

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

**AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA, NEUROCOGNITIVA, E DE
QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS
TRATADOS COM HALOPERIDOL E RISPERIDONA**

VALÉRIA BARRETO NOVAIS E SOUZA

Fortaleza – CE

2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

CENTRO DE CIENCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

**AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA, NEUROCOGNITIVA, E DE
QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS
TRATADOS COM HALOPERIDOL E RISPERIDONA**

VALÉRIA BARRETO NOVAIS E SOUZA

**Tese apresentada à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em
Farmacologia da Universidade Federal do Ceará – UFC, para a obtenção
do título de Doutor em Farmacologia**

Orientador: Prof. Dr. Krishnamurti de Moraes Carvalho

Fortaleza – CE

2003



15.78
57182
2003

Esta Tese foi submetida como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca Central de referida universidade.

A citação de qualquer trecho desta Tese é permitida, desde que seja feita de conformidade com as normas da ética científica.

Valéria Barreto Novais e Souza

Tese aprovada em: 17/02/2003

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Krishnamurti de Moraes Carvalho
Departamento de Fisiologia e Farmacologia – UFC
Orientador da Tese

Prof. Dr. Itiro Shirakawa
Prof. Titular de Psiquiatria - UNIFESP

Prof. Dr. Jerson Laks
Prof. Adjunto ECM - UFRJ

Prof. Dr. Carlos Maurício de Castro Costa
Departamento de Fisiologia e Farmacologia – UFC

Prof. Dr. Otávio Cardoso do Vale
Departamento de Medicina Clínica – UFC

“A boa escrita imita a boa arte das lavadeiras de roupa. Carece de bater na pedra e enxugar o pano, uma, duas, três vezes, até leva-lo ao varal quase sem água. Escrever é secar ao sol”

Graciliano Ramos (1892 – 1953)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar aos pacientes e seus familiares que aceitaram participar deste estudo tornando-o viável.

Ao Prof. Dr. Krishnamurti de Moraes Carvalho pelo incentivo, apoio e orientação para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu marido, Prof. Dr. Fábio Gomes de Matos e Souza, eterno amigo, companheiro, incentivador e crítico que muito me ajudou na realização deste estudo.

Aos meus filhos, Fabio Júnior, Bruno e Rafael pela compreensão paciência e apoio.

A minha mãe, Abigail, exemplo maior de meu orgulho, amor, e admiração, que tanto me ofereceu e nada me pediu.

Ao Dr. Anastácio Queiroz, Secretário de Saúde do Estado do Ceará, pelo apoio e palavras de incentivo no processo de afastamento do Hospital de Saúde Mental de Messejana.

Ao Prof. Dr. Paulo César pela atenção e disponibilidade na orientação das análises estatísticas.

Ao Dr. Gilson Holanda, diretor do Hospital de Saúde Mental de Messejana, por possibilitar a realização do estudo neste hospital.

Ao colega, Dr. Raimundo Alonso Aquino, pelo apoio e facilitação de meios para realização deste trabalho.

Ao colega Aronai Lobato, companheiro de laboratório, pelas longas horas dedicadas aos experimentos sempre de bom humor.

A amiga Maria Beatriz Assis pela revisão gramatical e ortográfica.

A Kaelly Virgínia pelo interesse, compromisso e disponibilidade na participação deste estudo.

Aos estudantes, Ariadne, Rosana, Manuela, Chicão, Alessandra, e Polyana que tiveram um papel importante no desenvolvimento deste trabalho.

As amigas, Dra. Adail Lobo de Figueiredo, e Maria Auxiliadora Pimentel Fontenele, pela força, incentivo, e apoio.

A amiga e irmã de coração, Lígia França, pelo apoio e disponibilidade nas horas mais difíceis.

A amiga Dra. Miriam Parente pela paciência e apoio nos experimentos no laboratório.

A Aricésar, funcionária do Hospital de Saúde Mental de Messejana, pela disponibilidade e dedicação com os pacientes e seus familiares.

As grandes companheiras Vanda e Rosa que tanto me ajudaram no laboratório.

Aos funcionários do Hospital de Saúde Mental de Messejana em geral e em particular do SAME, do Hospital Dia, onde fica situada a Clínica de Tratamento Continuado (CTC), da farmácia, do ambulatório de atípicos e a Milande que colhia as amostras de sangue.

Aos funcionários do Psicocentro, Neyse, De Assis, e em particular Laureana, pela disponibilidade, atenção e horas extras trabalhadas sempre de bom humor.

A Janssen Farmacêutica pelo fornecimento dos sais de haloperidol e risperidona.

