# Manual de psicoeducação para profissionais de saúde mental que tratam pessoas com esquizofrenia

Dr. Leonardo Palmeira
CRM-RJ 667.129.

Página em branco

# Manual de psicoeducação para profissionais de saúde mental que tratam pessoas com esquizofrenia

Dr. Leonardo Palmeira
CRM-RJ 667.129.
Membro do Programa Entrelaços do Setor de Terapia de Família do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ);
Autor do livro *Entendendo a Esquizofrenia – Como a família pode ajudar no tratamento?*,
Editor do Portal *Entendendo a Esquizofrenia*.

São Paulo
2018

planmark

Cópia em pdfpreparada por Antonio Nunes Jr com autorização verbal do Dr. Leonardo Palmeira em 22/09/18.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Palmeira, Leonardo
Manual de psicoeducação para profissionais de saúde mental que tratam pessoas com esquizofrenia / Leonardo Palmeira. -- São Paulo : Planmark, 2018.

Bibliografia.
ISBN: 978-85-9525-010-9

1. Cuidadores 2. Esquizofrenia 3. Esquizofrenia - Diagnóstico 4. Esquizofrenia - Pacientes - Relações com a família 5. Esquizofrenia - Tratamento 6. Profissionais da saúde I. Título.

CDD-616.8982
17-08941 NLM-WM 202

Índices para catálogo sistemático:

1. Esquizofrenia : Medicina 616.8982

**Manual de psicoeducação para profissionais de saúde mental que tratam pessoas com esquizofrenia**

© 2018 Planmark Editora Ltda.
Todos os direitos reservados.
www.editoraplanmark.com.br
O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es)e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora Ltda. OS 6325

Diretora executiva - Publisher: Marielza Ribeiro
Diretor de arte e produção: Carlos Alberto Martins
Diretora editorial: Karina Ribeiro
Gerente de novos negócios: Fábio Leal
Gerente comercial: Cassia Candini
Gerente científico: Fahyme Costa
Administrativo e RH: Kelly Secco
Financeiro: Tânia Amaral
Produção gráfica: Dario Monteiro
Produção: Vanessa Albuquerque, Lucas da Silva, Larissa Vieira
Revisão: Antonio Palma Filho
Jurídico: Leilane Lourenço - OAB/SP 183.136

# Índice

Introdução ..... 7

Módulo I – Um novo paradigma para a esquizofrenia ..... 8
O mito da esquizofrenia como doença que caminha inexoravelmente para deterioração ..... 8
Recuperação pessoal ..... 9

Módulo II – Os sintomas da esquizofrenia ..... 12
Psicopatologia e domínios sintomáticos ..... 12
Sintomas positivos ..... 13
Sintomas negativos ..... 14
Sintomas cognitivos ..... 15

Módulo III – Mudando o prognóstico e a evolução da esquizofrenia ..... 16
Possíveis evoluções da esquizofrenia ..... 16
Tempo de duração da psicose não tratada (DUP) e intervenção precoce ..... 17
Adesão ao medicamento ..... 19
Reconhecer e tratar pacientes refratários ..... 21
Não negligenciar as necessidades da família ..... 23

Módulo IV - Neurobiologia da esquizofrenia ..... 25
Interação gene-ambiente ..... 25
Endofenótipo e conceito de neurodesenvolvimento ..... 27
Modelo de vulnerabilidade-estresse ..... 28
Distúrbios neuroquímicos na esquizofrenia ..... 30

Módulo V - Tratamento farmacológico ..... 31
Antipsicóticos típicos ..... 31
Antipsicóticos atípicos ..... 31
Antipsicóticos de longa ação ..... 32

Módulo VI - Tratamentos psicossociais ..... 38
Intervenções sobre o cuidador e a família ..... 40
Intervenções providas por pares (*peer-support*) ..... 42
Tratamento comunitário assertivo ..... 42
Intervenções para melhorar a adesão ..... 43
Arteterapia ..... 43
Terapia cognitivo-comportamental ..... 43
Terapia de remediação cognitiva ..... 44
Treinamento de habilidades sociais ..... 44
Reabilitação vocacional ..... 45
Intervenções sobre o estilo de vida ..... 45
Combate ao estigma ..... 45

Módulo VII - Situações especiais ..... 47
Abuso de substâncias ..... 47
Suicídio ..... 47
Conclusão ..... 48
Referências ..... 49

# Apresentação

O Programa Entrelaços reúne famílias que convivem com membros com transtorno mental severo, como a esquizofrenia, num programa de psicoeducação desenvolvido por profissionais do Setor de Terapia de Família do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), desde 2011.

Familiares e pacientes participam de seminários informativos sobre a esquizofrenia e, posteriormente, de encontros em grupo onde compartilham vivências e buscam conjuntamente as soluções para os problemas do cotidiano, desenvolvendo uma *expertise* para lidar com as dificuldades da doença, aperfeiçoando sua resiliência e adquirindo maior empoderamento para seguirem suas vidas.

O Programa Entrelaços vem formando, ao final de cada ciclo de trabalho, grupos comunitários de apoio par a par, liderados por familiares e pacientes que frequentaram o programa, com o objetivo de acolher novas famílias.

Os grupos comunitários compartilham dos mesmos ideais, como um olhar mais otimista e esperançoso sobre o adoecimento mental e a recuperação, a importância da informação, a busca conjunta pela solução dos problemas e o desenvolvimento de habilidades de enfrentamento e comunicação, e cumprem também o papel de ampliar a rede de suporte social dessas famílias para além dos serviços tradicionais de assistência psiquiátrica.

Grupos formados pelo Programa Entrelaços:

Grupo Abra a Sua Mente (Tijuca, Rio de Janeiro);
Grupo Mentes em Ação (Centro, Rio de Janeiro);
Grupo É Possível! (Catete, Rio de Janeiro);
Grupo Construindo Horizontes (Botafogo, Rio de Janeiro);
Grupo Trilhando Caminhos (grupo volante de convivência, Rio de Janeiro).

Equipe de profissionais do Programa Entrelaços:

Alexandre Lins Keusen;
Olga Leão;
Elias Carim Neto;
Leonardo Palmeira;
Silvana Barreto.

# Introdução

A esquizofrenia afeta cerca de 1% da população; no Brasil, estima-se que sejam 2 milhões de pessoas. Ela acomete homens e mulheres jovens, principalmente entre 15 e 35 anos, a maioria tem a doença por muitos anos ou décadas. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é a 11ª causa de incapacitação (*years lost due to disability – YLD*) no mundo entre todas as doenças.[1,2]

Apesar de sua relevância na saúde pública, no Brasil 73% das pessoas com esquizofrenia não recebem tratamento. Dois terços que se tratam o fazem no SUS. A esquizofrenia é a doença mental mais estigmatizada e mais incompreendida da psiquiatria. Existe uma grande falta de informação entre aqueles que dela padecem e seus familiares, mas também dos profissionais de saúde.[3-7]

Este cenário só poderá ser mudado com a união das forças de todos os envolvidos diretamente com a doença: pacientes, familiares e profissionais de saúde mental. O ponto de partida deve ser uma informação sobre a doença que seja uníssona entre todos, capaz de cooptar os diferentes agentes desse processo. Compartilhando uma mesma visão, esforços no sentido de levar a cada paciente e sua família tratamentos baseados nas melhores evidências científicas são as melhores armas para alcançarmos melhores desfechos na esquizofrenia.

Muitas pessoas esperam um tratamento revolucionário, não acreditando que os tratamentos dos quais hoje dispomos possam mudar o prognóstico da doença. Um problema que reforça esse sentimento é que a maioria dos pacientes não tem acesso a todos os tratamentos no tempo em que deveria para se beneficiar deles ou não tem um projeto terapêutico personalizado diante de suas necessidades e possibilidades individuais.

Outro ponto central é o pessimismo que ronda a doença, influenciado pelo estigma, mas também por casos de má evolução que permeiam os serviços, muitos deles por razões que precisamos combater: demora em iniciar o tratamento, baixa adesão, famílias sobrecarregadas e que não recebem o apoio adequado dos serviços e baixo reconhecimento e tratamento dos casos refratários.

O objetivo principal deste manual é trazer as informações atuais e baseadas em evidências, esperando que profissionais de saúde mais bem informados possam influenciar positivamente seus serviços. Outro objetivo do manual é apresentar um olhar mais otimista sobre a esquizofrenia, que traga mais esperança para os profissionais de saúde, possibilitando que eles passem adiante a mensagem para seus pacientes e para as famílias, motivando-os para o tratamento e para a recuperação.

Esse olhar representa uma mudança de paradigma histórica, que vem ocorrendo nas últimas décadas, reorientando políticas de saúde mental de diversos países, serviços de assistência, tratamentos, iniciativas comunitárias e influenciando a própria ciência.[8,9]

O conceito de recuperação pessoal (*personal recovery*) surgiu do movimento de pacientes e familiares por uma saúde mental mais representativa e positiva, centrada no indivíduo e na sua força de superação. Ele é indissociável da esperança e de uma visão otimista sobre a doença, passando a mensagem de que todos podem se recuperar da esquizofrenia. Esse movimento possibilitou o desenvolvimento de novas tecnologias de tratamento, como o suporte por pares e o suporte ao emprego.[10]

Este manual é dividido em módulos, para que possa nortear programas de psicoeducação. No início de cada módulo, listamos os objetivos psicoeducacionais para os familiares e pacientes. Recomendamos que os módulos sejam abordados nesta ordem nos seminários informativos, pois é fundamental que o familiar e o paciente se familiarizem com o conceito de recuperação pessoal e com esse olhar mais otimista e esperançoso, que deve ser o fio condutor dos encontros com as famílias. Como se plantássemos uma semente e a regássemos a cada novo encontro, na esperança de que o olhar e a postura de cada um se modifiquem e, ao final, uma visão mais positiva e uma atitude mais proativa prevaleçam.

Módulo I

# Um novo paradigma para a esquizofrenia

**Objetivos**

1. Desmistificar a esquizofrenia como doença que evolui inevitavelmente para deterioração;
2. Explicar o novo paradigma da recuperação;
3. Transmitir os conceitos de esperança, autoria pessoal, bem-estar, decisão compartilhada e empoderamento;
4. Discutir os fatores que podem estimular ou inibir a recuperação pessoal no âmbito pessoal, familiar, dos serviços de saúde mental e da comunidade;
5. Podem ser necessários de 1 a 2 encontros para abordar esses temas.

## O mito da esquizofrenia como doença que caminha inexoravelmente para deterioração

A visão prevalente de que a esquizofrenia é uma doença crônica e que evolui para deterioração, com uma pobre evolução ao longo da vida, permeia tanto o ambiente clínico-assistencial como a sociedade. Essa ideia tem origem no trabalho de Emil Kraepelin, que investigou sistematicamente o curso da psicose em pacientes jovens institucionalizados por longos anos na Alemanha, durante o final do século XIX, e reuniu um número de síndromes clínicas numa única entidade nosológica, a "demência precoce". Devido a essa reorganização, que priorizou o curso evolutivo, esses transtornos passaram a compartilhar entre si uma evolução negativa. O tratamento asilar na época representou um viés de seleção (favorável à ideia da deterioração), por reunir pacientes mais graves e em condições mais debilitadas, sugerindo que a descrição de Kraepelin possa não refletir todo o espectro de variedade de evolução.[11]

Apesar do surgimento dos antipsicóticos, a partir dos anos 1950, e da esquizofrenia tornar-se um transtorno que não requeria mais hospitalizações prolongadas, as amostras clínicas de pacientes tratados nos serviços de saúde mental continuaram sofrendo do mesmo viés de seleção. O princípio desse viés, conhecido como viés de Berkson ou "ilusão do clínico", é que pacientes com psicose de boa evolução tendem a deixar os serviços de saúde por não mais necessitarem do cuidado especializado, resultando numa concentração de morbidade. Os pacientes que continuam nos serviços são aqueles que apresentam formas mais graves e que os clínicos consideram como representativos do curso natural.[12]

Os critérios diagnósticos, como a CID-10 e o DSM-5, acabaram reforçando esse viés à medida que mantiveram critérios evolutivos para o diagnóstico (p. ex.: a exigência de seis meses de evolução). O resultado disso é um construto tautológico: pessoas com psicose de evolução crônica e deteriorante têm esquizofrenia ou a esquizofrenia é uma psicose que cursa com uma evolução crônica e deteriorante. Pacientes

com uma psicose de boa evolução são então impelidos a serem reclassificados com um diagnóstico de psicose não esquizofrênica. Isso contribui para perpetuar a ilusão de que a esquizofrenia é um transtorno invariavelmente crônico e deteriorante.[12]

Outro obstáculo que contribui para a "ilusão do clínico" são estudos de *follow-up* da esquizofrenia, que sofrem de vários problemas metodológicos e possuem resultados contraditórios. O primeiro deles é que são poucos os pacientes incluídos neste tipo de estudo que não tenham utilizado antipsicóticos. Da mesma forma, intervenções psicossociais, culturais e religiosas também podem representar um viés e não são consideradas. Os critérios clínicos utilizados (sistemas diagnósticos com critérios mais amplos ou mais restritos) também são cruciais na seleção dos pacientes, com critérios mais restritos selecionando pacientes mais graves. A evolução da esquizofrenia é, portanto, um construto multidimensional que requer melhor definição de domínios clínicos (sintomas e tratamento) e sociais (p. ex.: condições de moradia, relacionamento familiar e social e emprego) e isso dificulta a metodologia dos estudos de longo prazo.

Um trabalho de revisão com 320 estudos de *follow-up* entre 1985 e 1992 mostrou que a evolução era significativamente melhor para os pacientes diagnosticados com base em sistemas mais amplos ou por critérios indefinidos (46,5% e 40,2% estavam recuperados, respectivamente) se comparados com os critérios mais restritos de psicose (27,3% recuperados). Outros estudos de longo prazo por 20 a 40 anos encontraram taxas de recuperação entre 46% e 68%.[13-15]

Muitas pessoas com esquizofrenia e suas famílias que experimentaram longas internações, uma vez livres dos hospitais passaram por períodos de alívio sintomático e melhora funcional com o tratamento, a ponto de se recuperarem, passando a desafiar a "ilusão do clínico". Sua organização em associações de familiares, compartilhando os mesmos interesses e pontos de vista, fez surgir a partir dos anos 1980-90 um movimento liderado por eles que levou a uma abordagem mais positiva da esquizofrenia: a recuperação pessoal (*personal recovery*). O campo da psiquiatria e da saúde mental não parece ainda totalmente preparado para aceitar essa visão mais otimista sobre as pessoas que sofrem de esquizofrenia.[16]

## Recuperação pessoal

A definição de recuperação de uma doença mental está longe de um consenso. Profissionais de saúde mental e pesquisadores tendem a enfatizar critérios objetivos e mensuráveis, como melhora psicopatológica, retorno ao trabalho/estudo e vida independente. Pacientes focam mais em critérios subjetivos, como sua experiência de adoecer, como superaram as dificuldades trazidas pela doença, perseguiram seus objetivos, retomaram o controle sobre suas vidas e alcançaram o bem-estar, apesar dos sintomas. As dimensões do conceito de recuperação derivam de:[17]

- Vantagens para aqueles que estão apresentando suas definições
- Critérios objetivos *vs.* subjetivos identificados por profissionais e pacientes
- Foco na evolução clínica e funcional *vs.* na experiência pessoal e valores

A diferença é que a recuperação pessoal é concebida como um processo em que a pessoa "vai se recuperando" (*in recovery*), enquanto na recuperação clínica ou funcional a pessoa alcançou os critérios operacionais para ser considerada "recuperada" (*recovery from*).[16]

A recuperação clínica ou funcional não reflete a realidade da maioria dos pacientes que se tratam nos serviços de saúde mental e representa o pessimismo pós-kraepeliniano, o que é refutado por muitos pacientes e familiares. Um ingrediente considerado fundamental na recuperação pessoal do paciente é a capacidade de se ter esperança e acreditar na possibilidade de uma vida melhor no futuro e, neste sentido, o conceito de recuperação pessoal parece bem mais adequado.[16]

O processo ocorre dentro de um *continuum*, com o progresso ponto a ponto marcado por desafios, aprendizados, capacitação e desenvolvimento da resiliência. Com o tempo a pessoa pode até alcançar os critérios clínicos operacionais, mas o processo de recuperação pessoal é muito mais *meio* do que *fim*, e os critérios clínicos não são o objetivo final (Figura 1).[17,18]

Recuperação pessoal é mais um processo de transformação pessoal impulsionado pela doença mental que abre uma janela de oportunidade para a pessoa enxergar a si própria de outra forma, revendo conceitos, crenças, sentimentos, hábitos, muitos dos quais possam ter contribuído para o adoecimento. Faz parte dessa jornada ela adquirir uma *visão mais positiva* de si mesma e da sua doença, ressaltar suas qualidades pessoais em detrimento de suas fragilidades, ser mais *otimista e esperançosa* em relação ao presente e ao futuro. O trabalho é árduo no sentido de que exige *capacitação* e *engajamento* da pessoa em seu tratamento, ela passa a ser sujeito ativo e *autora* de seu próprio processo de recuperação: ela precisa *participar das decisões* sobre a ajuda e suporte que recebe, aprender a identificar e perseguir os indicadores de melhora, a manejar o estresse e zelar por seu *bem-estar* e pelos seus *relacionamentos* (compartilhar experiências), para que criem o ambiente propício para sua melhora. O resultado desse processo é maior *resiliência* para exposição a papéis e objetivos mais complexos, o que gera *empoderamento* à medida que a pessoa percebe ter condições de reassumir as rédeas da sua vida. Finalmente, a recuperação almejada envolve ações no campo social, dos relacionamentos, da atividade produtiva, da sensação de pertencimento a uma comunidade, da liberdade e da independência, sem descuidar-se da disciplina e da determinação que a condu-

Fonte: adaptada de Lieberman RP, 2008.[17]
Figura 1. A estrada da recuperação pessoal e fatores que a suportam.

ziram até o ponto em que chegou. A espiritualidade também é importante para dar forças à pessoa num momento difícil.[15-19]

Uma definição mais simples de recuperação pessoal é do SAMHSA (*Substance Abuse and Mental Health Service Administration*), órgão norte-americano para a saúde mental:[20] *"Um processo de mudança através da qual o indivíduo melhora sua saúde e bem-estar, vive uma vida autogerida e se esforça para alcançar seu pleno potencial."*

A definição mais citada de recuperação pessoal na literatura é a de Bill Anthony:[21] *"Recuperação é profundamente pessoal, um processo único de mudar suas próprias atitudes, valores, sentimentos, objetivos, habilidades e/ou papéis. É uma forma de viver uma vida com satisfação, esperança e contribuição, ainda que com limitações causadas pela doença. Recuperação envolve o desenvolvimento de um novo sentido e propósito na sua vida enquanto se cresce e amadurece para além dos efeitos catastróficos da doença mental."*

Uma meta-análise, revisando os conceitos de recuperação pessoal de 12 estudos, chegou a fatores que apoiam ou inibem a recuperação pessoal em diferentes esferas, como pessoal, familiar, do serviço de saúde mental e da sociedade como um todo (Tabela 1).[22]

**Tabela 1.** Fatores que apoiam ou inibem a recuperação pessoal[22]

| Fatores que apoiam | Esfera | Fatores que inibem |
|---|---|---|
| Otimismo e esperança<br>Determinação de ficar melhor<br>Enfrentamento através de atividades, lazer, diversão, espiritualidade, natureza, arte e música, sono, dieta e exercícios | Pessoal | Uso de álcool e substâncias psicoativas<br>Isolamento social influenciando a percepção de normalidade<br>Dificuldade para articular a experiência<br>Estresse, recaída e desemprego |
| Suporte prático e emocional<br>Facilitar a procura por ajuda e por engajamento<br>Fé na recuperação<br>Facilitar o teste de realidade<br>Fornecer empatia, compreensão e informação de apoio | Família e amigos | Altos níveis de emoção expressada<br>Ser rejeitado/excluído<br>Ser tratado como uma pessoa constantemente frágil<br>Negar-se a discutir a doença<br>Pressão para aceitar o diagnóstico<br>Fofoca e discriminação |
| Acolhedor/conciliador<br>Acessível<br>Ambiente prazeroso<br>Colaborar com empoderamento através de relacionamentos consistentes e confiáveis<br>Informações que aumentem a esperança e possibilitem escolhas saudáveis | Serviços de saúde mental | Medicamentos com muitos efeitos colaterais<br>Atraso na oferta de tratamentos efetivos<br>Visão pessimista e estigmatizada sobre a recuperação<br>Superestimar *expertise* profissional, sintomas e medicação |
| Oportunidades de inclusão social e reciprocidade<br>Acesso a alimentação, moradia e vestuário<br>Atividades significativas disponíveis na comunidade | Sociedade | Estigma afetando a busca por ajuda, a autoestima, a confiança e a inclusão social<br>Obstáculos culturais<br>Racismo, pobreza e desvantagem social |

Fonte: adaptada de O'Keeffe, et al. 2016.[22]

Módulo II

# Os sintomas da esquizofrenia

**Objetivos**

1. Explicar a heterogeneidade da esquizofrenia e os diferentes domínios psicopatológicos;
2. Conceituar os sintomas positivos com exemplos práticos e discutir como deve ser a atitude da família diante deles;
3. Conceituar os sintomas negativos, enfatizando sua natureza patológica, e discutir como deve ser a atitude da família diante deles;
4. Conceituar os sintomas cognitivos e como eles podem interferir no funcionamento do paciente, enfatizando sua natureza patológica;
5. Podem ser necessários de 1 a 2 encontros para abordar esses temas.

