícios Esperados**

Os benefícios esperados são:

- Diminuição dos sintomas positivos (alucinações, delírios, agitação psicomotora);
- Melhora (ou não piora) dos sintomas negativos (embotamento afetivo, prejuízo psicomotor, discurso empobrecido);
- Maior organização conceitual;
- Melhora do funcionamento global.

### **Monitorização**

- Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo a suspensão injetável de palmitato de paliperidona, deve ser monitorado para os sintomas de hiperglicemia, diabetes mellitus e ganho de peso.
- Casos de tromboembolismo venoso (TEV) foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV

devem ser identificados antes e durante o tratamento com suspensão injetável de palmitato de paliperidona e medidas preventivas devem ser tomadas.

- Como ocorre com outros antipsicóticos, a suspensão injetável de palmitato de paliperidona deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão.
- Pacientes idosos com psicose decorrente de demência, tratados com drogas antipsicóticas têm risco aumentado de morte. A suspensão injetável de palmitato de paliperidona não está aprovada para uso em pacientes com psicose decorrente de demência.
- Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo suspensão injetável de palmitato de paliperidona. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização. Pacientes com histórico de baixa contagem de células brancas do sangue (CBS) clinicamente significativa ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar a descontinuação de suspensão injetável de palmitato de paliperidona ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa nas CBS na ausência de outros fatores causadores. Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1 X 10<sup>9</sup>/L) devem descontinuar o uso da suspensão injetável de palmitato de paliperidona e ter suas contagens de células brancas (CBS) acompanhadas até sua recuperação.
- Para pacientes com comprometimento renal leve, recomenda-se que a iniciação da suspensão injetável de palmitato de paliperidona seja com a dose de 100 mg no dia 1 do tratamento e 75 mg uma semana depois, ambas administradas no músculo deltoide. Depois, serão administradas injeções mensais de 50 mg no músculo deltoide ou no músculo glúteo. Não se recomenda o uso de suspensão injetável de palmitato de paliperidona em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave.

#### **Acompanhamento e administração**

O tratamento da esquizofrenia é crônico e não tem tempo determinado. O período de reavaliação é individualmente indicado, ocasião em que o médico avaliará a efetividade e a segurança do tratamento.

As injeções devem ser administradas mensalmente por um profissional de saúde, nas dependências dos serviços de saúde credenciados para tal.