Ao CNPq, Conselho Nacional de Pesquisa, pelo apoio financeiro.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	RESUMO	xxii
	SUMMARY	xxiii
	ABREVIATURAS	xviii
1	INTRODUÇÃO	1
1.1	HISTÓRICO DA ESQUIZOFRENIA	2
1.2	DIAGNÓSTICO DA ESQUIZOFRENIA	4
1.3	EPIDEMIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA	4
A-	Incidência	4
B-	Prevalência	4
1.4	ETIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA	5
1.5	TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA	5
1.5.1-	Típico – Haloperidol	7
1.5.1.1-	Farmacodinâmica do Haloperidol	7
1.5.1.2-	Farmacocinética do Haloperidol	8
1.5.1.3-	Uso Terapêutico do Haloperidol na Esquizofrenia	9
1.5.1.4--	Típico – Decanoato de Haloperidol	10
1.5.2-	Atípico - Risperidona	13
1.5.2.1-	Farmacodinâmica da Risperidona	16
1.5.2.2-	Farmacocinética	18
1.5.2.3-	Uso terapêutico da Risperidona na esquizofrenia	23
1.5.3-	Quais os fatores relacionados à resposta clínica?	26
A-	Dose de antipsicóticos e resposta clínica	26
B-	Níveis séricos de drogas e resposta clínica	27
1.5.4-	Qual a utilidade clínica de níveis sanguíneos de antipsicóticos?	28

1.5.5-	Uso clínico de níveis sanguíneos de antipsicóticos típicos	28
A-	Clorpromazina	28
B-	Haloperidol	29
1.5.6-	Uso clínico de níveis sanguíneos de antipsicóticos atípicos	32
A-	Clozapina	32
B-	Risperidona	33
1.6	NEUROCOGNIÇÃO DA ESQUIZOFRENIA	34
A-	Linguagem	35
B-	Função executiva	36
C-	Memória	37
D-	Atenção	38
1.6.1-	O tratamento farmacológico exerce alguma influência nas funções cognitivas?	39
1.6.2-	Como se comporta em relação aos neurolépticos atípicos a neurocognição de pacientes esquizofrênicos?	40
1.6.3-	Existe alguma vantagem na área cognitiva ao se utilizar essa classe de medicamentos?	40
1.7-	QUALIDADE DE VIDA -	42
1.7.1-	Quais as repercussões das melhoras cognitivas promovidas pelos “novos antipsicóticos” na qualidade de vida de pacientes esquizofrênicos?	42
1.7.2-	Como avaliar a qualidade de vida?	42
1.7.3-	Há alguma particularidade na qualidade de vida de pacientes psiquiátricos?	43
1.7.4-	Há mudança na qualidade de vida de pacientes tratados com as “novas drogas”?	44
2-	JUSTIFICATIVA	46

3-	OBJETIVOS	48
4-	MATERIAL E MÉTODOS	50
4.1-	Material	51
4.1.1-	Pacientes	51
4.1.2-	Local de avaliação dos pacientes	51
4.1.3-	Critérios de inclusão	51
4.1.4-	Critérios de exclusão	51
4.1.5-	Material e reagentes utilizados	52
4.2-	Métodos	52
4.2.1-	Ética	52
4.2.2-	Desenho do estudo	53
4.2.3-	Procedimento	53
4.2.4-	Roteiro de diagnóstico, para aplicação de escalas, testes neurocognitivos e coleta sanguínea.	54
4.2.5-	Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC)	55
4.2.6-	Dosagem sérica de antipsicóticos	55
4.2.7-	Avaliação Psiquiátrica	57
A-	Dados demográficos e clínicos	57
B-	Diagnóstico - Manual de Diagnóstico Estatístico de Distúrbios Psiquiátricos (DSM-IV)	57
C-	Avaliação psicopatológica - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica	57
4.2.8-	Avaliação dos efeitos colaterais extrapiramidais - Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS)	59
4.2.9-	Avaliação de alterações da massa corpórea - Índice de Massa Corpórea (IMC)	60
4.2.10-	Avaliação neuropsicológica	60
A-	Teste de Semelhanças	61