## Psicopatologia e domínios sintomáticos

A esquizofrenia é uma doença com uma apresentação clínica bastante heterogênea e isso fomenta uma discussão que existe desde os estudos de Kraepelin: seria a esquizofrenia uma doença única ou múltiplas doenças com manifestações em comum?

Existem dois modelos para explicar a heterogeneidade da esquizofrenia: o primeiro de que a esquizofrenia seria uma síndrome que consiste em múltiplas doenças (cada qual com sua própria fisiopatologia) que levam às manifestações em comum. O segundo propõe que a esquizofrenia compreende vários complexos de sinais e sintomas, cada qual com um processo fisiopatológico distinto.[23]

A diferença entre os dois modelos é que o primeiro acredita que diferentes processos fisiopatológicos (doenças) convergem para características centrais semelhantes (grupo das esquizofrenias), enquanto o segundo defende que processos fisiopatológicos distintos levam a domínios psicopatológicos diferentes de uma mesma doença. Na prática, o segundo modelo permitiu definir subgrupos de pacientes de acordo com cada domínio (portanto, clinicamente mais homogêneos), para isolar esse fator nos estudos e permitir melhor interpretação dos dados, bem como desenvolver modelos animais para cada domínio com o objetivo de investigar a fisiopatologia e desenvolver medicamentos para o tratamento de cada um deles.[23]

A hipótese dos três componentes ou dos três domínios psicopatológicos (positivo, negativo e cognitivo) deriva desse modelo e considera que cada domínio tem uma etiologia e fisiopatologia independente, assim como níveis próprios de manifestação em cada indivíduo.[23]

O termo positivo e negativo deriva do trabalho de Hughlings Jackson (1834-1911), neurologista britânico considerado um dos fundadores da neurologia. Para Jackson, centros cerebrais superiores na evolução das espécies inibem áreas inferiores e mais primitivas. Lesões nesses centros provocam sintomas negativos (ausência da função superior, p. ex.: paralisia) e sintomas positivos (por liberação funcional das áreas inferiores, p. ex.: espasticidade). Jackson

considerava que o SNC possuía uma organização hierárquica e que lesões corticais provocariam um efeito reverso da evolução, o que ele chamou de *teoria da dissolução*. Essa teoria foi depois confirmada pela neurociência para diferentes sistemas neurais, particularmente o lobo frontal, que possui uma organização hierárquica no seu eixo rostrocaudal.[24]

Na psiquiatria, delírios e alucinações são os principais componentes do domínio dos sintomas positivos, enquanto apatia, desinteresse e embotamento do afeto representam o grupo dos sintomas negativos.[23]

## Sintomas positivos

Delírios persecutórios são a principal característica da síndrome delirante. Com frequência associados a eles estão os delírios de autorreferência, em que o paciente acredita que as pessoas o estejam observando, rindo ou comentando sobre ele, enviando sinais, ou que rádio, TV ou jornais estejam se referindo a ele. Geralmente essas ideias envolvem forças ou personagens hostis, mal-intencionados, que o ameaçam. Também podem ocorrer outros delírios, como místicos-religiosos, de grandeza, de influência ou possessão, dentre outros.[25]

Alucinações são alterações da sensopercepção que ocorrem com frequência na esquizofrenia, sendo as auditivas as mais comuns. O paciente pode ouvir barulhos ou vozes falando com ele ou sobre ele, também provocando medo e tensão. Algumas alucinações são descritas como o próprio pensamento tornando-se audível (do alemão, *Gedankenlautwerden*) ou como vozes que falam do paciente na terceira pessoa, como se dialogassem entre si. Alucinações visuais podem ocorrer em 27% dos pacientes. Alucinações olfativas, gustativas, táteis ou cenestésicas (referentes a sensações dos órgãos internos) são menos comuns, mas também podem ocorrer.[25,26]

Delírios e alucinações são vivenciados pelo paciente com plena convicção e produzem um sentimento de passividade, ou seja, o paciente aceita essas vivências como parte da realidade e não consegue fazer um juízo capaz de relativizar ou extingui-las. Da mesma forma, a atitude do familiar de querer confrontar as experiências do paciente com fatos da realidade ou convencê-lo logicamente da sua natureza absurda provoca mais sofrimento e desgaste, distanciando-os e tornando a busca por tratamento mais difícil.[25]

Um sintoma positivo que pode interferir na comunicação e no entendimento do discurso são as alterações formais do pensamento e da linguagem. O discurso do paciente pode parecer sem objetivo, sem encadeamento lógico, vago, impreciso ou mesmo incompreensível, como uma salada de palavras. Podem ocorrer neologismos (palavras inventadas), perseveração (repetição de uma mesma palavra ou ideia), concretude e ecolalia.[25]

O psicólogo e professor da Universidade de Columbia, EUA, Xavier Amador, escreveu um livro que se tornou uma referência no assunto. Ele desenvolveu um método de comunicação com seu irmão, diagnosticado com esquizofrenia, que não aceitava a doença e o tratamento. O método LEAP é uma forma de comunicação que evita o confronto com o paciente e procura encontrar pontos em comum para uma parceria. O primeiro passo desse método é a escuta reflexiva (*listen*) do paciente, evitando reações como comentários, juízo de valor, argumentações ou discordâncias. O objetivo é não tensionar

a relação e procurar formar uma aliança com o paciente. Para isso, é necessário criar uma relação de empatia, compreendendo suas vivências e colocando-se no lugar dele. Essa mudança de atitude prepara para o próximo passo do método, empatizar (*empatize*).[27]

Quando se escuta alguém sem um juízo prévio de valor, interessado em sua história, já se está estabelecendo uma relação de empatia. A empatia do familiar deve ser também demonstrada em relação às preocupações do paciente, como frustrações (p. ex.: objetivos pessoais não alcançados, pressão para tomar remédios), medos (p. ex.: sobre o tratamento, de ser estigmatizado), desconforto (p. ex.: com os efeitos colaterais dos remédios) e desejos (p. ex.: de estudar, trabalhar, formar uma família). Quando o familiar demonstra sintonia e compreensão sobre sentimentos e pontos de vista diferentes, o paciente torna-se mais receptivo a ouvi-lo e a saber sua opinião.[27]

O terceiro passo do método LEAP é concordar (*agree*). Ele sugere que mesmo que haja pontos de discordância (e haverá!), existe uma maneira de "concordar em discordar" (*agree to disagree*), sem que isso signifique uma ruptura na comunicação e no relacionamento. Este talvez seja o passo mais difícil do método, porém, quando se conhece melhor os desejos, preocupações e demandas do paciente, quando se compartilha de objetivos em comum, fica mais fácil encontrar pontos de convergência. Xavier chama esse momento de janela de oportunidade (*window of opportunity*), quando o paciente está mais aberto a ouvir as observações e opiniões de terceiros. Ele sugere alguns cuidados, como neutralizar a experiência (não mostrar um calor emocional ou uma expectativa pessoal exagerada), discutir o problema da maneira como o paciente percebe (sem dar margens a interpretações com base em suas próprias convicções), rever vantagens e desvantagens percebidas pelo paciente e refletir sobre esses tópicos com ênfase nos possíveis benefícios percebidos por ele. Se ainda assim não for possível chegar a um consenso, Amador sugere que o familiar deva respeitosamente sugerir que se possa discordar, sem que isso gere um afastamento.[27]

Finalmente, o último passo do método é serem parceiros (*partner*). Antes de tudo é manter um canal aberto com o paciente, fazê-lo compreender que pode contar com alguém num momento de estresse. A aplicação do método ajuda a melhorar o relacionamento, a reduzir o estresse e a solucionar melhor os problemas do dia a dia. Ele pode ser utilizado também por outras pessoas do convívio do paciente, inclusive profissionais de saúde.[27]

## Sintomas negativos

Sintomas negativos incluem esmaecimento/embotamento afetivo, alogia, apatia e perda da vontade e anedonia. Pacientes exibem com frequência um esmaecimento ou um embotamento das respostas afetivas que as pessoas normalmente demonstram como sinal de envolvimento emocional. Isso pode ser evidenciado no exame do paciente na presença de baixa ou nenhuma mudança na expressão facial, poucos movimentos espontâneos, gestos expressivos, contato visual ou falta de inflexão da voz durante o discurso. O afeto pode ser também impróprio e inadequado para o ambiente social ou simplesmente haver uma ausência de resposta afetiva.[28]

Alogia pode ser revelada pela pobreza do conteúdo de discurso, aumento do tempo de

latência da resposta e pouca fala. Pacientes podem se tornar apáticos a ponto de interagirem pouco, descuidarem da higiene e da aparência, perderem a energia física e abandonarem suas atividades. Muitas vezes os pacientes têm consciência de suas dificuldades e ressentem-se da falta de interesse e de poucos ou nenhum relacionamento social ou afetivo.[29]

Há evidências de que um ambiente estressante, seja por excesso de crítica e hostilidade ou por superestimulação, pode agravar os sintomas negativos, aumentando o retraimento emocional e social do paciente. Isso pode ser visto como uma tentativa do paciente de baixar as demandas que se encontram além de sua capacidade de enfrentamento.[30]

## Sintomas cognitivos

Assim como na apresentação clínica da esquizofrenia, sintomas cognitivos podem estar presentes em graus variáveis, tanto na quantidade como na qualidade dos prejuízos cognitivos. Um estudo de Kremen e cols. (2004), procurando identificar perfis neuropsicológicos distintos na esquizofrenia, identificou três perfis principais: predomínio de disfunção executiva e de abstração (46%), predomínio de disfunção de memória verbal (8%) e difuso (14%); 23% dos pacientes examinados tinham desempenho cognitivo dentro da normalidade.[31]

Os achados neuropsicológicos podem ser encontrados em pacientes antes do primeiro episódio e, inclusive, em alguns familiares não doentes, sugerindo que eles sejam datados das fases de desenvolvimento do SNC, influenciados por genes de suscetibilidade que possam estar presentes também em outros familiares e antecedem os sintomas clínicos mais típicos. Embora admita-se hoje que os perfis cognitivos possam ser estáveis ao longo do tempo, há evidências de que pode haver progressão de déficits nos primeiros anos de doença e na falta de tratamento.[32,33]

Entre os sintomas cognitivos mais comuns estão déficit de atenção/concentração, redução da velocidade de processamento, *déficit* de memória verbal e aprendizado e disfunção executiva, como alteração da memória de trabalho, da flexibilidade mental e da inibição de estímulos irrelevantes no raciocínio.[32]

Sintomas cognitivos também foram associados a sintomas negativos, funcionamento social e ocupacional, solução de problemas e aquisição de habilidades sociais, encontrando correlações com memória verbal, função executiva e atenção, revelando que deficiências nessas funções podem agravar sintomas negativos e funcionais da esquizofrenia.[34]

Módulo III

# Mudando o prognóstico e a evolução da esquizofrenia

**Objetivos**

1. Apresentar as possíveis evoluções da esquizofrenia e como podem ser influenciadas pelo tratamento;
2. Explicar a importância da intervenção precoce e da prevenção de recaídas para um melhor prognóstico da esquizofrenia;
3. Explicar a importância da adesão ao tratamento medicamentoso;
4. Explicar a importância do reconhecimento da esquizofrenia refratária para um melhor prognóstico dos pacientes mais graves;
5. Explicar o conceito de emoção expressada e a sobrecarga na família como alvos terapêuticos fundamentais para um melhor prognóstico e evolução da esquizofrenia;
6. Podem ser necessários de 1 a 2 encontros para abordar esses temas.

## Possíveis evoluções da esquizofrenia

A evolução da esquizofrenia é bastante heterogênea e pode variar numa margem ampla entre a completa recuperação e a cronicidade, com prejuízos graves e contínuos da psicopatologia, cognição e funcionamento social. Entre esses extremos, um número considerável de pacientes pode apresentar múltiplos episódios psicóticos interpostos por diferentes níveis de remissão e funcionalidade.

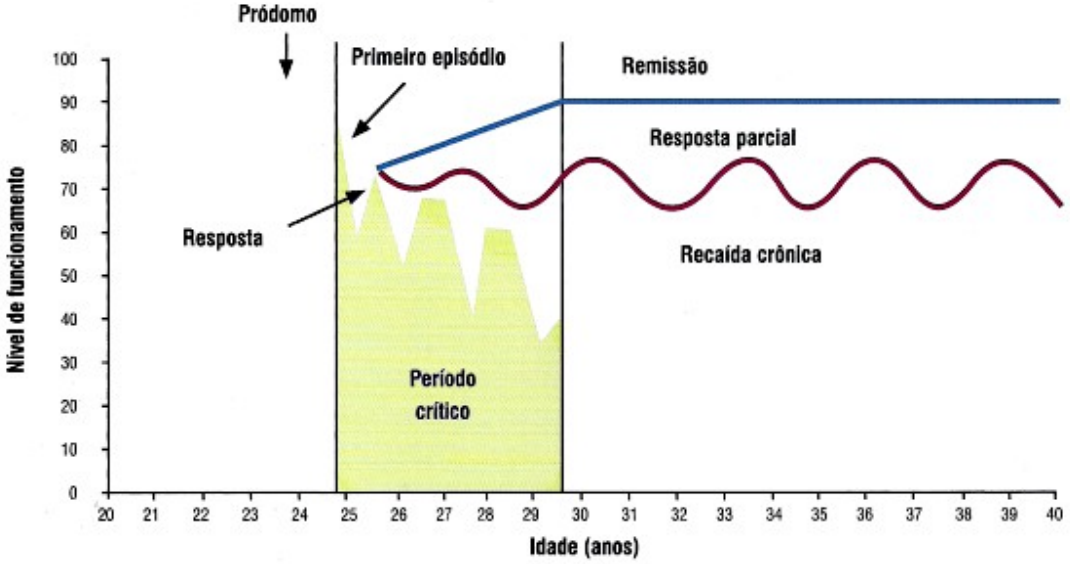
A OMS considera cinco descritores operacionais de evolução da esquizofrenia:[35]

1. Episódio psicótico único seguido de remissão completa;
2. Episódio psicótico único seguido de remissão parcial;
3. Dois ou mais episódios psicóticos com remissão completa entre os episódios;
4. Dois ou mais episódios psicóticos com remissão parcial entre os episódios;
5. Psicose crônica (contínua e que não remite).

A maior variabilidade na evolução da esquizofrenia ocorre nos primeiros cinco anos de doença, depois disso a variabilidade tende a um platô (Figura 2).[36]

Depois do primeiro episódio psicótico, os cinco anos seguintes são cruciais para estabelecer os parâmetros de recuperação a longo prazo. Do ponto de vista neurobiológico, há evidências de disfunção da conectividade neuronal, comprometendo o processamento de informações, a cognição e o funcionamento, surgindo logo que aparecem os primeiros sintomas psicóticos. Algumas alterações da estrutura e do volume cerebral também ocorrem precocemente e atingem um platô depois de alguns anos de doença. Esse é também o período de maior risco de abandono do tratamento, de recaídas e suicídio, com maiores prejuízos psicopatológicos, cognitivos, funcionais e sociais, dependendo do controle da doença, de suas complicações e do número de recaídas.[37]

Definido como *período crítico*, este é um momento que não pode ser desperdiçado por




Fonte: adaptada de Molina JD, et al., 2012.[36]
**Figura 2.** Período crítico e diferentes evoluções da esquizofrenia.

profissionais de saúde e serviços de assistência para mobilizar todos os recursos disponíveis, visando estabelecer uma aliança terapêutica saudável e compartilhada com o paciente e sua família. Isso inclui todos os esforços para construir um ambiente propício à boa adesão ao tratamento médico, o desenvolvimento de uma identidade que permita maior conscientização e capacitação do paciente para enfrentar a doença e buscar seus objetivos pessoais de recuperação, a disponibilidade de uma rede de suporte com pares e com relacionamentos interpessoais significativos e treinamentos de habilidades sociais e vocacionais.[37]

Os tratamentos médicos e psicossociais podem cessar a "tempestade química" da psicose e permitir um retorno à normalidade dos processos de conectividade e plasticidade neuronal.[38]

Fatores que podem retardar o diagnóstico e/ou o tratamento adequado nesse período são prejudiciais à recuperação e podem contribuir para um curso mais grave e crônico da esquizofrenia, entre eles citamos:[39,40]

- Maior tempo de duração da psicose não tratada (DUP – *duration of untreated psychosis*) e intervenção tardia;
- Não adesão ao medicamento;
- Demora em reconhecer e tratar pacientes refratários;
- Negligenciar as necessidades da família.

## Tempo de duração da psicose não tratada (DUP) e intervenção precoce

DUP mais longa é um fator de risco independente de pior evolução da esquizofrenia, de acordo com revisões sistemáticas e estudos longitudinais e está associada a maiores níveis de sintomas negativos.[41,42]

Enquanto na psicose afetiva o tempo médio entre o surgimento dos primeiros sintomas psicóticos e o início de tratamento é de 15 dias, na esquizofrenia esse tempo é mais de 10 vezes superior, 179 dias.[43]

Reduzir o tempo entre o adoecer e o início do tratamento é um dos grandes desafios da assistência, que tem desenvolvido serviços especializados para o tratamento do primeiro episódio, também conhecido como intervenção precoce. Esses serviços não estão somente preocupados em reduzir a DUP, mas em garantir o acesso ao tratamento de qualidade desde o início da doença.[44]

Serviços de intervenção precoce têm estado em voga nos últimos 20 anos, começando na Austrália, e depois aparecendo na América do Norte, Europa, Reino Unido e Ásia.[44,45]

Eles podem ser citados como uma consequência da necessidade de reformar a assistência à saúde mental a partir do questionamento do conceito mais tradicional da esquizofrenia como doença de evolução desfavorável (teoria degenerativa, visão kraepeliniana). Essa visão desencorajou por muito tempo a intervenção precoce, antigamente vista como higienista, uma vez que a esquizofrenia teria uma evolução crônica inevitável.[44]

Hoje se reconhece que a intervenção precoce pode influenciar o curso da doença, tornando-o mais fluido e maleável, à medida que atua nos fatores de risco que influenciam a evolução e que podem ser revertidos com o tratamento, como por exemplo rompimento da rede de apoio familiar e social, interrupção de atividades acadêmicas e vocacionais, fatores como depressão, abuso de substâncias, distúrbios da personalidade e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), que comumente cercam um primeiro episódio e podem influenciar negativamente a evolução da doença.