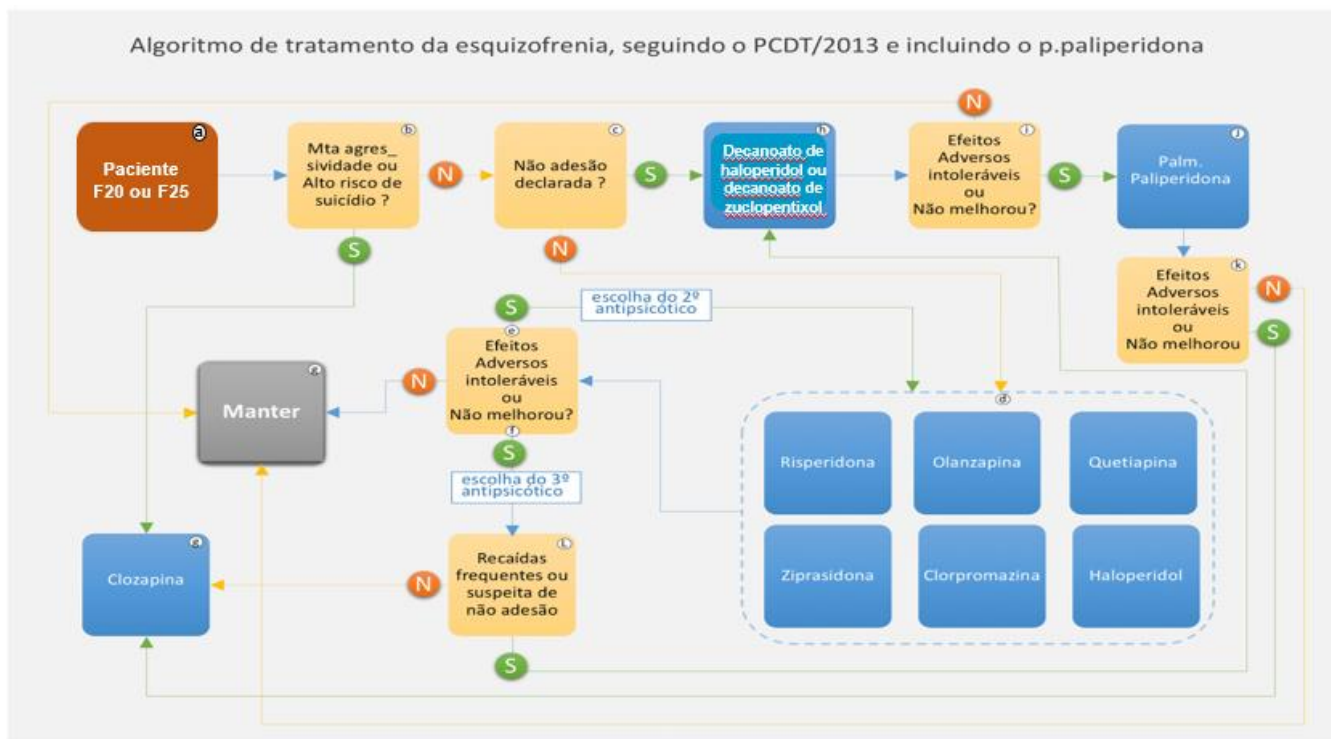
#### **Regulação e Controle pelo Gestor**

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

Ao que se refere ao uso do palmitato de paliperidona, devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento. Devem também ser observadas as condições de boa adesão e acompanhamento contínuo apresentado pelo paciente e seu familiar (ou responsável legal).

## Fluxograma

A figura abaixo é a representação gráfica do fluxo de trabalho proposto:



**Figura 6.** Fluxo de trabalho proposto.

- (a) Paciente com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo
- (b) Pacientes com sintomas de muita agressividade ou de alto risco de suicídio têm indicação para o uso de Clozapina (IPAP Schizophrenia Algorithm)
- (c) O decanoato de haloperidol (já contemplado no PCDT de 2013) ou decanoato de zuclopentixol (injetável IM) poderão ser a primeira e segunda alternativa de escolha para os pacientes que se negam ao uso da medicação via oral
- (d) A escolha de algum dos antipsicóticos via oral, oferecidos no PCDT de esquizofrenia de 2013 ocorrerá conforme juízo clínico
- (e) Em caso de falha, por falta de eficácia ou por intolerância a efeitos colaterais, deverá haver a escolha de um segundo medicamento disponível (PCDT de esquizofrenia de 2013)
- (f) Em caso de falha, por falta de eficácia ou por intolerância a efeitos colaterais, do segundo antipsicótico oral escolhido, pode-se considerar: (1) a possibilidade de tratar-se de um paciente refratário, havendo assim a indicação do uso de Clozapina ; (2) a possibilidade do

paciente não fazer um uso minimamente correto do antipsicótico via oral, indicando-se assim o decanoato de haloperidol ou decanoato de zuclopentixol;

- (i) O palmitato de paliperidona (IM) poderá ser utilizado nos pacientes em que o decanoato de haloperidol e/ou decanoato de zuclopentixol se mostrou ineficaz ou não foi tolerado devido a efeitos colaterais
- (k) A Clozapina poderá ser utilizado nos pacientes em que o palmitato de paliperidona se mostrou ineficaz ou não foi tolerado devido a efeitos colaterais
- (g) Constatada a eficácia e tolerabilidade de qualquer medicamento disponível no protocolo, o mesmo deverá ser mantido por tempo indeterminado (PCDT 2013)

### Referências Bibliográficas

10ª Classificação Internacional de Doenças e Agravos à Saúde (CID10). Disponível em [http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/f20\\_f29.htm](http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/f20_f29.htm)

Almond S et al. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psych* 2004;184:346–351.

Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmayer JP, Mao L, Rodriguez SC, et al. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *The Journal of clinical psychiatry*. 76(5):554-61, 2015.

American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596–601.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edition. 2004. Available at: [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf).

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

Arato M et al. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:207–215.

Ascher-Svanum H et al. A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1114–1123.

Awad AG & Voruganti LNP. The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics* 2008;26:149–162.

Birchwood M et al. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 1998;172 (suppl 33):53–59.

Bottlender R, Strauß A, Möller H. Social disability in schizophrenic, schizoaffective and affective disorders 15 years after first admission. *Schizophr Res* 2010; 116: 9-15

Buchanan A. A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia. *Psychol Med*.1992;22:787–797.

Buckley PF, et al. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35 383-402.

Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott J, McGrath J, Whiteford HA. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull* ;44(6):1195-1203, 2018.

Chong HY, Teoh SL, Wu DB, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 357-73.

Chwastiak LA, et al. Interrelationships of psychiatric symptom severity, medical comorbidity, and functioning in schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006;57:1102– 1109.

Citrome L. Paliperidone palmitate – review of the efficacy, safety and cost of a new second generation depot antipsychotic medication. *Int J Clin Pract*. 2010;64:216-39.

Cornblatt BA, et al. Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2007;33:688–702.

Correll CU et al. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second- generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414–425.

Cutler W & Everett. Thinking outside the pillbox — medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010;362:1553–1555.

Daltio CS, Mari JJ, Ferraz MB. Direct medical costs associated with schizophrenia relapses in health care services in the city of Sao Paulo. *Revista de saude publica*, 45(1):14-23, 2011.

de Arce et al. Descriptive analyses of the aripiprazole arm in the risperidone long-acting injectable versus quetiapine relapse prevention trial (constaTRE). Poster presented at EPA, January 24–28 2009, Lisbon, Portugal.

Del Vecchio V, Luciano M, Sampogna G, et al. The role of relatives in pathways to care of patients with a first episode of psychosis. *Int J Soc Psychiatry* 2015; 61: 631-17

Dellva MA et al. Standard olanzapine versus placebo and ineffective-dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1997;48:1571–1577.

Dolder CR et al. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry* 2002;159:103–108.

Eerdekens M et al. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;70:91–100.

Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry*.13:50, 2013.

Falkai P et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132–191.

Falkai P et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:5–40.

Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006, 7:5–40.

Fleischhacker WW et al. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;382:11–15.

Foldemo A et al. Quality of life and burden in parents of outpatients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:133–138.

Fu DJ, Turkoz I, Simonson RB, et al. Paliperidone palmitate once-monthly reduces risk of relapse of psychotic, depressive, and manic symptoms and maintains functioning in a double blind, randomized study of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015 Mar;76(3):253-62.

Fu DJ, Turkoz I, Walling D, Lindenmayer JP, Schooler NR, Alphs L. Paliperidone palmitate once-monthly maintains improvement in functioning domains of the Personal and Social Performance scale compared with placebo in subjects with schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 192: 185–193, 2018.

Gaebel W et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable versus quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2367–2377.

Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O, Tran N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 50(5):410-72, 2016.

Gerlach J. The continuing problem of extrapyramidal symptoms: Strategies for avoidance and effective treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 23):20–24.

Gilmer TP et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:692–699.

Glazer VM. Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 4):15–20.

Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259. PMID: 28919117

Gopal S, et al. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2011 May;25(5):685-97.

Gopal S, et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:377–387.

Gründer G, Heinze M, Cordes J, Mühlbauer B, Juckel G, Schulz C, Rütger E, Timm J. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry*; 3(8):717-729, 2016.

Haddad PM & Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291–2314.

Hafner H & an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42:139-151.

Hafner H et al. The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry Suppl* 1994;23:29–38.