Os serviços de intervenção precoce utilizam um conceito de estadiamento (Tabela 2) em vez do diagnóstico categorial. Isso permite conhecer melhor a progressão da doença e onde a pessoa se encontra num *continuum* evolutivo. É possível desenvolver tratamentos específicos para os diferentes estágios e avaliar as intervenções sob uma ótica preventiva (não progressão de estágio ou retorno ao estágio anterior).[46,47]

**Tabela 2.** Estadiamento clínico da psicose

| | |
|---|---|
| 0 | Grupo de risco assintomático |
| 1a | Grupo levemente sintomático (inespecífico) |
| 1b | Grupo de ultra-alto risco (UHR) com sintomas prodrômicos |
| 2 | Transição para psicose |
| 3 | Remissão parcial e recaídas |
| 4 | Doença crônica, grave e persistente |

**Fonte: adaptada de McGorry P, et al., 2006.[47]**

O estágio considerado a fronteira inicial da intervenção precoce e da necessidade de cuidado é o estado de ultra-alto risco para psicose (*ultra-high risk* - UHR). Este termo é mais apropriado do que estágio prodrômico, pois o pródromo requer que um transtorno psicótico já esteja consolidado. Esse estágio é pré-psicótico, embora sintomático, que pode se beneficiar de intervenções preventivas, mas que indica que a psicose não é inevitável e que casos falso-positivos podem ocorrer. Se comparados com a população em geral, pacientes UHR têm um risco relativo de até 40% em 1 ano de desenvolver psicose.[48,49]

Os critérios para diagnóstico de estágio de UHR (*PACE criteria*/escala CAARM) são:[50]

1. Sintomas positivos atenuados no último ano;
2. Sintomas psicóticos intermitentes e autolimitados por menos de 1 semana;
3. Grupo de risco (estado ou traço):

transtorno de personalidade esquizotípico ou parente de primeiro grau com psicose, acrescentado de prejuízo significativo do funcionamento no último ano (queda de 30 pontos ou mais na escala GAF).

Tratamentos psicossociais, como terapia cognitivo-comportamental e psicoeducação de família, têm melhor efeito do que uso de antipsicóticos nesse grupo de pacientes. Embora possam ser utilizados em situações específicas, estudos demonstraram altas taxas de abandono de tratamento entre pacientes que fizeram uso de antipsicóticos. Em caso de ser necessário uso de antipsicóticos, recomenda-se baixa dose de antipsicóticos atípicos. Outros medicamentos podem ser utilizados, como antidepressivos e ansiolíticos, já que sintomas depressivos ou ansiosos são comuns nessas populações.[51,52]

Outro estágio contemplado por serviços de intervenção precoce é o de transição para psicose ou primeiro episódio psicótico. O tratamento com antipsicótico nessas populações mostra altas taxas de resposta: 63% apresentam recuperação completa nos primeiros 18 meses e 28% atingem recuperação parcial. Resistência ao tratamento é incomum em pacientes de primeiro episódio (10%).[53] Os antipsicóticos atípicos devem ser preferidos em relação aos típicos devido ao seu perfil de melhor tolerabilidade e de neuroproteção das mudanças da substância cinzenta associadas ao primeiro episódio.[54,55] O antipsicótico deve ser mantido como fator de proteção por 1 a 3 anos, período em que ocorre a maioria das recaídas, principalmente em pacientes que possuírem fatores de pior prognóstico, como história familiar, família com alta emoção-expressada, idade mais jovem ao adoecer, DUP longa, ou comportamentos de risco quando não estão bem.[56]

Tratamentos psicossociais têm como foco estimular a recuperação pessoal, especialmente através de seus aspectos psicoeducacionais e vocacionais. Terapia cognitivo-comportamental, aconselhamento sobre prevenção de recaídas, psicoeducação de família, intervenções em grupo focadas no estilo de vida e bem-estar, manejo do estresse e atividades recreativas, iniciativas de reinserção no trabalho e estudo devem ser oferecidos.[47]

Discute-se o período em que pacientes devem ser acompanhados pelos serviços de intervenção precoce. Inicialmente havia a previsão de acompanhamento por dois a três anos, mas existem evidências de que ganhos poderiam ser perdidos por alguns pacientes que necessitam do tratamento por mais tempo, considerando que um grupo de pacientes pode necessitar do acompanhamento por até cinco anos.[57-59]

## Adesão ao medicamento

A não adesão ao tratamento médico é comum em pacientes no primeiro episódio psicótico e é considerada um dos principais fatores para a recaída. As taxas de não adesão aumentam nos primeiros anos, com 25% dos pacientes interrompendo a medicação nos primeiros 10 dias de tratamento, 50% no primeiro ano e 75% ao final de dois anos de tratamento.[60,61]

Um estudo de meta-análise encontrou uma taxa média de adesão à medicação na esquizofrenia de apenas 58%. Estudos que incluíram testes de urina e contagem de pílulas na sua metodologia encontraram taxas de adesão menores do que aqueles que levaram em conta o julgamento do médico e entrevista com o paciente.[62] Estudos que compararam o julgamento do médico e a entrevista com o paciente com métodos

mais seguros de avaliação da adesão, como contagem de pílulas e dispositivo MEMS Cap (frascos eletrônicos que registram o horário de abertura), viram que tanto médicos como pacientes tendem a superestimar a adesão ao tratamento. Enquanto 95% dos pacientes diziam tomar a medicação e 93% dos médicos acreditavam na adesão de seus pacientes, o estudo mostrou, através do dispositivo MEMS Cap que na realidade somente 42% aderiram de fato ao tratamento.[63]

Portanto, estima-se que apenas 1/3 dos pacientes com esquizofrenia seja aderente ao tratamento com medicação oral, 1/3 apresente adesão parcial e 1/3 não adere ao tratamento oral.[66] Entre os preditores de não adesão ao tratamento estão fatores ligados à própria doença (gravidade da doença, a falta de *insight* e a disfunção cognitiva), ao paciente (abuso de substâncias, atitude negativa frente à medicação, obesidade, tabagismo e crenças religiosas), ao tratamento (eventos adversos, tipo de medicação e esquema de administração) e ao ambiente (falta de psicoeducação, relação médico-paciente ruim, estigma, custo e falta de acesso ao medicamento).[64-66]

A não adesão representa um risco 4,89 vezes maior para a primeira recaída e 4,57 vezes maior para uma segunda recaída, quando comparada aos pacientes aderentes à medicação.[67]

Com o surgimento dos antipsicóticos atípicos era esperado que seu perfil de melhor tolerabilidade, principalmente com menor ocorrência de sintomas extrapiramidais, favorecesse uma maior adesão ao tratamento por parte dos pacientes. Entretanto, estudos epidemiológicos têm demonstrado que 30 anos depois a adesão aos antipsicóticos orais de segunda geração não é muito diferente da adesão aos antipsicóticos de primeira geração.[68,69]

Estudos de meta-análise comparando antipsicóticos orais com antipsicóticos injetáveis de longa ação (LAI) mostraram que os pacientes que usam LAI têm significativamente menos recaídas e reinternações do que o grupo que usa antipsicótico oral.[70,71]

Mesmo considerando as altas taxas de não adesão no início da doença, os antipsicóticos de longa ação são pouco utilizados na prática clínica e seu uso é relegado a pacientes que já tenham tido muitas recaídas e/ou hospitalizações e já apresentem um curso mais crônico. Uma reflexão necessária é se antipsicóticos injetáveis de longa ação não deveriam ser oferecidos a pacientes no início da doença, antes de múltiplas recaídas e internações, como forma de proteção das complicações que a não adesão traz.[72,73]

Entre as vantagens do tratamento de longa ação estão a garantia da adesão medicamentosa e de níveis séricos mais estáveis do princípio ativo, menor índice de recaídas e hospitalizações e, no caso dos LAI atípicos, melhor tolerabilidade, potencial para prevenir ou reverter o declínio da substância cinzenta frontotemporal e oferecer maior neuroproteção do que os típicos.[74]

Um estudo com 83 pacientes no primeiro episódio psicótico, comparando um grupo com risperidona oral e outro com risperidona de longa ação, mostrou que a adesão foi três vezes maior no grupo com LAI e as chances de recaídas ou exacerbações psicóticas foram, aproximadamente, seis vezes menores do que no grupo que usou medicação oral. Outro estudo, com 71 pacientes acompanhados por 2 anos (1 ano prévio com antipsicótico oral e 1 ano posterior com LAI – palmitato de paliperidona), mostrou redução de 78,8% nas

hospitalizações, de 79,1% nos atendimentos de urgência e aumento de 53,8% na utilização de monoterapia, ou seja, a maioria dos pacientes ao final do estudo utilizava somente o palmitato de paliperidona.[75,76]

## Reconhecer e tratar pacientes refratários

A resistência ao tratamento farmacológico é um problema frequente na esquizofrenia e atinge entre 20% e 30% dos pacientes. Uma minoria (em torno de 10%) apresenta refratariedade ao tratamento logo depois do primeiro episódio, sendo mais comum que ela se desenvolva gradativamente à medida que a doença vai se tornando menos responsiva à medicação. Esses pacientes têm um maior número de recaídas e hospitalizações, utilizam mais os serviços de saúde, possuem psicopatologia mais grave e maior prejuízo funcional, apesar do tratamento.[77]

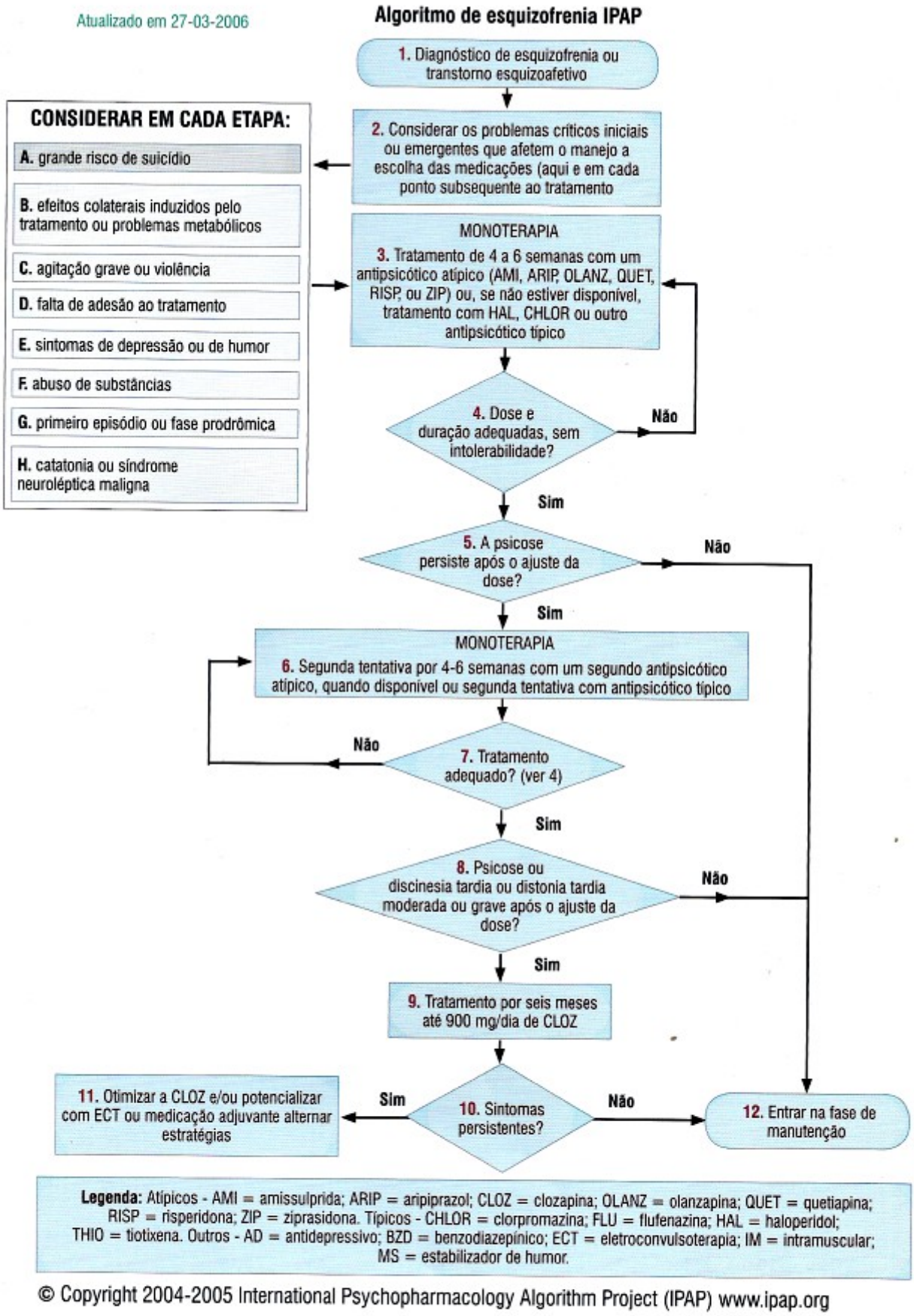
A refratariedade é um conceito distinto da cronicidade. Pacientes crônicos respondem ao tratamento medicamentoso, apesar de permanecerem com sintomas, não reagudizam com a mesma frequência e têm baixos índices de internação. No caso dos refratários, ocorrem reagudizações frequentes, com necessidade de intervenções médicas, além da gravidade de sua psicopatologia e dos impactos funcionais para a vida do paciente. A refratariedade, se não tratada adequadamente, será mais um fator que contribui para o curso mais grave e crônico da doença.[78]

A resposta ao tratamento medicamentoso deve ser compreendida dentro de um *continuum* para avaliação da refratariedade. Desta forma, pacientes que melhoram parcialmente, mas mantêm sintomas positivos e negativos num nível que impacta negativamente seu funcionamento, integração psicossocial e qualidade de vida serão reconhecidos. Outros fatores devem ser levados em conta na avaliação da refratariedade, como ambiente sociofamiliar, funcionamento psicossocial, funcionamento pré-mórbido, tratamentos prévios e adesão ao medicamento, tolerabilidade ao antipsicótico e comportamentos agressivos e suicidas.[78]

A clozapina é um antipsicótico que possui evidência consistente de superioridade aos demais antipsicóticos típicos e atípicos no tratamento da esquizofrenia refratária. De 30% a 60% dos pacientes que não responderam aos demais antipsicóticos irão responder à clozapina, com melhora da qualidade de vida e redução das hospitalizações. A clozapina tem se mostrado superior também no controle de comportamentos suicidas e violentos.[77,79]

Um algoritmo internacional (*International Psychopharmacology Algoritm Project* – IPAP) apoiado pela OMS definiu os critérios na prática clínica para a esquizofrenia refratária. Dois tratamentos de quatro a seis semanas de duração com antipsicóticos distintos (preferencialmente atípico) e em doses adequadas sem resposta ou com resposta parcial são o critério mais utilizado para iniciar a clozapina (Figura 3).[78]

Um estudo realizado em São Paulo (2015) com 103 pacientes com esquizofrenia refratária tratados nos CAPS da capital verificou que somente 22 (21,4%) eram tratados com clozapina, a maioria (56,3%) usava combinações de antipsicóticos (polifarmácia). Entre os obstáculos para a prescrição de clozapina estão a necessidade de exames de sangue seriados e receio quanto aos efeitos colaterais (principalmente agranulocitose) por parte de pacientes e familiares, porém outros estudos




Fonte: adaptada de Elkis H, et al., 2007.[78]

Figura 3. Algoritmo IPAP para o tratamento da esquizofrenia refratária (apenas para uso de profissionais de saúde).

apontam que fatores relacionados ao julgamento clínico estão entre os principais motivos para a baixa taxa de prescrição da clozapina.[80-82]

O risco de agranulocitose com a clozapina nos EUA é de 0,70:1.000 pacientes-ano após 6 meses e 0,39:1.000 pacientes-ano após o primeiro ano, e a taxa de fatalidade dos casos de agranulocitose induzida pela clozapina é estimada entre 4,2 e 16%.[83,84] Esse risco pode ser minimizado com um controle hematológico adequado (hemogramas semanais), principalmente nas primeiras 18 semanas, quando ocorre a maioria dos casos (pico de incidência ocorre no terceiro mês). Depois disso os hemogramas podem ser realizados mensalmente. A interrupção imediata da clozapina quando a contagem de leucócitos for < 3.000/mm$^3$ constitui medida eficaz contra a progressão do quadro. O paciente também deve ser orientado a reportar qualquer evento de febre, dor de garganta, fraqueza ou outros sinais de infecção.[84]

O diagnóstico correto dos pacientes refratários e a prescrição da clozapina, considerada padrão ouro no tratamento da esquizofrenia refratária, são medidas importantes de saúde pública e que terão impacto direto na recuperação dos pacientes. O baixo risco de agranulocitose não justifica a baixa utilização da clozapina, visto que os prejuízos do não tratamento dos casos refratários são muito maiores. Maior facilidade de acesso ao medicamento, disponibilização dos exames de sangue seriados e o treinamento dos médicos e das equipes de saúde podem reverter esse quadro desfavorável.

## Não negligenciar as necessidades da família

Emoção-expressada (EE) é um preditor robusto e significativo da evolução da esquizofrenia. Os seus componentes principais são níveis de crítica e de superenvolvimento emocional do familiar em relação ao paciente. Pacientes que residem com famílias com alta emoção-expressada têm maiores chances de recaídas e hospitalizações do que pacientes morando com familiares com baixa emoção-expressada. Entre esses dois componentes, a presença de elevados níveis de crítica parece influenciar mais as recaídas do que o superenvolvimento afetivo.[85-89]

Os primeiros estudos sobre EE foram conduzidos na Inglaterra e partiram da observação da atmosfera familiar de pessoas com esquizofrenia, com tendência a apresentar superestimulação, dominância, superproteção, rejeição, crítica e mensagens contraditórias por parte dos familiares. Esses dados eram coletados através de uma longa entrevista semiestruturada, conduzida nas casas das pessoas, gravadas e depois analisadas por técnicos. Inicialmente, o ambiente familiar era caracterizado através de parâmetros como crítica, hostilidade, insatisfação, calor, comentários positivos e superenvolvimento. Depois, EE foi se tornando uma variável dicotômica, em que alta ou baixa EE se caracterizava pela presença ou ausência de crítica ou superenvolvimento emocional expressado pelos familiares em relação ao parente que adoeceu.[85]

Numa meta-análise, Bebbington e Kuipers (1994) reuniram 25 estudos com mais de 1.300 pacientes em 12 países diferentes para confirmar a relação preditiva entre alta EE e recaídas

na esquizofrenia. Outros estudos de longo prazo encontraram associação entre alta EE e reinternações mesmo após 2 a 5 anos da primeira admissão hospitalar, mostrando que esse pode ser um fator de risco persistente.[87]

Marom e cols. (2005) conduziram um estudo com 108 pacientes e familiares ao longo de sete anos e viram que a EE no início do estudo foi associada com o tempo tanto para a primeira como para a segunda internação durante os sete anos de acompanhamento. Alta crítica prediz o número de internações e a duração delas tanto em pacientes crônicos, como não crônicos, o que confirma a hipótese de que alta EE afeta a evolução de longo prazo da esquizofrenia.[88]

Os altos índices de internação em pacientes com famílias de alta crítica, independente da adesão medicamentosa, e os baixos índices de internação entre os pacientes com famílias de baixa crítica e sem adesão à medicação mostram que níveis de EE são tão importantes quanto a adesão à medicação para evolução da esquizofrenia. Resultado semelhante já havia sido encontrado por um estudo de nove meses de duração, mostrando que boa adesão medicamentosa é um importante fator preventivo para recaídas, porém sozinho não é suficiente para contrabalançar a sobrecarga de uma família com alta EE. Portanto, pacientes que convivem com famílias de alta crítica estão sob um maior risco de recaídas, ainda que utilizem regularmente a medicação.[90]

Uma meta-análise mostrou que programas de psicoeducação de família são uma forma efetiva de reduzir recaídas e hospitalizações na esquizofrenia, inclusive no longo prazo, quando as famílias não estão mais em tratamento (estudos de cinco e oito anos de *follow-up*). Intervenções superiores a três meses, que incluem sessões de psicoeducação e reuniões em grupo de famílias para solução de problemas, costumam ser mais efetivas do que intervenções curtas de caráter meramente informativo.[91,92]

As evidências apontam para a necessidade de incorporar psicoeducação de família como parte do pacote básico de intervenções psicossociais na esquizofrenia para todos os pacientes.[91]

Módulo IV

# Neurobiologia da esquizofrenia

**Objetivos**

1. Explicar a interação entre gene e ambiente na etiologia da esquizofrenia;
2. Exemplificar fatores ambientais associados ao risco da doença;
3. Explicar a teoria do neurodesenvolvimento e o modelo de vulnerabilidade ao estresse para o adoecimento e para as recaídas;
4. Explicar as principais alterações neuroquímicas da esquizofrenia e como agem os medicamentos;
5. Geralmente um encontro é suficiente para debater esses temas.

## Interação gene-ambiente

Estudos realizados com famílias com histórico da doença, com irmãos gêmeos e adotivos trazem evidências de que a esquizofrenia possui um forte componente genético em sua etiologia. O modelo de herança genética é complexo e envolve um grande número de genes que agem em conjunto para determinar a vulnerabilidade biológica para a doença. O risco de adoecimento aumenta com a proximidade de um parente com a doença: duas vezes maior do que a população geral no caso de um parente de terceiro grau com esquizofrenia e nove vezes no caso de um parente de primeiro grau com a doença.[93]

A genética da esquizofrenia parece ser caracterizada por um conjunto de centenas de genes (alelos) comuns (presentes na população), porém de baixo efeito, que, portanto, precisam ocorrer em conjunto para aumentar o risco da doença, e também por alguns genes (alelos) raros, porém de alta penetrância. Possivelmente esses dois grupos de genes contribuam diferentemente para o risco da doença, porém o papel de cada um deles ainda é desconhecido.[94]

Mutações, como deleções ou duplicações de parte do citocromo (*Copy Number Variations* – CNV), têm sido relacionadas à esquizofrenia e a outras doenças psiquiátricas em comum, como transtorno bipolar, autismo, retardo mental, TDAH e outros distúrbios da cognição, mostrando que CNVs podem representar uma causa genética importante para os transtornos psiquiátricos.[94]

CNVs podem afetar o funcionamento do gene com perda da função, torná-lo alelo recessivo ou dominante ou comprometer uma função regulatória dentro do próprio DNA, alterando a expressão de outros genes. Por outro lado, existem CNVs que envolvem dezenas de genes sem um fenótipo conhecido e CNVs que podem não causar disfunção no indivíduo hoje, mas criar instabilidade genômica em gerações futuras. CNVs também são reconhecidas por contribuírem para a diversidade e resposta adaptativa da espécie humana comparada aos seus ancestrais, colaborando para uma diversidade permanente e para o potencial de novas mutações, já que CNVs predispõem a novas mutações, como um efeito cascata de aumentar o potencial de variações genéticas. Outra característica das CNVs é que elas ocorrem

predominantemente em locais com genes que são importantes para a resposta ambiental, como plasticidade cerebral e sinaptogênese.[95,96]

Um mecanismo comum às CNVs é que elas ocorrem com frequência em células da linhagem germinativa, principalmente masculinas, durante o processo de meiose (divisão celular) para a formação de espermatozoides, causando novas mutações no feto, que não existem nas gerações anteriores. Por isso são também conhecidas como mutações "de novo".[97]

A CNV que se tornou um protótipo da esquizofrenia é a deleção do citocromo 22 (22q11.2), que se estima seja responsável por 1% a 2% dos casos de esquizofrenia e que 1/3 das pessoas com ela desenvolva a doença (mutação rara, mas de alta penetrância). É também a única mutação confirmada até hoje a introduzir casos esporádicos (não familiares) de esquizofrenia na população.[94,98]

Alguns genes e mutações conhecidas na esquizofrenia controlam diferentes etapas do neurodesenvolvimento (afetando a conectividade neuronal) e da regulação dos sistemas de neurotransmissão. Elas podem explicar também algumas alterações anatômicas e funcionais encontradas em cérebros de pessoas com esquizofrenia, como aumento dos ventrículos laterais, diminuição do volume da substância branca e cinzenta dos lobos frontais e temporais e prejuízos cognitivos decorrentes do funcionamento de regiões frontais, embora outros fatores de risco também possam ter influência potencial.[94]

Estudos com gêmeos monozigóticos mostram que a taxa de concordância quando um deles tem esquizofrenia não ultrapassa 50%, revelando que outros fatores não genéticos podem também ter um papel importante.[99]

Num estudo nacional na Finlândia, o adoecimento de filhos adotivos com risco genético para esquizofrenia (filhos de mães biológicas com esquizofrenia) foi associado a um ambiente familiar de criação disfuncional, enquanto essa associação não foi constatada entre os filhos adotivos sem história de esquizofrenia na família biológica (grupo controle). Isso sugere que pode haver uma interação gene-ambiente na qual a predisposição genética torne o indivíduo mais suscetível a fatores do ambiente que, uma vez ocorrendo, interagem com a genética para a eclosão da doença.[100]

Conceitualmente, esses achados suportam um modelo etiológico da esquizofrenia que se tornou popular a partir dos anos 1980, conhecido como modelo de estresse-diátese. Nele a esquizofrenia é vista como um desfecho resultante da genética, que regula a sensibilidade do indivíduo frente aos fatores ambientais, e do ambiente, que regula a expressão dos genes que predispõem à doença.[101]

Ao longo das três últimas décadas muitos fatores ambientais de risco foram pesquisados, da concepção até o início da doença. Os principais estão listados na tabela 3.[102]

**Tabela 3.** Fatores ambientais de risco propostos para a esquizofrenia

| Início da vida | Infância | Até o adoecimento |
|---|---|---|
| Complicações obstétricas<br>Estação do ano do nascimento<br>Infecção pré-natal e pós-natal<br>Desnutrição materna<br>Estresse materno | Criação adversa<br>Abuso<br>Traumatismo craniano | Abuso de drogas<br>Migração/etnia<br>Urbanização<br>Adversidade social<br>Eventos de vida |

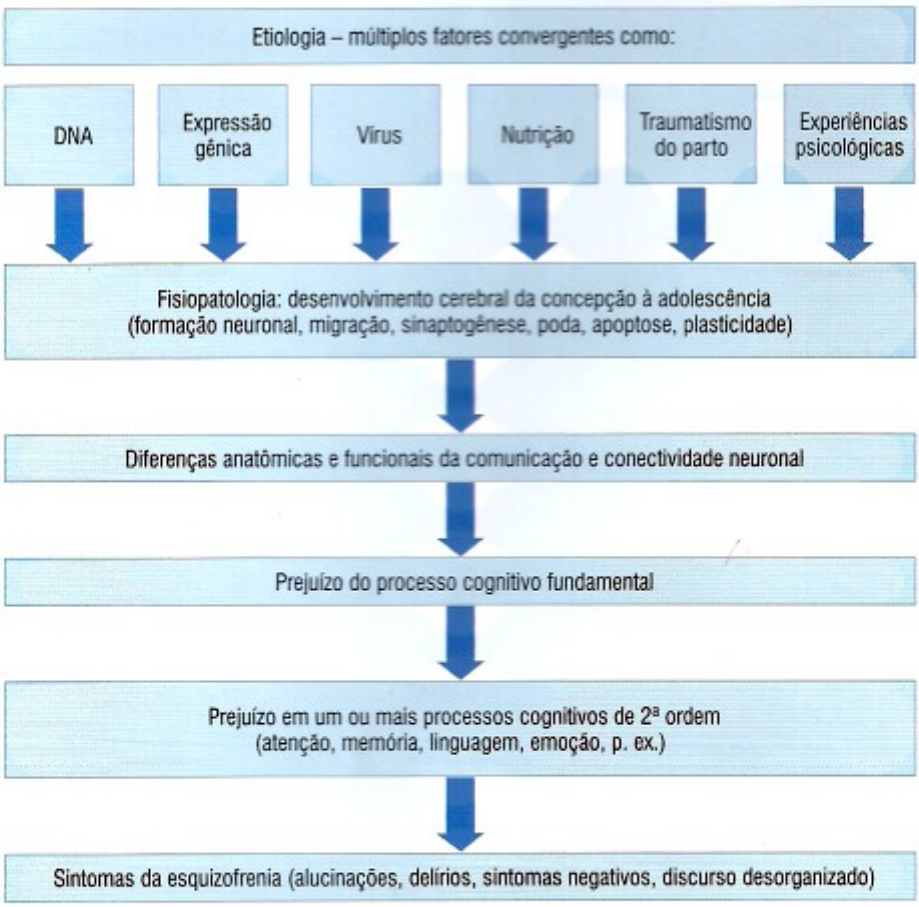
Fonte: adaptada de Kimberlie, et al., 2005.[102]

## Endofenótipo e conceito de neurodesenvolvimento

O modelo proposto por Nancy Andreasen (2000) considera que os diferentes sintomas da esquizofrenia (como os sintomas positivos e negativos) refletem, num nível clínico, processos cognitivos subjacentes, que também são múltiplos e distintos (como distúrbios da memória, da atenção, do funcionamento executivo, entre outros), que por sua vez são fenótipos de um processo cognitivo fundamental (considerado endofenótipo ou metaprocesso). Este seria o ponto final de uma via comum que define a doença e suas diferentes apresentações.[103]

O modelo apresentado por Andreasen é análogo ao do câncer, em que a desregulação da proliferação celular seria o processo fundamental que uniria as diferentes apresentações clínicas da oncologia. No caso da esquizofrenia, a desregulação do processamento da informação no cérebro seria o metaprocesso mental que uniria as diferentes apresentações clínicas, resultado da síndrome de desconexão neuronal proveniente de distúrbios de processos do neurodesenvolvimento (desde a concepção ao final da adolescência), desencadeados pela interação gene-ambiente (Figura 4).[103]

Andreasen sugere quatro hipóteses que podem servir de norte na busca da causa da esquizofrenia:[103]




Fonte: adaptada de Andreasen NC, 2000.[103]
**Figura 4.** Modelo de trabalho proposto por Andreasen para etiologia e fisiopatologia da esquizofrenia.

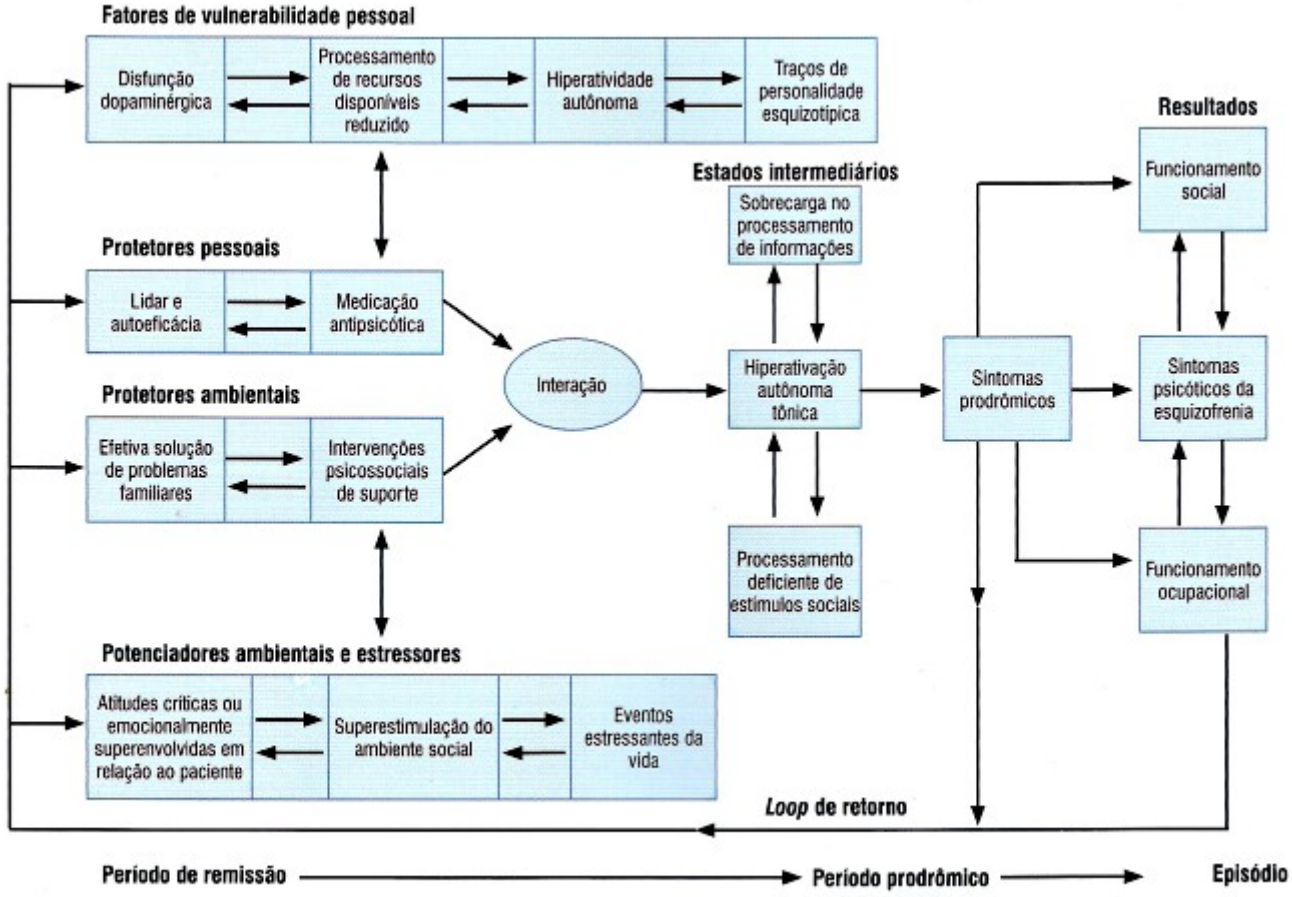
- Hipótese 1 – Etiologia múltipla: o fenótipo da esquizofrenia é produto da influência de múltiplos fatores que conduzem a uma via final comum no cérebro. A maioria dos casos ocorre por múltiplas agressões ao cérebro que produzem uma mesma lesão, no caso hipotético, a desconectividade neuronal.
- Hipótese 2 – A fisiopatologia é uma alteração na regulação e expressão do neurodesenvolvimento. Processos de desenvolvimento e maturação cerebral (formação neurítica, sinaptogênese, poda neuronal, apoptose), que ocorrem entre o segundo trimestre de gestação e o final da adolescência, particularmente aqueles que ocorrem nas fases tardias, como poda neuronal e plasticidade afetada por experiências psicológicas, poderiam explicar o início da doença.
- Hipótese 3 – Doença da conectividade neuronal: a patologia provavelmente não é focal ou localizada em uma região, envolvendo circuitos neurais distribuídos.
- Hipótese 4 – O fenótipo é determinado por um metaprocesso ou endofenótipo e não por sintomas clínicos. Quando ocorre a desregulação no processamento da informação, circuitos neurais perdem sua conectividade e a capacidade de comunicação efetiva, resultando em diferentes sintomas clínicos e disfunções cognitivas.

## Modelo de vulnerabilidade-estresse

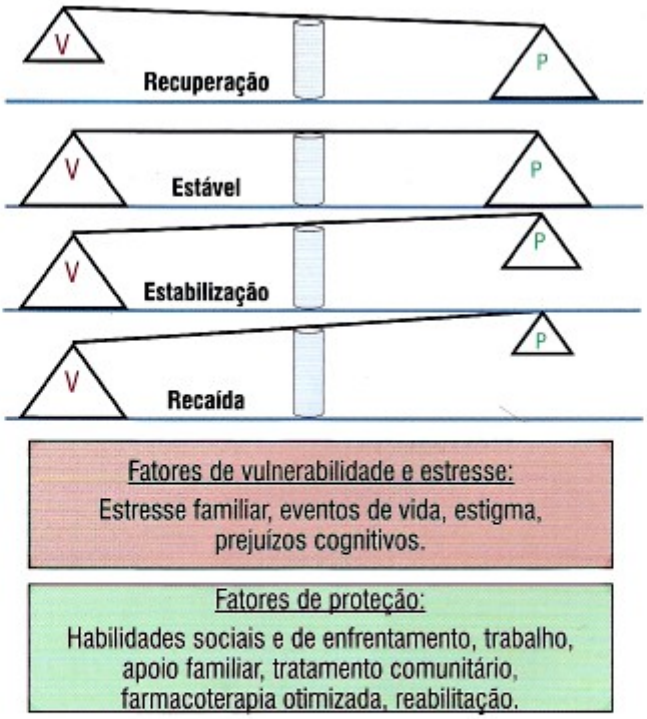
O modelo proposto por Andreasen converge com outros modelos de vulnerabilidade ao estresse propostos para compreender os episódios agudos da esquizofrenia. Eles partem do conceito básico de processamento das informações para descrever processos cognitivos deficitários e sugerir a inter-relação deles com domínios psicopatológicos. Os *déficits* cognitivos são considerados possíveis indicadores de vulnerabilidade à esquizofrenia do que apenas parte da sintomatologia aguda.[104]

Um episódio psicótico agudo surgiria do esgotamento dos processos cognitivos do indivíduo frente ao estresse, levando a distúrbio da neurotransmissão, particularmente da dopamina, hiper-reatividade autonômica e aumento do estado de alerta (tensão), progressiva deficiência no processamento dos estímulos sociais, resultando finalmente nos sintomas prodrômicos, psicóticos e do funcionamento social e ocupacional. Essa nova realidade disfuncional retroalimenta o estresse, dificulta ainda mais a capacidade de resiliência do paciente, perturba o ambiente familiar, que passa também a ficar mais sobrecarregado, fechando um ciclo de progressivo esgotamento da capacidade cognitiva e de disfunção dopaminérgica. A medicação antipsicótica e as intervenções psicossociais são consideradas nesse modelo peças-chave de proteção contra os fatores de vulnerabilidade, procurando romper esse ciclo vicioso, ajudando o paciente e sua família a lidarem melhor com o estresse e a solucionar os problemas (Figura 5).[105]

A doença é, portanto, concebida dentro de um *continuum* entre um estado mais disfuncional (com predomínio da vulnerabilidade) e a recuperação (com a prevalência de fatores de proteção) (Figura 6).[106]




Fonte: adaptada de Nuechterlein KH, et al., 1992.[105]
Figura 5. Modelo de vulnerabilidade-estresse para a esquizofrenia.




Fonte: adaptada de Lieberman RP, 2008.[107]
Figura 6. Proteção e vulnerabilidade nos diferentes momentos da doença.