Hargarter L, Cherubin P, Bergmans P, Keim S, Rancans E, Bez Y, et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 3;58:1-7, 2015.

Harrow M et al. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 2005;31:723–734.

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ & WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2013) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14:1, 2-44, 2013.



Heres S et al. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:275–282.

Herings RMC & JA Erkens. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:423–424.

Hough D, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time- to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- controlled study. *Schizophr Res*. 2010;116:107-17.

Howard L et al. Social networks and functional status in patients with psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:376–385.

Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;28:111–125.

Jaeger M & Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatr Res* 2010;175:58– 62.

Jeste DV. Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 4):27–32.

Kane JM. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67(suppl 5):9–14.

Kane. Closing the Gap to Adherence in Schizophrenia: 2007. Available at: [www.CMEdiscovery.com/7142](http://www.CMEdiscovery.com/7142).

Keefe RSE. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*. 2008;7:22–28.

Keith SJ & Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1308– 1315.

Keith SJ et al. Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:997–1005.

Keith SJ, Kane, JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry*, 64 (11):1308-15, 2003.

Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Leucht S, Olfson M, Kane JM, Correll CU. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. *Schizophr Bull*. Apr 6;44(3):603-619, 2018.

Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 74(10):957–65, 2013.

Kiusiang Tay-Teo LP, Bárbara Biselli Violin, Tiago Dias, Lilian Pititto, Francisco Guarniero. The cost of relapse in the treatment of schizophrenia in Brazil. *J Bras Econ Saúde*.;6(2):4, 2014.

Knapp M et al. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry* 2004;184:509– 516.

Knapp M et al. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30:279–293.

Knapp M. Costs of schizophrenia. *Psychiatry* 2005;4:33–35.

Lafeuille M-H, Dean J, Carter V, Duh MS, Fastenau J, Dirani R, et al. Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia. *Curr Med Res Opin*.;30(8):1643–55, 2014.

Lehman AF et al. Chronic mental patients: the quality of life issue. *Am J Psychiatry* 1982;139:1271–1276.

- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004, 161(Suppl 2):1–56.
- Leitao RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of Sao Paulo. *Revista de saude publica.* 40(2):304-9, 2006
- Leucht S et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209–1222.
- Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 317-33
- Lieberman JA et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209–1223.
- Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 11):68–71.
- Lindstrom E et al. Costs of schizophrenia during 5 years. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116(suppl 435):33–40.
- Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 4):56– 62.
- Mangalore R & Knapp M. Costs of schizophrenia in England. *J Ment Health Policy Econ* 2007;109:23–41.
- Masand PS et al. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Prim Care Comp J Clin Psychiatry* 2009;11:147–154.
- Masand SP, Roca M, Turner MS, Kane JM. Partial Adherence to Antipsychotic Medication Impacts the Course of Illness in Patients With Schizophrenia: A Review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 11(4): 147–154, 2009.
- McEvoy JP et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1050–1060.
- McGorry P, Alvarez-Jimenez M, Killackey E. Antipsychotic medication during the critical period following remission from first-episode psychosis: less is more. *JAMA Psychiatry.* 70(9):898-900, 2013.
- Mesones-Peral JE , et al. Hospitalizations and economic analysis in psychotic patients with paliperidone palmitate long-acting injection. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 10(1):33-37, 2017.
- Millan MJ et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature reviews Drug discovery.* 2016 Jul;15(7):485-515
- Molina JD, Jiménez-González AB, López-Muñoz F, Cañas F. Evolution of the concept of treatment-resistant schizophrenia: toward a reformulation for lack of an adequate response. *J Exp Clin Med* 2012;4:98–102
- Montejo A, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Frontiers in neuroendocrinology.* 45:25-34, 2017.
- Nasrallah H. For first-episode psychosis, psychiatrists should behave like cardiologists. *Current Psychiatry.* 16(8):4-7, 2017.