## Distúrbios neuroquímicos na esquizofrenia

O neurotransmissor que mais tem sido estudado e implicado na esquizofrenia é a dopamina. Ela surgiu dos estudos sobre o antagonismo de receptores D2, através do qual os antipsicóticos exerciam seus efeitos terapêuticos, e dos efeitos psicóticos de psicoestimulantes (p. ex.: anfetaminas), que aumentam a concentração de dopamina no cérebro. O aumento de dopamina no cérebro está associado aos sintomas positivos da esquizofrenia, como delírios e alucinações.[108]

Um neurotransmissor que tem despertado crescente interesse dos pesquisadores é o glutamato. A quetamina e a fenciclidina, conhecidos antagonistas de receptores NMDA (do sistema glutamatérgico), induzem sintomas positivos e negativos da esquizofrenia em indivíduos saudáveis, sugerindo que na esquizofrenia também pode ocorrer hipofunção glutamatérgica. Agonistas de receptores NMDA vêm sendo estudados para tratamento da esquizofrenia, principalmente para o tratamento de sintomas negativos, hoje pouco responsivos aos antipsicóticos. Acredita-se que a clozapina, eficaz na esquizofrenia refratária, tenha ação em receptores NMDA, razão pela qual teria maior eficácia comparada a outros antipsicóticos.[108]

Outro neurotransmissor implicado na esquizofrenia é a acetilcolina. A maior prevalência do tabagismo entre as pessoas com esquizofrenia e achados recentes de que a nicotina pode melhorar o desempenho dos pacientes em domínios cognitivos reforçam que pode haver na esquizofrenia uma disfunção do sistema nicotínico-colinérgico. Menores níveis de receptores muscarínicos e desregulação de receptores nicotínicos também já foram reportados em indivíduos com esquizofrenia. Recentemente, evidências de que agonista de receptores alfa-7 nicotínicos pode ter um efeito positivo sobre os sintomas cognitivos da esquizofrenia reforçam que este seja um potencial alvo terapêutico.[108]

A serotonina foi implicada na esquizofrenia depois que se observaram efeitos psicóticos provocados por drogas serotoninérgicas, como o LSD, e posteriormente os efeitos terapêuticos dos antipsicóticos atípicos ao bloquearem receptores de serotonina (5-HT2A), causando menos efeitos extrapiramidais e discretos efeitos sobre a cognição e sobre sintomas negativos.[108]

Módulo V

# Tratamento farmacológico

**Objetivos**

1. Explicar a diferença entre os antipsicóticos típicos e atípicos;
2. Explicar os principais efeitos colaterais dos antipsicóticos;
3. Explicar as indicações e as diferenças entre os antipsicóticos de longa ação;
4. Geralmente um encontro é suficiente para debater esses temas.

## Antipsicóticos típicos

A era da psicofarmacologia começou em 1952, quando foram descobertas de maneira casual as propriedades antipsicóticas da clorpromazina. Em 1958 surgiu o haloperidol, primeiro antipsicótico de alta potência. Em conjunto, esses medicamentos representaram uma mudança da psiquiatria, de uma especialidade hospitalocêntrica para uma especialidade predominantemente ambulatorial. Milhares de pacientes puderam retornar às suas famílias e outros não precisaram mais ser internados para tratamento. Dezenas de moléculas foram desenvolvidas com a mesma característica: bloquear receptores de dopamina (D2). A primeira geração de antipsicóticos, depois definidos como típicos, variava em sua potência de afinidade pelos receptores D2 e outros efeitos anticolinérgicos, antimuscarínicos e anti-histamínicos (antipsicóticos típicos de alta e baixa potência).[109]

Os antipsicóticos típicos são eficazes no tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia, prevenindo recaídas e reinternações, contudo possuem efeitos adversos neurológicos de curto e longo prazo, conhecidos como sintomas extrapiramidais. Dentre eles, os de curto prazo podem ser contornados com medicamentos anticolinérgicos ou antiparkinsonianos (os mais utilizados: prometazina, biperideno e amantadina), mas os de longo prazo, como a discinesia tardia, não possuem tratamento efetivo. Por essa razão, o tratamento precisa ser monitorado de perto pelo psiquiatra, que pode reduzir a dose ou trocar o antipsicótico na ocorrência de algum evento adverso mais grave.[113] Sintomas extrapiramidais, particularmente bradicinesia (lentificação psicomotora), podem ocorrer em grau leve e passar despercebidos como efeitos colaterais do antipsicótico e serem confundidos com sintomas negativos da esquizofrenia, como apatia e desinteresse. Esse quadro é comum em pacientes tratados com antipsicóticos típicos e foi descrito como sintoma negativo (ou síndrome deficitária) secundário ao antipsicótico, comprometendo o funcionamento do paciente.[110]

## Antipsicóticos atípicos

O maior avanço no tratamento farmacológico da esquizofrenia ocorreu nos anos 1970, quando foi descoberta a clozapina, primeiro antipsicótico de segunda geração. Ela iniciou os estudos clínicos para sua comercialização, mas as

pesquisas foram interrompidas depois que oito pessoas morreram devido à agranulocitose (queda de glóbulos brancos). Sua eficácia superior aos antipsicóticos típicos, inclusive para além dos sintomas positivos, redução do comportamento suicida e agressivo, eficácia nos casos refratários e baixa incidência de efeitos extrapiramidais (agudos e crônicos) e de hiperprolactinemia ao tempo em que os efeitos adversos mais graves, como agranulocitose, mostraram-se mais raros do que inicialmente previstos, fizeram com que a clozapina voltasse a ser utilizada em 1990 nos EUA e em 1991 no Brasil.[78,111]

Nos anos seguintes, esforços para desenvolver moléculas com perfil semelhante à clozapina, que não se associassem ao risco de agranulocitose, resultaram no surgimento de novas moléculas, como amissulprida, risperidona, olanzapina, entre outras. Esse grupo de antipsicótico foi chamado de atípico, pois causava menos efeitos extrapiramidais, com doses de ação antipsicótica bem separadas de doses que pudessem induzir efeitos extrapiramidais. Nem todos possuíam o mesmo mecanismo de ação da clozapina (baixa afinidade D2 e 5-HT2A – p. ex.: ziprasidona e quetiapina), a maioria possuía alta afinidade de bloqueio de receptores de serotonina 5-HT2A e antagonismo D2, trabalhando como antagonista serotonina-dopamina.[112]

Um grupo de antipsicóticos com um mecanismo de ação diferente dos atípicos surge a partir de 2002 com aripiprazol, o primeiro agonista parcial de receptores D2, tornando-se o primeiro "estabilizador de dopamina". Em situações em que há alta concentração extracelular de dopamina (p. ex.: áreas mesolímbicas associadas a sintomas negativos), a propriedade agonista parcial do aripiprazol compete com a dopamina e causa um antagonismo parcial, oferecendo benefícios clínicos. Em situações em que ocorre baixa concentração de dopamina extracelular (p. ex.: circuitos dopaminérgicos envolvidos na memória de trabalho no córtex dorsolateral pré-frontal), a molécula pode ocupar receptores adicionais e provocar ativação parcial de receptores D2.[112]

O brexpiprazol é uma molécula similar ao aripiprazol, aprovado para o tratamento da esquizofrenia nos EUA em 2015, que também atua como agonista parcial de receptores D2, porém com menor atividade intrínseca no receptor D2 e maior antagonismo no 5-HT2A, causando potencialmente menos efeitos adversos associados aos agonistas D2, como acatisia, insônia e inquietação.[113]

Os antipsicóticos atípicos, por serem uma classe heterogênea de antipsicóticos, com diferentes mecanismos de ação, possuem diferenças significativas em relação a eventos adversos. Merecem destaque efeitos de longo prazo que podem ocorrer com alguns atípicos, como obesidade, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares.[116]

## Antipsicóticos de longa ação

Antipsicóticos injetáveis de longa ação (LAI) devem ser considerados a principal abordagem para o tratamento de pacientes que não aderem totalmente ou aderem parcialmente ao tratamento medicamentoso.[114]

Inicialmente os LAI tinham uma base oleosa que era aplicada pela via intramuscular e ficava depositada no músculo à medida que vinha sendo absorvida, por isso eram chamados de "medicações de depósito" (p. ex.: decanoato de haloperidol, enantato de flufenazina e zuclopentixol depot). Os novos LAI usam

formulações hidrossolúveis que procuram oferecer uma dose equivalente à dose oral com absorção mais uniforme e rápida, de maneira que o termo "depósito" não é mais apropriado.[115]

O primeiro LAI de segunda geração surgiu em 2002, a risperidona de longa ação, microesferas biodegradáveis carregadas com risperidona suspensas em uma solução salina que, aplicada no músculo, libera risperidona no plasma a partir da terceira semana da injeção, devendo ser reaplicada a cada duas semanas. O estado de equilíbrio é alcançado após 4 doses e é mantido por 4 a 6 semanas após a última injeção. A complementação com antipsicótico por via oral deve ser realizada durante as três primeiras semanas e as ampolas devem ser mantidas sob refrigeração.[115]

O segundo LAI atípico, palmitato de paliperidona, surgiu em 2009 nos EUA e foi disponibilizado no Brasil em 2012 (paliperidona é um metabólito ativo da risperidona, disponibilizado na forma oral desde 2006). Trata-se de uma suspensão aquosa com moléculas de nanocristais contendo éster de palmitato de paliperidona. Essa formulação possui a vantagem de aumentar a área de superfície de absorção, permitindo a liberação da paliperidona a partir de um dia da aplicação e mantendo uma taxa contínua de dissolução que resulta em meia-vida de 25 a 49 dias, permitindo a aplicação mensal. A liberação rápida da paliperidona também dispensa a suplementação oral com antipsicóticos e torna a medicação eficaz também na fase aguda da doença.[116]

Outras apresentações de LAI contendo olanzapina (pamoato de olanzapina – aprovado pelo FDA em 2009) e aripiprazol (lauroxil de aripiprazol – aprovado em 2015) não estão disponíveis no Brasil. Pamoato de olanzapina foi restringido nos EUA devido a fortes eventos adversos (sedação profunda e *delirium* após a aplicação em alguns pacientes).[117-119]

A seguir apresentamos três tabelas contendo informações sobre os antipsicóticos comercializados no Brasil (Tabela 4), com os principais efeitos adversos comentados (Tabela 5) e com outros medicamentos utilizados no tratamento adjuvante da esquizofrenia (Tabela 6).

**Tabela 4.** Antipsicóticos comercializados no Brasil

| Classe | Substância | Nome referência | Apresentações (via de administração) |
|---|---|---|---|
| Primeira geração - baixa potência | Clorpromazina | Amplictil® | Comp. 25 e 100 mg (oral)<br>Gotas 1 mg/gt (oral)<br>Ampolas 25 mg (injetável) |
| | Levomepromazina | Neozine® | Comp. 25 e 100 mg (oral)<br>Gotas 1 mg/gt (oral) |
| | Periciazina | Neuleptil® | Comp. 10 mg (oral)<br>Gotas 0,25 mg/gt (oral) |
| | Tioridazina | Melleril® | Comp. 25, 50, 100 e 200 mg (oral), liquido 30 mg/mL com dosador em mg (oral) |

| Classe | Substância | Nome referência | Apresentações (via de administração) |
|---|---|---|---|
| Primeira geração - alta potência | Haloperidol | Haldol® | Comp. 1 e 5 mg (oral)<br>Gotas 0,1 mg/gt<br>Ampola 5 mg (injetável) |
| | | Haldol decanoato | LAI (Haldol decanoato) – ampola 50 mg (IM) |
| | Flufenazina | Flufenan®<br>Flufenan Depot | Comp. 5 mg (oral)<br>LAI (Flufenan Depot) – ampola 25 mg (IM) |
| | Pimozida | Orap® | Comp. 1 e 4 mg (oral) |
| | Trifluoperazina | Stelazine® | Comp. 2 e 5 mg (oral) |
| | Sulpirida | Dogmatil®<br>Equilid | Comp. 50 e 200 mg (oral)<br>Gotas 1 mg/gt |
| | Zuclopentixol | Clopixol® | Comp. 10 e 25 mg (oral)<br>Acuphase – ampola 50 mg (injetável),<br>Depot – ampola 200 mg (IM) |
| Segunda geração | Risperidona | Risperdal® | Comp. 0,25; 0,5; 1; 2; 3 mg (oral)<br>Líquido 1 mg/mL com dosador ® (oral), |
| | | Risperdal-Consta® | LAI (Risperdal Consta®) – ampola 25; 37,5 e 50 mg (IM) |
| | Olanzapina | Zyprexa®<br>Zyprexa-Zydis® | Comp. 2,5 – 5 – 10 mg (oral)<br>Comp. orodispersíveis (Zyprexa-Zydis) 5 e 10 mg (oral) |
| | Quetiapina | Seroquel® | Comp. 25, 100 e 200 mg (oral) |
| | | Seroquel XRO® | Comp. 50, 200 e 300 mg (oral) |
| | Ziprasidona | Geodon® | Cáps. 40 e 80 mg (oral) |
| | Aripiprazol | Aristab® | Comp. 10, 15, 20 e 30 mg (oral) |
| | Amissulprida | Socian® | Comp. 50 e 200 mg (oral) |
| | Clozapina | Leponex® | Comp. 25 e 100 mg (oral) |
| | Paliperidona | Invega®<br>Invega Sustenna® | Comp. 3, 6 e 9 mg (oral)<br>LAI - ampola de 50, 75, 100 e 150 mg para uso IM 1x por mês |
| | Asenapina | Saphris® | Comp. sublingual 5 e 10 mg |
| | Lurasidona | Latuda® | Comp 20, 40, 60, 80, 120 mg |

Fonte: adaptada de Palmeira LF, et al., 2013.[110]

**Tabela 5.** Efeitos adversos dos antipsicóticos

| Efeito colateral | Descrição | Comentários |
|---|---|---|
| Distonia aguda | Contração sustentada e involuntária de um ou mais grupamentos musculares (pescoço, boca, língua, braço, coluna, olhos). Exemplos:<br>- Virar os olhos para cima<br>- Ficar com pescoço torto<br>- Ficar com a boca aberta e com a língua enrolada ou para fora<br>- Ficar com a coluna envergada<br>- Ter dificuldade para deglutir e para respirar | A distonia pode ocorrer de forma cíclica, com intervalos de normalidade, o que pode sugerir simulação por parte do paciente.<br>A crise de virar os olhos para cima é a que mais comumente pode ser interpretada desta forma. Contudo, as distonias causam intenso desconforto físico e podem deixar o paciente mais agitado. Ansiedade também pode precipitar uma crise desse tipo, reforçando a impressão de se tratar de simulação. Alguns casos de maior gravidade podem necessitar de atendimento emergencial. |

| Efeito colateral | Descrição | Comentários |
|---|---|---|
| Acatisia | Movimentos repetitivos e involuntários, geralmente das pernas, fazendo com que o paciente fique andando muito ou marchando parado, tenha dificuldade para permanecer sentado muito tempo ou fique balançando os pés e as pernas sem parar. | A acatisia é frequentemente acompanhada por ansiedade, irritabilidade ou, até mesmo, agitação. O paciente pode ter dificuldade para pegar no sono por não conseguir permanecer deitado muito tempo, embora esse sintoma desapareça enquanto o paciente dorme. O familiar muitas vezes não compreende o caráter involuntário desses sintomas e briga com o paciente para que fique parado, o que gera mais estresse e piora os sintomas. |
| Parkinsonismo | Caracterizado por um ou mais sintomas do tipo:<br>- Tremores de repouso em uma ou ambas as mãos, da cabeça ou dos lábios<br>- Movimentos lentos<br>- Redução ou ausência de expressão facial<br>- Dificuldade para iniciar um movimento, desequilíbrio e marcha de pequenos passos.<br>- Rigidez muscular<br>- Excesso de saliva<br>- Ausência completa de movimentos, semelhante à catatonia | Esses sintomas são popularmente conhecidos como efeitos da impregnação do antipsicótico. Os pacientes têm sensibilidade distinta para esses sintomas, sendo mais comuns em idosos, pacientes emagrecidos ou mais fragilizados fisicamente. Eles devem ser reportados ao médico, pois existem medicações que aliviam esses efeitos. Os antipsicóticos também possuem diferenças em relação ao potencial de causar parkinsonismo. Em casos graves, pode se tornar uma emergência médica, podendo levar à desnutrição e desidratação. |
| Discinesia tardia | Distonias que aparecem tardiamente em pacientes que usam antipsicóticos por um longo período. São caracterizadas por uma contratura persistente de um ou mais grupamentos musculares ou por movimentos repetitivos involuntários. | O tipo mais comum é caracterizado por movimentos com a boca e a língua, dando a impressão de o paciente estar sempre mastigando ou com a fala embolada. Pode ocorrer também no quadril e na coluna, levando a uma postura entortada ou a um andar arrastado, e nas pálpebras, fazendo com que ele pisque demais ou tenha dificuldade para abrir os olhos ("pálpebras pesadas"). Se identificada precocemente, pode ser prevenida. |
| Síndrome Neuroléptica Maligna | Reação sistêmica ao antipsicótico, que pode ocorrer independentemente do tempo ou da dose de uso da medicação, evoluindo rapidamente, em algumas horas ou dias, para um quadro de rigidez muscular generalizada, febre alta (normalmente acima de 40º C), confusão mental, taquicardia, sudorese, palidez, aumento ou queda da pressão arterial. É um quadro raro, mas que deve despertar a atenção dos familiares pela gravidade e possíveis complicações. | Trata-se de uma emergência médica, devendo o paciente ser levado imediatamente ao médico. Se não tratado, o quadro pode evoluir para insuficiência renal, arritmias cardíacas, convulsões e coma, com uma taxa de mortalidade de 50%. Alguns casos precisam de internação em CTI para cuidados intensivos. Existem medicações capazes de reverter o quadro. O familiar deve estar atento à ocorrência de rigidez muscular associado à febre e procurar logo um hospital de emergência para uma avaliação médica. Ele não pode se esquecer de avisar ao médico sobre os medicamentos que o paciente está usando. |
| Efeitos cardíacos | Arritmias cardíacas em pacientes com doença cardíaca ou distúrbios de condução cardíaca (arritmias). | Esse efeito é mais comum entre os antipsicóticos de primeira geração de baixa potência, mas podem ocorrer com alguns de alta potência e com os de segunda geração. A dose do antipsicótico influencia o risco de arritmia, sendo mais comum em doses elevadas ou em casos de superdosagem (pacientes que ingeriram a medicação em excesso). Pacientes idosos e cardiopatas devem ser avaliados pelo cardiologista e acompanhados por eletrocardiogramas (ECG) para reduzir o risco de arritmias. |
| Hipotensão ou queda da pressão arterial | Redução da pressão, provocando tonteira, escurecimento da visão, taquicardia e, raramente, desmaio. | O paciente pode sentir-se mal ao levantar rapidamente da posição deitada, o que é conhecido como hipotensão postural, que normalmente melhora quando o paciente se levanta lentamente e espera um pouco antes de ficar de pé. Outros fatores podem contribuir para esse efeito, como desidratação e má alimentação (melhor ingestão de sal). Por isso, os pacientes devem ingerir líquidos e se alimentar em horários regulares. |
| Alterações visuais | - Visão embaçada, dificultando a leitura para alguns pacientes<br>- Crise de glaucoma para quem tem a doença | Os antipsicóticos de baixa potência e medicações para reduzir os efeitos da impregnação (como biperideno e prometazina) podem dificultar a visão, mas esse efeito desaparece com a redução ou suspensão do medicamento. Portadores de glaucoma devem avisar o médico. |
| Alterações cutâneas | - *Rash* cutâneo (manchas ou pápulas avermelhadas pelo corpo)<br>- Hipersensibilidade à luz solar, provocando o escurecimento da pele ou queimaduras de sol | O *rash* cutâneo pode ocorrer no início do tratamento com qualquer antipsicótico, desaparecendo com a suspensão. No caso de hipersensibilidade ao sol, deve-se usar protetor solar nas áreas expostas. |

| Efeito colateral | Descrição | Comentários |
|---|---|---|
| Aumento do colesterol e das gorduras do sangue | - Aumento do colesterol ruim (LDL)<br>- Aumento dos triglicerídeos | Pode ocorrer transitoriamente com alguns antipsicóticos, na maioria das vezes retornando ao normal após alguns meses. Dieta e medicações para reduzir o colesterol podem ser necessários. |
| Ganho de peso e obesidade | - Aumento do peso corporal e ca circunferência abdominal | O ganho de peso ocorre por múltiplos fatores: aumento do apetite, dietas hipercalóricas, sedentarismo, pouca adesão a programas alimentares e de atividades físicas. Ele pode ocorrer com qualquer antipsicótico, principalmente nos primeiros seis meses de uso. A obesidade está relacionada a um maior risco de doenças como diabetes, hipertensão e doenças cardíacas. |
| Alterações hormonais | - Aumento de prolactina<br>- Crescimento de seios nos homens (ginecomastia)<br>- Secreção de leite pelo seio da mulher (galactorreia)<br>- Supressão das menstruações ou irregularidades menstruais | A prolactina é um hormônio secretado pela hipófise e que tem como função estimular a produção do leite materno em mulheres grávidas e puérperas em fase de amamentação. O seu aumento está associado ao uso de alguns antipsicóticos, particularmente os de primeira geração, e pode levar à ginecomastia e impotência sexual nos homens e à galactorréia e parada na mesntruação em mulheres. Esses efeitos são revertidos quando a prolactina retorna aos níveis normais. |
| Efeitos hematológicos | - Redução dos glóbulos brancos (leucócitos) do sangue | O risco é muito baixo, inferior a 1%. A clozapina ficou famosa por esse efeito, sendo preconizado que pacientes em uso da subastância sejam submetidos a hemogramas semanais nas primeiras dezoito semanas de tratamento e depois mensalmente. Porém, outros antipsicóticos, principalmente os de primeira geração e de baixa potência, como a clorpromazina e a tioridazina também podem causar esse efeito. O uso desses antipsicóticos torna-se bastante seguro quando realizados os exames seriados. Os benefícios terapêuticos da clozapina são superiores ao risco, não devendo ser esse um empecilho para o seu uso. |
| Efeitos hepáticos | - Aumento de transaminases (TGO, TGP), gama-GT e fosfatase alcalina (enzimas do fígado)<br>- Esteatose hepática<br>- Hepatite medicamentosa | Podem ocorrer elevações transitórias das enzimas do fígado, mas que com o decorrer do tratamento retornam aos níveis normais. Na maioria dos casos não é preciso suspender o antipsicótico, apenas acompanhar os níveis enzimáticos por exames de sangue periódicos. Esteatose hepática pode ocorrer quando há aumento de colesterol. Hepatite medicamentosa raramente ocorre. |
| Efeitos gastrointestinais | - Náuseas e vômitos<br>- Boca seca<br>- Prisão de ventre | Náuseas e vômitos (mais raramente) podem ocorrer no início do tratamento, mas depois desaparecem. Boca seca é um efeito mais duradouro e que provoca mais desconforto. Ele pode ser atenuado através de um *drops* (preferencialmente *diet* para não causar cáries ou ganho de peso) ou de salivas artificiais vendidas nas farmácias em forma de *spray*. Os pacientes tendem a beber muita água para aliviar esse sintoma, mas essa medida não parece ser muito eficaz no controle desse efeito. A boca seca também pode diminuir no decorrer do tratamento à medida que o organismo for se adaptando à medicação. Aliada à falta de higiene bucal adequada ela é a principal explicação para cáries, gengivites e outros problemas odontológicos em pacientes esquizofrênicos. Em relação à prisão de ventre, uma dieta rica em fibra e o uso de laxantes naturais em momentos de maior dificuldade são geralmente suficientes e normalizam o trânsito intestinal. |
| Efeitos urogenitais | - Retenção urinária<br>- Impotência sexual (disfunção erétil) | Enquanto a retenção urinária costuma ser uma queixa maior em pacientes idosos e do sexo feminino, a impotência sexual é uma queixa frequente dos pacientes jovens e do sexo masculino. |

Fonte: adaptada de Palmeira LF, et al., 2013.[110]

**Tabela 6.** Outros medicamentos utilizados no tratamento da esquizofrenia

| Classe | Medicamentos (substância ativa) | Objetivos | Principais efeitos colaterais |
|---|---|---|---|
| Anticolinérgicos | Biperideno<br>Prometazina | Tratar os efeitos de impregnação dos antipsicóticos, como tremores, rigidez muscular, distonias e outros sintomas parkinsonianos causados pela medicação. | Boca seca<br>Prisão de ventre<br>Retenção urinária<br>Visão embaçada<br>Sonolência<br>Excitação/agitação<br>Ganho de peso |
| Estabilizadores de humor | Carbonato de lítio<br>Ácido Valproico<br>Oxacarbazepina<br>Carbamazepina<br>Lamotrigina | Tratar as alterações de humor, como euforia, irritabilidade, bem como reduzir o grau de impulsividade e agressividade. | Os efeitos colaterais variam de acordo com a medicação utilizada, sendo comum efeitos como sonolência, náuseas, tonteiras, particularmente no início do tratamento. |
| Antidepressivos | Amitriptilina<br>Imipramina<br>Nortriptilina<br>Clomipramina<br>Fluoxetina<br>Sertralina<br>Citalopram<br>Paroxetina<br>Fluvoxamina<br>Escitalopram<br>Mirtazapina<br>Venlafaxina<br>Bupropiona<br>Duloxetina<br>Outros | Tratar quadros depressivos associados à esquizofrenia. | Os efeitos colaterias variam muito, dependendo da medicação utilizada. Em todos os casos existe um risco de piora dos sintomas positivos, como os delírios e alucinações, quando antidepressivos são utilizados. |
| Ansiolíticos e hipnóticos | Diazepam<br>Clonazepam<br>Alprazolam<br>Lorazepam<br>Cloxazolam<br>Bromazepam<br>Estazolam<br>Flunitrazepam<br>Midazolam, Zolpidem<br>Zopiclona<br>muitos outros | Tratar insônia e sintomas de ansiedade, como taquicardia, falta de ar, crises de pânico. Tratar a acatisia, efeito colateral comum aos antipsicóticos.<br>Tratar episódios de agitação, atuando como calmante. | Sonolência<br>Relaxamento muscular<br>Lentidão de movimentos e de reflexos<br>Alterações da marcha<br>Fala arrastada<br>Comportamento desinibido<br>Problemas de memória<br>Risco de dependência física |

Fonte: adaptada de Palmeira LF, et al., 2013.[110]

# Módulo VI
# Tratamentos psicossociais

| Objetivos | |
|---|---|
| 1. | Explicar os princípios que devem nortear os serviços de saúde mental diante do paradigma da recuperação pessoal; |
| 2. | Enfatizar a parceria entre a equipe profissional, pacientes e familiares; |
| 3. | Explicar os diferentes tratamentos disponíveis para a família, para o paciente e com a participação de pares em recuperação; |
| 4. | Mapear os principais recursos no serviço e na comunidade; |
| 5. | Conversar sobre estigma e refletir sobre iniciativas que possam combater o preconceito; |
| 6. | Podem ser necessários de 1 a 2 encontros para abordar esses temas. |

A estrada que leva à recuperação é o tratamento médico e a reabilitação psiquiátrica. Eles são indissociáveis, uma vez que a esquizofrenia requer um tratamento mais abrangente e multidisciplinar, para além dos medicamentos. São como se fossem as duas faces de uma mesma moeda. O objetivo é oferecer aos pacientes a máxima oportunidade de se recuperarem para uma vida mais normal quanto possível. Isso implica oferecer acesso a responsabilidades e privilégios que qualquer cidadão tem em sua comunidade, no âmbito social, vocacional e recreacional. A reabilitação conecta esses objetivos pessoais aos serviços que reduzem a vulnerabilidade e promovem a recuperação.[107]

Um princípio básico é que qualquer paciente é capaz de se recuperar de um transtorno mental. A reabilitação varia na forma, na intensidade e na duração das intervenções, dependendo do nível de funcionamento pré-mórbido, da velocidade de progresso e das perspectivas de recuperação de cada paciente, mas todos irão se beneficiar de alguma forma. Isso porque a reabilitação psiquiátrica deve oferecer um leque de serviços que permitam aos pacientes desempenharem melhor suas habilidades cognitivas, emocionais, sociais, intelectuais e físicas necessárias para viver, aprender, trabalhar e funcionar na comunidade de maneira mais normal e independente possível, com menor interferência dos sintomas (Tabela 7).[107]

| **Tabela 7.** Os 10 "Cs" – princípios fundamentais para a melhor prática da reabilitação psiquiátrica |
|---|
| 1. Compreensivo; |
| 2. Contínuo; |
| 3. Coordenado; |
| 4. Colaborativo; |
| 5. "*Consumer-oriented*" - Orientado ao paciente e seus familiares; |
| 6. Consistente com a fase da doença; |
| 7. Competência em usar tratamentos baseados em evidência; |
| 8. Conectado às qualidades e habilidade e não aos déficits do paciente; |
| 9. Compassivo; |
| 10. Cooperativo com os recursos comunitários e com os gestores. |

Fonte: adaptada de Lieberman RP, 2008.[107]

Portanto, dentro da perspectiva da recuperação pessoal, é esperado que os serviços ofereçam tratamentos personalizados, abrangentes e baseados na melhor evidência científica, assegurando acesso ao melhor tratamento possível para todos os pacientes. Permitindo que cada pessoa desenvolva seus valores e objetivos pessoais, os pacientes irão se diferenciar na sua progressão no *continuum* entre o desajuste e a recuperação, mas todos estarão incluídos na estrada da recuperação pessoal.[107]

Esses tratamentos devem estar centrados nos objetivos pessoais (aspirações, desejos) e não nos objetivos do tratamento em si (evitar que coisas ruins aconteçam, como hospitalização e recaída). Eles pregam o inverso de algumas suposições tradicionais: "a doença mental é apenas um estado em que a pessoa se encontra, ao invés da pessoa resumir-se a uma doença psiquiátrica" e "ter um papel na sociedade ajuda a melhorar os sintomas e a reduzir hospitalizações, ao invés de precisar aguardar que a pessoa atinja a remissão dos sintomas para assumir suas responsabilidades". Os objetivos de recuperação são formulados pelo indivíduo, enquanto o suporte para que esses objetivos aconteçam vem dos tratamentos, ao invés de simplesmente impor os objetivos para o paciente cumprir.[107]

Pesquisadores analisaram 498 textos a partir de 30 documentos práticos e de políticas de saúde mental de seis países – EUA, Inglaterra, Escócia, Irlanda, Dinamarca e Nova Zelândia, levantados através de uma revisão da literatura. Quatro domínios práticos foram descritos como sendo fundamentais como norteadores dos serviços de saúde mental:[120]

- Promover a cidadania: capacitar as pessoas com transtorno mental a exercitar seus direitos e a viver uma vida plena, ou seja, criar serviços que apoiem e estimulem a independência e a autodeterminação. Isso inclui enfrentar o estigma e a discriminação e promover o bem-estar social, produzindo a integração com a comunidade fora do ambiente dos serviços de saúde mental. A recuperação deve ser acompanhada pela luta contra o estigma e a discriminação e a favor da igualdade de oportunidade, liberdade e de acesso à diversão, assim como os demais cidadãos. Isso parte da constatação de que usuários permanecem excluídos de muitos aspectos da vida e que é preciso que se organizem em grupos para lutar pelos seus direitos.
- Maior envolvimento dos usuários na organização dos serviços: os serviços não se restringem à infraestrutura e à qualidade, mas precisam balancear as tensões entre as prioridades dos pacientes e as expectativas mais amplas da comunidade. As pessoas com doença mental, seus familiares e cuidadores são estimulados a contribuir com o desenvolvimento, a prática e a avaliação dos serviços de assistência. Pessoas em recuperação podem contribuir compartilhando suas histórias com outros usuários, servindo de modelo de empoderamento, responsabilidade e autodeterminação.
- Serviços que suportem a recuperação como definida pelo usuário: integrar as experiências subjetivas do adoecer com as práticas baseadas em evidências.
- Relacionamento em parceria: terapeutas e pacientes devem buscar um

relacionamento terapêutico, mas, sobretudo, verdadeiro e sincero. Os profissionais devem incorporar esta visão de recuperação na sua concepção de saúde-doença com uma visão ecológica, considerando mais o contexto de vida, o ambiente e os relacionamentos entre as pessoas e seu ambiente no cuidado à saúde. Deve-se priorizar a tomada de decisão do usuário e apoiar suas escolhas, resguardando o seu direito de correr riscos e fracassar.

## Intervenções sobre o cuidador e a família[121,122]

O cuidador, na maior parte das vezes alguém da família, tem um papel central e estratégico para a recuperação pessoal do paciente. Ele é a pessoa mais próxima ao paciente, que passa entre 6 e 9 horas diárias na função de cuidar, lidando diretamente com problemas e conflitos, que provocam estresse e sobrecarga.

Estudos qualitativos sobre a experiência do cuidador identificaram cinco temas principais de interesse e que precisam ser aperfeiçoados:[122]

- ***Relacionamento com profissionais de saúde:*** a falta de empatia ou atitude de rejeição por parte de alguns profissionais de saúde aos cuidadores é vista por eles como um fator importante que contribui para uma sensação de desvalorização e de que o cuidador seria um "problema". Quando o cuidador não consegue ser ouvido pela equipe, isso provoca sentimento de raiva e frustração. Eles apontam que profissionais deveriam ser mais acolhedores, empáticos e interessados em suas demandas individuais, reduzindo a sensação de isolamento. A facilidade de acesso aos técnicos, o retorno às solicitações e ligações e um contato regular e contínuo ao menos com um profissional da equipe são listados como possíveis soluções.
- ***Valoração da identidade e da experiência do cuidador:*** existe uma expectativa por parte do cuidador de que sua experiência e seu papel sejam reconhecidos e valorizados pela equipe de saúde mental. Quando isso não acontece, cuidadores sentem-se desempoderados e alienados. Alguns profissionais têm uma atitude de descrédito, arrogância ou soberba, não levando em conta opiniões e vivências dos cuidadores. O reconhecimento da *expertise* do cuidador e da necessidade de conhecimento e capacitação para aperfeiçoar o cuidado com o paciente são tidos como essenciais na aproximação do cuidador com os serviços. Uma atitude legitimadora de seu papel e a participação mais ativa no tratamento do paciente são vistas como medidas que podem aumentar a confiança do cuidador e reduzir o estresse e a sobrecarga.
- ***Envolvimento e decisão compartilhada:*** a falta de comunicação entre a equipe e o cuidador sobre decisões do tratamento que podem repercutir diretamente no cuidador provoca insegurança, ansiedade, sentimento de raiva e frustração, aumenta a sensação de sobrecarga e de que os serviços sejam omissos. Profissionais muitas vezes alegam confidencialidade ao paciente, porém cuidadores apontam para a necessidade de uma parceria no cuidado, dividindo responsabilidades e

envolvendo-se mais nas decisões. Isso também contribui para reduzir a sensação de isolamento e a sobrecarga.

- *Informação clara e compreensível:* a informação não é oferecida ou nem sempre vem no momento certo da necessidade do cuidador (p. ex.: primeiro episódio ou internação). O material impresso pode ser útil, porém nem sempre é claro ou pode ser opressivo para ser lido sozinho pelo familiar. Os cuidadores defendem que a informação deve ser ofertada de forma proativa, preferencialmente antes de uma crise ou tão logo o tratamento seja iniciado. Antecipar as informações é uma forma de reduzir o estresse e a sobrecarga, particularmente na ocorrência de uma crise.
- *Acesso aos serviços de saúde:* falta de conhecimento da rede de atendimento, a sensação de ser "jogado" de um serviço a outro, a dificuldade em contactar as pessoas certas e a falta de flexibilidade de horários são apontados pelos cuidadores como fatores que aumentam a sensação de desamparo e estresse, por exemplo, por não saberem quem procurar numa situação de crise. Eles apontam para a necessidade de maior flexibilidade de horários, atendimento próximo à residência e disponibilidade de grupos de suporte a cuidadores.

A intervenção sobre o cuidador e a família com maior nível de evidência é a psicoeducação ampliada. Além de oferecer informações sobre a doença, esses programas oferecem suporte às famílias através de técnicas de comunicação e solução de problemas. Geralmente possuem duas etapas: uma primeira informativa, através de seminários sobre a doença e outra em grupos de familiares para identificação e debate sobre os principais problemas enfrentados por eles. Nesta segunda etapa são aplicadas as técnicas de solução de problema e de facilitação da comunicação entre o cuidador e o paciente, que capacitam e empoderam as famílias para um cuidado mais assertivo, com menor nível de estresse e sobrecarga. Os programas podem ser mistos, incluindo os pacientes nas reuniões, ou somente os familiares.

A psicoeducação ampliada se mostrou mais eficaz do que a psicoeducação *standard*, quando somente as informações são oferecidas. Outras formas de apoio ao cuidador são grupos de suporte par a par (com ou sem a participação de técnicos) e intervenções de autoajuda, através de material impresso, *websites* e vídeos de apoio ao cuidador.

Entre as recomendações de consenso estão:

- Oferecer aos cuidadores uma avaliação sobre suas próprias necessidades e discutir com eles seus pontos de vista e sua força para o cuidado com o paciente.
- Fornecer informação verbal e impressa sobre a doença numa linguagem acessível, oferecendo suporte mais individualizado se necessário.
- Estimular a colaboração entre serviços de saúde mental, cuidador e paciente, respeitando suas necessidades individuais e a interdependência.
- Oferecer programa de psicoeducação que contenha uma mensagem positiva sobre recuperação pessoal com foco no cuidador.