Nasrallah H. Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: Relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality. *Schizophrenia Research* 197: 69–70, 2018)

National Clinical Practice Guidelines Number 82. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). National Collaborating Centre for Mental Health. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponível em: <http://www.dualdiagnosis.co.uk/uploads/documents/originals/Schizophrenia%20%20Core%20Interventions%20NICE%20Guidance.pdf>

National Institute for Clinical Excellence: Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline [CG178], 2014.

Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19(suppl 1):1–93.

Novick D et al. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatr Res* 2010;176:109–113.

Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry*. 23;12(1):32, 2013.

Oud MJ & Meyboom-de Jong B. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Fam Pract*. 2009;10:32.

Pandina, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J C lin Psychopharmacol*. 2010;30:235-44.

Peuskens J et al. Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24-month results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries. *Curr Med Res Opin* 2010;26:501–509.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esquizofrenia. Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esquizofrenia. Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>

Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*, 62(9):604-616, 2017.

Robinson D et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241–247.

Rodríguez ROT, Palmeira L, Ramos JZ. Hospitalization Rate in Individuals with Schizophrenia Treated with Long Acting Injectable Atypical Antipsychotics in Latin America – the REALAI Study. 30th ECNP Congress of Applied and Translational Neuroscience, 2-5 September, Paris, France, 2017.

Rossenu S, Cleton et al. Pharmacokinetic profile after multiple deltoid or gluteal intramuscular injections of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *Clin Pharmacol Drug Dev*.;4(4):270-8, 2015.

Schene AH et al. Family caregiving in schizophrenia: domains and distress. *Schizophr Bull* 1998;24:609–618.

Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P, Keim S, Llorca PM, Cosar B, et al. Paliperidone palmitate in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with risperidone long-acting therapy or frequently used conventional depot antipsychotics. *Journal of psychopharmacology* ;29(8):910-22, 2015a.

Schreiner A, Adamssoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznanov NG, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophrenia research* ;169(1-3):393-9, 2015b.

Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P, Keim S, Rancans E, Bez Y, et al. A prospective flexible-dose study of paliperidone palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents. *Clinical therapeutics*. 1;36(10):1372-88 e1, 2014.

Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, Stubbs B, Monaco F, Vieta E, Seeman MV, Correll CU, Carvalho AF. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag*. Jun 29;13:757-777, 2017

Sun SX et al. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic non-adherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2305–2312.

Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enksson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, Tiihonen J. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. Dec 20. pii: S0920-9964(17)30762-4, 2018.

Tandon R & Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:9–26.

Tandon R, et al. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009;110:1–23.

Taylor M, et al. Towards consensus in the long-term management of relapse prevention in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20:175–181.

The International Psychopharmacology Algorithm Project - IPAP Schizophrenia Algorithm Node Notes. [http://www.ipap.org/pdf/schiz/IPAP\\_Schiz\\_nodenotes.pdf](http://www.ipap.org/pdf/schiz/IPAP_Schiz_nodenotes.pdf)

Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. Jul 1;74(7):686-693, 2017

US Department of Health and Human Services. Chapter 4. Adults and Mental Health. In: *Mental Health: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health, 1999.

Valenstein M et al. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1542–1550.

Velligan DI et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009;70(suppl 4):1–46.

Webb C et al. Burden and well-being of caregivers for the severely mentally ill: the role of coping style and social support. *Schizophr Res* 1998;34:169– 180.

Weiden & Zygmunt. Medication non-compliance in schizophrenia: Part I. Assessment. *J Prac Psych Behav Health* 1997;106–110.

Weiden PJ et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:886–891.

World Health Organization. *Mental health: facing the challenges, building solutions: report from the WHO European Ministerial Conference*; 2005.

Wu EQ et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1122–1129.

Yamamoto N & Inada T. *Dystonia Secondary to Use of Antipsychotic Agents*. *Dystonia - The Many Facets*, Raymond L. Rosales, IntechOpen, DOI: 10.5772/27559. Available from: <https://www.intechopen.com/books/dystonia-the-many-facets/dystonia-secondary-to-use-of-antipsychotic-agents>