## Intervenções providas por pares (*peer-support*)

Suporte por pares reúne diferentes modelos que têm em comum pacientes mais empoderados e em processo mais avançado de recuperação pessoal, oferecendo apoio a outros pacientes, servindo a eles de exemplo de recuperação.[123]

A forma mais comum são grupos de pares, onde ocorrem relacionamentos recíprocos entre pacientes em diferentes estágios de recuperação, um apoiando o outro. Essa iniciativa é vista por eles como paradigmática, à medida que rompe com valores tradicionalmente associados aos serviços de saúde mental, como desesperança, estigma, baixa expectativa por parte dos profissionais e experiências negativas (p. ex.: internação). O suporte por pares valoriza o conhecimento do paciente através de sua experiência sobre o adoecer e como ele vivencia seu tratamento, provocando uma mudança na cultura dos serviços e nas atitudes dos profissionais. São iniciativas que semeiam esperança, possuem uma visão mais positiva sobre a doença e otimista sobre a recuperação e desenvolvem estratégias mais eficientes de enfrentamento dos problemas e de recuperação pessoal, centradas no empoderamento do indivíduo, no desenvolvimento de sua autoeficácia e sendo terapêutica também para o par que lidera (conceito de "terapeuta ajudante"). Tem sido crescente o número de pacientes empregados por serviços de saúde mental para atuarem como pares e participarem ativamente da equipe terapêutica.[123]

No Brasil e no Reino Unido, pares vêm utilizando programas estruturados de recuperação pessoal, como o Plano de Ação para Recuperação e Bem-Estar (WRAP – *Wellness Recovery Action Plan*), Rede de Ouvidores de Vozes (*Hearing Voices Network*) e Comunidade de Fala, com o objetivo de melhorar a habilidade de manejo da doença e dos sintomas. Programas como: A Voz dos Usuários,[124] Projeto Transversões,[125] Grupo de Acolhimento de Portadores[126] e Programa Entrelaços[127] incluem uma mensagem positiva sobre a esquizofrenia, procurando transmitir esperança, municiam o paciente com informações sobre a doença (psicoeducação) e com estratégias de enfrentamento e habilidades para administrar as mudanças de vida.[123-130] Têm foco na prevenção de recaídas, na decisão compartilhada sobre o tratamento, no manejo de sintomas psicóticos mais persistentes, nas metas e objetivos pessoais para a recuperação e no desenvolvimento de hábitos de vida com foco no bem-estar, como dieta, exercícios, uso de drogas, saúde financeira, comunicação, relacionamentos, organização e trabalho de casa. Estudos têm demonstrado que esses programas contribuem para redução de sintomas positivos e negativos, do risco de internação e para o empoderamento dos pacientes.[122]

## Tratamento comunitário assertivo

Trata-se de atendimento integral com uma equipe multidisciplinar, que se envolve em todas as áreas de cuidado ao paciente, disponível por 24 horas, 7 dias por semana, para atuar na comunidade, como na casa do paciente, no local de trabalho, etc. O tratamento permite o acompanhamento mais próximo do paciente e de suas necessidades, aumentando a adesão e reduzindo as hospitalizações. Prioriza os casos mais graves e mais complexos, por terem uma relação paciente-*staff* menor (10:1).[122,131]

Estão incluídas no tratamento comunitário as alternativas à internação de pacientes agudos, como hospital-dia, casas que acolhem o paciente em crise como alternativa à hospitalização e equipes de saúde mental treinadas em resolução de crise que tratam o paciente em sua casa ou em moradia assistida, combinando cuidados de saúde e assistência social.[132]

Há evidências de que o tratamento comunitário assertivo reduz os sintomas, aumenta a adesão à medicação, aumenta os dias em moradias comunitárias e reduz moradias de rua, além de trazer maior satisfação com o tratamento por parte do paciente e de seus familiares.[131]

## Intervenções para melhorar a adesão

Terapias de adesão são terapias breves, de quatro a oito sessões, focadas na adesão, na redução do estigma, na solução de problemas relacionados à medicação, utilizando técnicas de entrevista motivacional.[122]

Uma aliança terapêutica forte, otimizando a eficácia do tratamento médico ao tempo em que se minimiza o desgaste causado pelos efeitos adversos, é um dos aspectos mais importantes no manejo do paciente para assegurar sua adesão. Essa aliança deve se iniciar com o foco nos objetivos em comum entre médico e paciente para o tratamento. A discussão sobre adesão deve ser colocada como desejo do médico para alcançar os objetivos em comum e não como medida de controle ou cerceamento. O médico deve tentar sempre manter a discussão sobre adesão de maneira positiva e procurar reforçar a aliança, mesmo que haja por parte do paciente discordâncias sobre a necessidade de medicação. Caso a coerção seja necessária, ela deve ser utilizada como último recurso, com a necessidade de explicar ao paciente a decisão tomada. A aliança terapêutica deve ser priorizada mesmo que haja uma recaída, utilizando o princípio da redução de danos, compreendendo a recaída como parte da evolução natural da doença e não culpabilizando o paciente pela não adesão. Afirmações como "eu sabia que você ia recair" ou "eu te avisei" devem ser evitadas para facilitar o retorno do paciente ao tratamento. Uma forma de normalizar esse processo é descrever a não adesão como um "experimento" aberto a novos aprendizados e reflexões. A conversa sobre adesão deve ser pautada sob um diálogo de como alcançar melhores resultados dentro dos objetivos do paciente e não tratada como simples obediência à prescrição médica.[133]

## Arteterapia

Terapias que utilizam a arte (pintura, teatro, música, dança) para trabalhar a expressão, a comunicação, a autoconsciência e estimular a conexão social. Estudos têm demonstrado que a arteterapia possui moderado a alto nível de evidência, particularmente em relação à melhora de sintomas negativos.[122]

## Terapia cognitivo-comportamental

A terapia cognitivo-comportamental para psicose (TCCp) é uma técnica de psicoterapia individual que visa estabelecer conexões entre os pensamentos, sentimentos e ações do paciente, estimulando a reavaliação de suas percepções e crenças, maior consciência sobre os sintomas e desenvolvimento de habilidades de enfrentamento e redução do estresse, melhorando o nível de resiliência.[122]

O conteúdo da terapia envolve identificar as experiências aberrantes e os pensamentos estressantes, compreender como se desenvolveram e trabalhar para dar um sentido às crenças que deles resultam. Compreende desenvolver uma capacidade cognitiva de automonitoramento para identificar vieses de pensamento, processos emocionais e crenças centrais sobre si e sobre os outros e relacionar os pensamentos com o humor e com o comportamento. Detalhes sobre a técnica podem ser obtidos em manuais sobre TCCp.[134-136]

A TCCp tem moderado a alto nível de evidência em relação à redução das hospitalizações, à melhoria dos sintomas, inclusive os depressivos e as alucinações, e do funcionamento social. Ela é recomendada pelos principais *guidelines* de tratamento da esquizofrenia e deve ser oferecida a todos os pacientes. Contudo, ela ainda é pouco priorizada pelos serviços de saúde mental, faltam terapeutas habilitados e existe dificuldade por parte dos profissionais de elegerem os pacientes para esse tipo de tratamento.[122,131,137]

## Terapia de remediação cognitiva

Dificuldades cognitivas interferem com a adesão e o progresso do paciente nos programas de reabilitação. Não só o paciente tem mais dificuldade de cumprir com as metas e os objetivos da reabilitação, como ele pode se sentir mais estressado e apresentar piora dos sintomas ou recorrer a ambientes mais protegidos.[138]

Terapia de remediação cognitiva tem sido o nome empregado para um grupo variado de terapias que têm foco na melhora do desempenho cognitivo e de outras funções, como habilidades sociais e de vida diária. Pode ser realizada individualmente ou em grupo e as evidências vêm aumentando substancialmente, com melhora de funções cognitivas, como memória, aprendizado e raciocínio, melhora da capacidade de solução de problemas do cotidiano e do funcionamento social.[122,139]

## Treinamento de habilidades sociais

Habilidades sociais compreendem um repertório de habilidades que utilizamos para responder adequadamente aos ambientes sociais, sendo capazes de perceber e analisar o que cada ambiente oferece em particular como norma (cultural e situacional) de comportamento. A adaptação ao ambiente social envolve reforços que cada situação social exerce em nossa habilidade ao longo da vida, aumentando o repertório de habilidades e a competência social de cada um (aprendizado de comportamentos sociais).[140]

Na esquizofrenia ocorre dificuldade em habilidades sociais que podem ser decorrentes de falhas na aquisição ao longo da vida (p. ex.: por dificuldades cognitivas desde a infância), consequência dos sintomas ou por isolamento social prolongado e falta de estímulo e oportunidade social.[140]

O treinamento de habilidades sociais pode ser realizado individualmente ou em grupo e visa melhorar o desempenho do paciente em seu ambiente cotidiano, reduzindo o estresse e as dificuldades em situações sociais específicas. Utiliza técnicas comportamentais para oferecer um treinamento de habilidades com o objetivo de melhorar a interação com outras pessoas, permitir uma vida mais independente

e um melhor funcionamento em tarefas comunitárias. Há evidência de que pode melhorar sintomas negativos.[122,131]

## Reabilitação vocacional

Existem dois tipos principais de intervenção: suporte ao emprego e treinamento vocacional.

Suporte ao emprego (*individual placement support* – IPS) consiste em colocar o paciente em vaga de emprego competitivo tão logo ele manifeste o desejo de trabalhar, oferecendo suporte contínuo enquanto ele estiver empregado, por um time multidisciplinar, que inclui um especialista em saúde mental e um em emprego. O paciente começa trabalhando poucas horas por semana e vai aumentando gradativamente a quantidade de horas trabalhadas, até 20-25 horas por semana. Alguns chegam a trabalhar em carga horária plena.[122,131,139]

Há evidências de que essa forma de reabilitação para o trabalho seja mais eficaz do que trabalho protegido, com o paciente permanecendo mais tempo no emprego e com maior quantidade de horas trabalhadas por semana, sem piora dos sintomas.[139]

O treinamento vocacional consiste num grupo de intervenções para preparar o paciente para o trabalho, incluindo treinamento de habilidades, remediação cognitiva e terapia cognitivo-comportamental. O paciente pode ser depois alocado em um emprego competitivo ou em cooperativas de trabalho ou em trabalhos protegidos.[122]

A recomendação é que todo paciente que deseje trabalhar seja inserido em um programa de reabilitação vocacional. Para aqueles que se julgarem prontos para o retorno ao mercado de trabalho, oferecer retorno através de um programa de suporte ao emprego; para aqueles que não estiverem prontos, mas desejarem trabalhar, oferecer treinamento vocacional.[122,131]

## Intervenções sobre o estilo de vida

Programas voltados para o bem-estar e qualidade de vida, como atividades físicas, alimentação saudável e tratamento do tabagismo devem ser oferecidos como parte do programa de reabilitação. Técnicas comportamentais e motivacionais são utilizadas para estimular o engajamento e a conscientização dos pacientes e possibilitar mudanças de hábitos e aquisição de novas habilidades.[122,131]

Aos pacientes que estiverem obesos (IMC > 30) ou no sobrepeso (IMC = 25-29) deve ser oferecido programa que inclua aconselhamento nutricional, informação sobre o gasto calórico e o controle da porção de comida, monitoramento do peso, da dieta e dos níveis de atividade física diária.[131]

Para os pacientes tabagistas, oferecer programas que ajudem a reduzir ou abolir o cigarro, considerando uso de terapias de reposição de nicotina (adesivos, gomas de mascar, pastilhas ou *spray*) e/ou medicamentos (p. ex.: bupropiona e vareniciclina), associados a suporte psicológico individual ou em grupo.[122]

## Combate ao estigma

O combate ao estigma e a advocacia são elementos centrais. O estigma desencoraja pacientes e familiares a procurarem tratamento, os exclui do convívio social e alimenta falsas crenças na sociedade, como violência, imprevisibilidade e intratabilidade. As pessoas atingidas pelo estigma experimentam vergonha,

rejeição, sentem-se desvalorizadas e têm sua autoestima combalida. Lutar pelos seus direitos e igualdade de oportunidades muitas vezes reside mais no campo da advocacia do que da clínica, sendo importantes as organizações de familiares e pacientes para aumentar sua representatividade nos conselhos de saúde, na Defensoria e no Ministério Público e nas Câmaras Legislativas.[141]

Na esperança de reduzir o estigma, campanhas em vários países vêm reforçando os aspectos biológicos e genéticos da esquizofrenia, promovendo o conceito de que a esquizofrenia é uma "doença como qualquer outra". Conceitos como "a esquizofrenia é causada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais ao longo do desenvolvimento da pessoa", "o cérebro das pessoas com esquizofrenia é diferente do cérebro de pessoas sem a doença", "genes que aumentam o risco de esquizofrenia já foram identificados", "alterações na estrutura cerebral e em neurotransmissores estão por trás da doença", "a predisposição é herdada, mas existem fatores como complicação durante a gestação e o parto e exposição pré-natal a vírus que podem servir de gatilho" têm sido empregados por programas como o "Mudando Mentes" (*Changing Minds, Royal College of Psychiatrists*, Inglaterra), "Abrindo as Portas" (*Open the Doors, World Psychiatric Association*, EUA), e o programa do NAMI (*National Alliance on Mental Illness*, EUA).[142]

O conceito de doença biológica tem ajudado a reduzir a culpa da família e o sentimento de fracasso do paciente, uma vez que a doença é atribuída a fatores fora do seu controle. Esta abordagem parece reduzir o estigma e fazer as pessoas encararem a doença de forma mais positiva, sem culpar o indivíduo. Entretanto, este conceito tem sido questionado pela comunidade científica como a única fórmula antiestigma, pois pode passar a impressão de que a esquizofrenia é uma doença imutável, que caminha inevitavelmente para um estado mais grave e crônico. Isso pode reforçar alguns preconceitos, como o de que o tratamento em nada adiantará e que a pessoa se tornará dependente e incapaz, contribuindo para um maior distanciamento social e exacerbação da resistência à doença mental.[142]

Pesquisadores da Universidade de Marburg, Alemanha, publicaram um artigo em que propõem um programa antiestigma "multifatorial", que inclua, além dos aspectos biológicos e genéticos, fatores psicológicos e sociais, como eventos da vida da pessoa, estressores do dia a dia, comunicação familiar e traumas, como fatores de risco para o adoecimento e recrudescimento da esquizofrenia. Argumentam que fatores psicossociais podem ajudar a reduzir estigmas que não são atingidos pelo modelo biológico, como as possibilidades de recuperação da pessoa e a importância dos tratamentos médico e psicossocial para a mudança do desfecho da doença.[142]

A disseminação dessas ideias na comunidade, através de campanhas na mídia, inserções no rádio e TV, cartazes em transportes coletivos, divulgação da informação em escolas e outros espaços comunitários ajuda a combater o estigma ao se apresentar a esquizofrenia sob esse novo olhar. O depoimento de pares recuperados, que se tornam exemplos de superação, pode contribuir também na redução do estigma, ao mostrar que uma pessoa com esquizofrenia pode levar uma vida normal como qualquer outra.

# Módulo VII
# Situações especiais

**Objetivos**

1. Discutir situações especiais, como abuso de substâncias e suicídio;
2. Refletir sobre abordagens e tratamentos;
3. Geralmente um encontro é suficiente para debater esses temas.

## Abuso de substâncias

Um número significativo de pacientes com esquizofrenia apresenta um comportamento abusivo em relação a substâncias psicoativas. Numa revisão da literatura chegou-se a uma taxa em torno de 40%-60% de pacientes com algum histórico de abuso de substâncias. Segundo algumas estimativas, a principal dependência é da nicotina (na faixa de 75%), seguida da maconha e do álcool (na faixa de 50%) e da cocaína (20%).[143,144]

Drogas como maconha e cocaína, por exemplo, estão relacionadas a um curso mais grave, com mais recaídas e hospitalizações, e a sintomas mais severos. Drogas ilícitas também podem desencadear a psicose em indivíduos suscetíveis à psicose ou com história familiar, o que já ficou bem estabelecido na literatura em relação à maconha (aumento do risco entre 2 e 4,5 vezes).[145]

Pacientes com comorbidade com dependência química também possuem maior risco de doenças infectocontagiosas, pobre adesão ao tratamento, maior risco de suicídio, de criminalidade e de viver em situação de rua.[145]

Entender as razões para o uso de drogas apesar dos notórios prejuízos à pessoa e à doença deve nortear as estratégias de engajamento e tratamento desses pacientes. Spencer e cols. (2002) viram que a principal motivação para o uso de drogas na esquizofrenia era buscar alívio para sintomas como tédio, depressão, ansiedade e insônia (37%).[146]

Profissionais devem encarar a dependência química como uma comorbidade e não simplesmente condenar o uso de drogas. Devem oferecer tratamento para os sintomas que possam estar influenciando no abuso em serviços-dia que possuam atividades estruturadas e pares recuperados integrados com a equipe de saúde mental.[145]

## Suicídio

Entre 20% e 50% dos pacientes tentarão o suicídio ao longo da vida e 1 em cada 20 pode morrer por suicídio. O risco de suicídio é 4 vezes mais alto do que na população geral e ele parece persistir ao longo da doença, embora possam ocorrer flutuações de acordo com cada estágio.[147]

Entre os sinais de alerta para o comportamento suicida estão sintomas psicóticos causando

prejuízos funcionais importantes, sintomas positivos causando comportamentos de risco ou caótico, humor deprimido e desesperança, abuso de substância e estresse social, seja por perda de suporte social ou por mudanças no ambiente social (p. ex.: perdas na família, rompimentos afetivos, mudança de casa). O risco nessas situações aumenta na presença de tentativas de suicídio prévias, baixa adesão ao tratamento e impulsividade/agressividade.[147]

Entre as medidas de tratamento estão: oferecer um local com supervisão e intervenção de crise (p. ex.: serviços-dia, residência assistida, hospitalização), suporte e orientação à família (p. ex.: limitar acesso a armas potenciais, referências para uma situação de emergência), tratamento para redução de sintomas psicóticos e depressivos e assistência social.[147]

## Conclusão

A chave que abre a porta do tratamento efetivo é engajar pacientes e seus familiares de forma colaborativa para identificar e alcançar os objetivos comuns que possam levar a uma vida mais funcional e satisfatória.

O emprego de terapias baseadas em evidência tão logo o paciente adoeça é o alimento que pacientes e suas famílias precisam para fazer a travessia da doença em direção à saúde.

Pacientes e familiares chegam na maioria das vezes desesperançosos, dependentes e desengajados pelo medo, incompreensão, desinformação e passividade que o adoecimento provoca. É de responsabilidade dos profissionais e dos serviços elaborar e implementar seus programas de forma a motiva-los e tornar regra a participação ativa deles.

Quando as famílias são engajadas em programas de reabilitação que oferecem a elas informação sobre a doença e que praticam com elas habilidades de comunicação e solução de problemas, as taxas de recaída caem pela metade ou um terço. Porém, quando famílias são negligenciadas pelos serviços ou pelos profissionais, a escalada do estresse pode inviabilizar a recuperação do paciente. Trocando em miúdos, famílias abastecidas com o conhecimento, com habilidades de enfrentamento, comunicação e solução de problemas conferem benefícios protetores à evolução do paciente.

A experiência de ser um sujeito ativo no processo de tratamento confere aos pacientes e seus familiares confiança, otimismo e esperança. A esperança é reforçada quando eles se sentem à vontade para expressar seus medos, preocupações e sofrimento, sabendo que encontrarão terapeutas empáticos, encorajadores, otimistas e persistentes diante dos reveses e das incertezas da vida.

# Referências


1. Rossler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rossler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Aug;15(4):399-409.
2. OMS. YLD estimates, 2000 and 2015. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2015 . Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html.
3. Schulze B, Angermeyer MC. Subjective experiences of stigma. A focus group study of schizophrenic patients, their relatives and mental health professionals. Social Science & Medicine. 2003;56(2):299-312.
4. Angermeyer MC, Schulze B, Dietrich S. Courtesy stigma: A focus group study of relatives of schizophrenia patients. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2003;38:593.
5. Schulze B. Stigma and mental health professionals: A review of the evidence on an intricate relationship. Int Rev Psychiatry. 2007 Apr;19(2):137-55.
6. Tay-Teo K, Pezzullo L, Violin BB, Dias T, Pititto L, Guarniero F. The cost of relapse in the treatment of schizophrenia in Brazil. J Bras Econ Saúde. 2014;6(2):102-5.
7. Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. Revista de Saúde Pública. 2006;40(2):304-9.
8. Torres-González F, Ibanez-Casas I, Saldivia S, et al. Unmet needs in the management of schizophrenia. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2014;10:97-110. doi:10.2147/NDT.S41063.
9. Davidson L, Rakfeldt J, Strauss J. The roots of the recovery movement in psychiatry. John Wiley & Sons. Oxford; 2010:1-22.
10. Roe D, Mashiach-Eizenberg M, Lysaker P. The relation between objective and subjective domains of recovery among persons with schizophrenia-related disorders. Schizophrenia Research. 2011;131(1-3):133-8.
11. Falkai P, Rossner M, Schulze T, Hasan A, Brzózka M, Malchow B, et al. Kraepelin revisited: schizophrenia from degeneration to failed regeneration. Molecular Psychiatry. 2015;20(6):671-6.
12. Cohen P, Cohen J. The clinician's illusion. Arch Gen Psychiatry. 1984;41:1178-82.
13. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. American Journal of Psychiatry. 1994;151:10,1409-16.
14. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, I: Methodology, study sample, and overall status 32 years later. Am J Psychiatry. 1987 Jun;144(6):718-26.
15. Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: a concept in search of research. Psychiatr Serv. 2005 Jun;56(6):735-42.
16. Davidson L, Schmutte T, Dinzeo T, Andres-Hyman R. Remission and recovery in schizophrenia: practitioner and patient perspectives. Schizophrenia Bulletin. 2008;34(1):5-8.
17. Lieberman RP. Recovery from disability. Manual of psychiatric rehabilitation. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2008.
18. Giusti L, Ussorio D, Tosone A, Di Venanzio C, Bianchini V, Necozione, S, et al. Is Personal Recovery in Schizophrenia Predicted by Low Cognitive Insight?. Community Mental Health Journal. 2014;51(1):30-7.
19. O'Keeffe, et al. A provisional qualitative analysis of the meaning of and influences on recovery according to people diagnosed with a first episode psychosis 20 years ago and their family members/partners. Florence. SIRS; 2016.
20. The Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Working Definition of Recovery [Internet]. 2012. Disponível em: https://www.samhsa.gov.
21. Anthony WA. Recovery from mental illness: the guiding vision of the mental health service system in the 1990s. Psychosocial Rehabilitation Journal. 1993;16(4):11-23.
22. O'Keeffe, et al. A systematic review and meta-synthesis of service users' perceptions of the meaning of and influences on recovery in psychosis. Florence. SIRS; 2016.
23. Carpenter WT. Schizophrenia: Disease, Syndrome, or Dimensions? Fam Proc. 2007;46:199-206.
24. Wiest G. Neural and mental hierarchies. Frontiers in Psychology. 2012;3:516.
25. Palmeira LF, Geraldes MT, Bezerra AB. Entendendo a esquizofrenia: como a família pode ajudar no tratamento? Editora Interciência. Rio de Janeiro; 2013. p. 105-39.
26. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychol Med Monogr Suppl. 1992;20:1-97.
27. Amador X. I am not sick I don't need help! Vida Press, 10th anniversary edition, 2011, 254 pg.
28. Palmeira LF, Geraldes MT, Bezerra AB. Entendendo a esquizofrenia: como a família pode ajudar no tratamento? Rio de Janeiro: Editora Interciência; 2013. p. 141-72.
29. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry. 1982 Jul;39(7):789-94.
30. King S. Is expressed emotion cause or effect in the mothers of schizophrenic young adults? Schizophrenia Research. 2000;45(1):65-78.
31. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT. Heterogeneity of schizophrenia: a study of individual neuropsychological profiles. Schizophrenia Research. 2004;71(2):307-21.
32. Frangou S. Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. Frontiers in Human Neuroscience. 2009;3:79.
33. Harvey P. The Genetics of Cognitive Impairment in Schizophrenia. Psychiatry (Edgmont). 2008;5(6):65-7.
34. Green MF, Kern RS, Robertson MJ, Sergi MJ, Kee KS. Relevance of neurocognitive déficits for functional outcome in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P (eds.). Cognition in schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies. New York: Oxford University Press; 2002. p. 178-92.
35. Girolamo G. WHO Studies on Schizophrenia: An Overview of the Results and Their Implications for the Understanding of the Disorder. In: Breggin P and Stern M. Psychosocial Approaches to Deeply Disturbed Persons. New York: The Haworth Press; 1996. p. 213-31.
36. 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(2):98-102.
37. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis: the critical-period hypothesis. International Clinical Psychopharmacology. 1998;13:S31-S40.
38. McGlashan TH. Schizophrenia in translation: is active psychosis neurotoxic? Schizophrenia Bulletin. 2006;32(4):609-13.
39. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. British Journal of Psychiatry. 2014;205(02):88-94.
40. Carvajal C. Poor response to treatment: beyond medication. Dialogues Clin Neurosci. 2004;6(1):93-103.
41. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. Archives of General Psychiatry. 2005;62(9):975-83.
42. Larsen TK, Melle I, Auestad B, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, et al. Early detection of first-episode psychosis: the effect on 1-year outcome. Schizophrenia Bulletin. 2006;32(4):758-64.
43. Singh SP, Cooper JE, Fisher HL, Tarrant CJ, Lloyd T, Banjo J, Jones P. Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). Schizophrenia Research. 2005;80(1):117-30.
44. Mcgorry P, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. World Psychiatry. 2008;7(3):148-56.
45. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. Schizophr Bull. 1996;22:305-26.
46. McGorry P. Issues for DSM-V: Clinical Staging: A Heuristic Pathway to Valid Nosology and Safer, More Effective Treatment in Psychiatry. American Journal of Psychiatry. 2007;164(6):859-60.
47. McGorry P, Hickie I, Yung A, Pantelis C, Jackson H. Clinical Staging of Psychiatric Disorders: A Heuristic Framework for Choosing Earlier, Safer and more Effective Interventions. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2006;40(8):616-22.
48. Morrison A, French P, Walford L, Lewis S, Kilcommons A, Green J, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. British Journal Of Psychiatry. 2004;(185):291-97.
49. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. Schizophrenia Bulletin. 2003;29(4):771-90.
50. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2005;39(11-12):964-71.
51. Yung AR, Killackey E, Hetrick SE, Parker AG, Schultze-Lutter F, Klosterkoetter J, et al. The prevention of schizophrenia. International Review of Psychiatry. 2007;19(6);633-46.
52. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. J Clin Psychiatry. 2007 Apr;68(4):546-57.
53. Craig TKJ, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. BMJ. 2004;329(7474):1067.
54. Girgis RR, et al. Risperidone in first-episode psychosis: a longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. Schizophrenia Research. 2006;82(1):89-94.
55. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Archives of General Psychiatry. 2005;62(4):361-70.
56. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. Journal of Clinical Psychiatry. 2007;68(5):654-61.
57. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J, le Quach P, et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. Archives of General Psychiatry. 2008;65(7):762-71.
58. Harris MG, Henry LP, Harrigan SM, Purcell R, Schwartz OS, Farrelly SE, et al. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study. Schizophrenia Research. 2005;79(1):85-93.
59. Norman RMG, Manchanda R, Malla AK, Windell D, Harricharan R, Northcott S. Symptom and functional outcomes for a 5 year early intervention program for psychoses. Schizophrenia Research. 2011;129(2):111-5.
60. Weiden P, William G. Assessment and treatment selection for "revolving door" inpatients with schizophrenia. Psychiatric Quarterly. 1997;68(4):377-92.
61. Velligan DI, Lam YWF, Glahn DC, Barrett JA, Maples NJ, Ereshefsky L, et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. Schizophrenia Bulletin. 2006;32(4):724-42.

62. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. Psychiatric Services. 1998;49(2):196-201.
63. Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwin T, Kashner M, et al. Validity of Electronically Monitored Medication Adherence and Conventional Adherence Measures in Schizophrenia. Psychiatr Serv. 2007 Jun;58(6):844-7.
64. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. The Journal of Clinical Psychiatry. 2006;67(3):453-60.
65. Kane JM. Treatment adherence and long-term outcomes. CNS Spectrums. 2007;12.S17:21-6.
66. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. Therapeutic Advances in Psychopharmacology. 2013;3(4):200-18.
67. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Archives of General Psychiatry. 1999;56(3):241-7.
68. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2004 Apr;161(4):692-9.
69. Becker MA, Young MS, Ochshorn E, Diamond RJ. The relationship of antipsychotic medication class and adherence with treatment outcomes and costs for Florida Medicaid beneficiaries with schizophrenia. Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research. 2007;34(3):307-14.
70. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophr Res. 2011 Apr;127(1-3):83-92.
71. 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. 2013 Oct;74(10):957-65.
72. Pikryl R, Kučerová HP, Vrzalová M, Češková E. Role of long-acting injectable second-generation antipsychotics in the treatment of first-episode schizophrenia: a clinical perspective. Schizophr Res Treatment. 2012;2012:764-9.
73. Weiden PJ, Turkingtno D. Assessment and management of medication nonadherence in schizophrenia. In: Lieberman, Murray. Comprehensive care of schizophrenia. 2nd ed. Oxford University Press Inc. 2012:219-43.
74. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. Therapeutic Advances in Psychopharmacology. 2014;4(5):198-219.
75. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Hellemann GS, Gretchen-Doorly D, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2015 Aug;72(8):822-9.
76. Mesones-Peral JE, Gurillo-Muñoz P, Sánchez-Sicilia MP, Miller A, Grifant-Fernández A. Hospitalizations and economic analysis in psychotic patients with paliperidone palmitate long-acting injection. Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition). 2017;10(1):33-7.
77. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophrenia Bulletin. 1998;24(1):75-85.
78. Elkis H, Meltzer HY. Esquizofrenia refratária. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(Supl II):S41-7.
79. Kane JM. Clinical efficacy of clozapine in treatment-refractory schizophrenia: An overview. The British Journal of Psychiatry, 1992.
80. Silveira ASA, Rocha DMLV, Faissol Attux CRF, Dalbio CS, da Silva LA, Helio Elkis H, et al. Patterns of clozapine and other antipsychotics prescriptions in patients with treatment-resistant schizophrenia in community mental health centers in São Paulo, Brazil. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo). 2015;42(6):165-70.
81. Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. J Psychopharmacol. 2010;24(7):965-71.
82. Tungaraza TE, Farooq S. Clozapine prescribing in the UK: views and experience of consultant psychiatrists. Ther Adv Psychopharmacol. 2015;5(2):88-96.
83. Schuttle P. Risk of clozpine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. Ann Pharmacother. 2006;40(4):683-8.
84. Alvir JMJ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis – incidence and risk factors in the United States. New England Journal of Medicine. 1993;329(3):162-7.
85. Leff J, Vaughn C. Expressed emotion in families. New York: The Guilford Press, 1985.
86. Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. Archives of General Psychiatry. 1998;55(6):547-52.
87. Bebbington P, Kuipers L. The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. Psychological Medicine. 1994;24(3):707-18.
88. Marom S, Munitz H, Jones PB, Weizman A, Hermesh H, et al. Familial expressed emotion: Outcome and course of Israeli patients with schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2002;28(4):731-4.
89. Lopez SR, Nelson KA, Snyder KS, Mintz J. Attributions and affective reactions of family members and course of schizophrenia. Journal of Abnormal Psychology. 1999;108:307-14.
90. Vaughn CE, Leff JP. The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. The British Journal of Psychiatry. 1976;129(2):125-37.
91. Pitschel-Walz G, et al. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia: a meta-analysis. Focus. 2015.
92. Tarrier N, Barrowclough C, Porceddu K, Fitzpatrick E. The Salford Family Intervention Project: Relapse rates of schizophrenia at five and eight years. British Journal of Psychiatry. 1994;165:829-32.
93. Owen MJ, Williams HJ, O'Donovan MC. Schizophrenia genetics: advancing on two fronts. Current Opinion in Genetics & Development. 2009;19(3):266-70.
94. Rujescu D, Karayiorgou M. Genetic factors in the diagnosis and treatment of schizophrenia. In: Lieberman, Murray. Comprehensive Care of Schizophrenia. 2nd ed. Oxford University Press Inc; 2012. p. 378-92.
95. Cook EH Jr, Scherer SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. Nature. 2008 Oct 16;455(7215):919-23.
96. Varki A, Geschwind DH, Eichler EE. Explaining human uniqueness: genome interactions with environment, behaviour and culture. Nature Reviews Genetics. 2008;9(10):749-63.
97. Turner DJ, Miretti M, Rajan D, Fiegler H, Carter NP, Blayney ML, et al. The rates of de novo meiotic deletions and duplications causing several genomic disorders in the male germline. Nat Genet. 2008 Jan;40(1):90-5.
98. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, et al. 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2015 Nov 19;1:15071.
99. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia: Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. Archives of General Psychiatry. 1989;46(10):867-72.
100. Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Läksy K, Moring J, et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. The British Journal of Psychiatry. 2004;184(3):216-22.
101. Kendler KS, Eaves LJ. Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. The American Journal of Psychiatry, 1986.
102. Kimberlie D, Murray RM. Environmental risk factors for psychosis. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2005;7(1):69.
103. Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. Brain Research Reviews. 2000;31(2):106-12.
104. Straube ER, Hahlweg K, editors. Schizophrenia: concepts, vulnerability, and intervention. Springer Science & Business Media, 2012.
105. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, et al. Developmental processes in schizophrenic disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. Schizophrenia Bulletin. 1992;18(3):387-425.
106. Khouri P. Continuum Versus Dichotomy in Theories of Schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin. 1977;3(2):262-7.
107. Lieberman RP. Recovery from disability. Manual of Psychiatric Rehabilitation. Washington: American Psychiatric Publishing Inc; 2008. p. 38-87.
108. Girgis R, Abi-Dargham. Pathobiology of schizophrenia: implications for treatment. In: Lieberman, Murray. Comprehensive Care of Schizophrenia. 2nd ed. Oxford University Press Inc; 2012. p. 17-36.
109. Tandon R. Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. The Journal of Clinical Psychiatry. 2011;72(suppl 1).
110. Palmeira LF, Geraldes MT, Bezerra AB. Entendendo a esquizofrenia: como a família pode ajudar no tratamento? Rio de Janeiro: Editora Interciência; 2013. p. 219-56.
111. Bressan RA, Pilowsky LS. Imaging the glutamatergic system in vivo-relevance to schizophrenia. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2000;27(11):1723-31.
112. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? Current Pharmaceutical Design. 2010;16(5):488-501.
113. Das S, Barnwal P, Winston AB, Mondal S, Saha I. Brexpiprazole: so far so good. Therapeutic Advances in Psychopharmacology. 2016;6(1):39-54.
114. Brissos S, Veguilla M, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. Therapeutic Advances in Psychopharmacology. 2014;4(5):198-219.
115. Rainer MK. Risperidone long-acting injection: a review of its long term safety and efficacy. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2008;4(5):919-27.
116. Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Quiroz JA, Lim P, Eerdekens M, et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2010 Sep;35(10):2072-82.
117. Lindenmayer J. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2010;6:261-7.
118. Cruz MP. Aripiprazole lauroxil (Aristada): An extended-release, long-acting injection for the treatment of schizophrenia. Pharmacy and Therapeutics. 2016;41(9):556-9.
119. Food and Drug Administration (FDA). NDA [22.173] Risk Evaluation and Mitigation Strategy [Internet]. Disponível em: https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm202330.pdf.
120. Le Boutillier C, et al. What does recovery mean in practice? A qualitative analysis of international recovery-oriented practice guidance. Psychiatric Services. 2011;62(12):1470-76.
121. Magliano L, et al. Social and clinical factors influencing the choice of coping strategies in relatives of patients with schizophrenia: results of the BIOMED I study. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 1998;33(9):413-9.
122. National Collaborating Centre For Mental Health. Psychosis and schizophrenia in adults: the nice guideline on treatment and management. Updated Edition. 2014.
123. Swarbrick M. Expertise from experience: mental health recovery and wellness. In: Thornicroft G, Szmukler G, Mueser K, Drake R, editors. Oxford Textbook of Community Mental Health. New York: Oxford University Press; 2011. p. 73-9.
124. Serpa Jr. Relatos de experiências em recovery: usuários como tutores, familiares como cuidadores/pesquisadores e efeitos destas práticas em docentes e pesquisadores em saúde mental. Cadernos Brasileiros de Saúde Mental. 2017;9(21):250-70.
125. Vasconcelos. As Abordagens Anglo-saxônicas de empoderamento e recovery em saúde mental II: uma avaliação crítica para uma apropriação criteriosas do cenário brasileiro. Cadernos Brasileiros de Saúde Mental. 2017;9(21):48-65.

126. Assis. Entre a Razão e a ilusão: desmistificando a esquizofrenia. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
127. Palmeira, et al. Peer support groups in the community as an evolution from a psychoeducation program: the experience from Rio de Janeiro. Florence. SIRS; 2016.
128. Weingarten R. Empowering the voice of the users. Cadernos Brasileiros de Saúde Mental/ Brazilian Journal of Mental Health. 2017;9(21):146-57.
129. Grigolo TM, et al. Plano pessoal de ação para bem-estar e recovery: Experimento o "WRAP" no Brasil. Cadernos Brasileiros de Saúde Mental/Brazilian Journal of Mental Health. 2017;9(21):304-24.
130. Hearing Voices Network. Assisting people who hear voices [Internet]. 2003. Disponível em: https://www.hearing-voices.org.
131. Dixon LB, Dickerson F, Kreyenbuhl J. The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatment Recommendations, Summary Statements. Schizophr Bull. 2010 Jan;36(1):48-70.
132. Thornicroft G, Essock SM. Community treatments for people with schizophrenia. In: Lieberman, Murray. Comprehensive Care of Schizophrenia. 2nd ed. Oxford University Press Inc; 2012. p. 199-218.
133. Weiden PJ, Turkington D. Assessment and management of medication nonadherence in schizophrenia. In: Lieberman, Murray. Comprehensive Care of Schizophrenia. 2nd ed. Oxford University Press Inc; 2012. p. 219-43.
134. Chadwick P. Person-based cognitive therapy for distressing psychosis. John Wiley & Sons; 2006.
135. Kuipers E, Bebbington P. Cognitive behaviour therapy for psychosis. Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2006;15(4):267-75.
136. Kingdon DG, Turkington D. Cognitive therapy of schizophrenia. Guilford Press; 2005.
137. Garety PA. Cognitive behavioral therapy for psychosis. In: Lieberman, Murray. Comprehensive Care of Schizophrenia. 2nd ed. Oxford University Press; 2012. p.171-81.
138. Wykes T. Predicting symptomatic and behavioural outcomes of community care. The British Journal of Psychiatry. 1994;165(4):486-92.
139. Wykes T, Drake R. Rehabilitative therapies. In: Lieberman, Murray. Comprehensive Care of Schizophrenia. 2nd ed. Oxford University Press Inc; 2012. p. 182-98.
140. Bellack M, Gingerich A. In social skills training for schizophrenia: a step-by-step guide. New York : The Guilford Press; 2004. p.3-17.
141. Lieberman RP. Recovery from disability. Manual of psychiatric rehabilitation. Washington: American Psychiatric Publishing Inc; 2008. p. 278-363.
142. Lincoln TM, Arens E, Berger C, Rief W. Can antistigma campaigns be improved? a test of the impact of biogenetic vs psychosocial causal explanations on implicit and explicit attitudes to schizophrenia. Schizophr Bull. 2008;34(5):984-94.
143. Cantor-Graae E, Nordström LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. Schizophrenia Research. 2001;48(1):69-82.
144. Volkow ND. Substance use disorders in schizophrenia-clinical implications of comorbidity. Schizophr Bull. 2009;35(3):469-72.
145. Cementon E, Castle D, Murray R. Schizophrenia and substance abuse. In: Lieberman, Murray. Comprehensive Care of Schizophrenia. 2nd ed. Oxford University Press Inc; 2012. p. 291-309.
146. Spencer C, Castle D, Michie PT. Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. Schizophrenia Bulletin. 2002;28(2):233.
147. Dutta R, Harkavy-Friedman J. Clinical management of suicidal behavior in schizophrenia. In: Lieberman, Murray. Comprehensive Care of Schizophrenia. 2nd ed. Oxford University Press Inc; 2012. p. 244-61.

Janssen-Clag Farmacêutica Ltda.

INFOC
Informações Científicas
0800 7013017
www.janssen.com.br

UM COMPROMISSO JANSSEN-CILAG
SAFE
0800.7013017

janssen Neuroscience
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Impresso em Abril de 2018.
Material exclusivo para profissionais de saúde.
Cod. CP-01289