B-	Teste de Dígitos	61
C-	Teste de Código	63
D-	Teste de Armar Objetos	63
4.2.11-	Qualidade de vida - Escala de Comportamento Social (SBS)	64
4.3-	Análise estatística	65
5-	RESULTADOS	66
5.1-	Características demográficas	67
5.2-	Características clínicas	69
5.2.1-	Alterações de peso	74
5.3-	Avaliação cognitiva	80
5.3.1-	Teste de Semelhanças	83
5.3.2-	Teste de Dígitos ordem inversa	83
5.3.3-	Teste de Código	83
5.3.4-	Teste de Armar Objetos	84
5.4-	Qualidade de vida	92
5.5-	Dosagens séricas	98
5.5.1-	Dosagem sérica de haloperidol	98
5.5.2-	Dosagem sérica de risperidona	104
6-	DISCUSSÃO	110
6.1-	Porque os pacientes que tomam antipsicóticos atípicos têm escolaridade e renda superiores?	111
6.2-	Características clínicas	112
6.2.1-	Sintomas Parkinsonianos	113
6.3-	Que alterações cognitivas são observadas na esquizofrenia?	114
6.3.1-	Quais os efeitos dos antipsicóticos típicos e atípicos nas funções cognitivas de esquizofrênicos?	116

6.3.2-	Qual o efeito das drogas anticolinérgicas na cognição?	120
6.4-	Quais as principais dificuldades na qualidade de vida na esquizofrenia?	122
6.4.1-	Quais as repercussões dos déficits cognitivos no funcionamento social na esquizofrenia?	126
6.4.2-	Qual o papel dos antipsicóticos típicos e atípicos no ajustamento social na esquizofrenia?	130
6.5-	Quais os fatores que podem influenciar os níveis sanguíneos dos antipsicóticos?	132
6.5.1-	Doenças hepáticas e renais	132
6.5.2-	Idade	133
6.5.3-	Via de administração e tipo de absorção	133
6.5.4-	Fumo	134
6.5.5-	Drogas antiparkinsonianas	135
6.6-	Qual a importância da dosagem sanguínea de metabólitos de antipsicóticos?	136
6.6.1-	Haloperidol	136
6.6.2-	Risperidona	137
6.7-	Alterações de peso	138
7-	CONCLUSÕES	141
7.1-	Em relação à eficácia	141
7.2-	Em relação às funções cognitivas	142
7.3-	Em relação ao ajustamento social	142
7.4-	Em relação aos níveis séricos	143
7.5-	Futuras pesquisas	144
8-	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	145
9-	ANEXOS	201

9.1-	Anexo 1- Diagnóstico de esquizofrenia pelo DSM-IV	202
9.2-	Anexo 2- Diagnóstico de esquizofrenia (F-20) pela CID-10	204
9.3-	Anexo 3- Escala para Avaliação do Comportamento Social	206
9.4-	Anexo 4 – Folha de Resposta da Escala para Avaliação do Comportamento Social	226

LISTA DE TABELAS

Tabela (1)	Incidência dos Efeitos Adversos Mais Comuns da Risperidona $\leq 10\text{mg/dia}$, haloperidol $< 20\text{mg/dia}$, e placebo em ensaios clínicos na América do Norte (dados de arquivo, Janssen Research Foundation).	21
Tabela (2)	Características demográficas de pacientes esquizofrênicos tratados com haloperidol ou risperidona.	68
Tabela (3)	Características clínicas de pacientes esquizofrênicos em uso de haloperidol (n= 48) ou risperidona (n= 36).	71
Tabela (4)	Características clínicas de pacientes em uso de haloperidol e risperidona.	79
Tabela (5)	Média \pm Desvio Padrão (DP) da performance em testes cognitivos de pacientes esquizofrênicos tratados com haloperidol (n=42) e risperidona (n=35).	81
Tabela (6)	Análise de fatores com potencial de interferir na performance de testes neurocognitivos (Teste Semelhança, Teste de dígitos ordem inversa, Teste de código, Teste de armar objetos) através da Análise de Variância Univariada.	82
Tabela (7)	Coeficientes de correlações importantes entre o uso de mais de um antipsicótico e testes cognitivos (Coeficiente de correlação de Spearman).	86
Tabela (8)	Média e desvio padrão dos escores da escala de	93

comportamento social e diferença estatística entre os grupos tratados com haloperidol e risperidona.

- Tabela (9)** Percentual de indivíduos esquizofrênicos tratados com haloperidol e risperidona que não apresentaram alterações de comportamento ou que o mesmo era aceitável. 96
- Tabela (10)** Coeficientes de correlações significantes entre o total dos escores da escala de comportamento social e variáveis clínicas e cognitivas em pacientes esquizofrênicos tratados com haloperidol e risperidona. 97
- Tabela (11)** Correlações (teste de Spearman) significativas entre nível sérico de risperidona e itens da Escala de Comportamento Social. 106

LISTA DE FIGURAS

Figura (1)	Estrutura do Haloperidol.	11
Figura (2)	Fórmula estrutural do Decanoato de Haloperidol e sua Hidrólise transformando-o em Haloperidol e Ácido Decanóico.	12
Figura (3)	Fórmula Estrutural da Risperidona.	15
Figura (4)	Afinidades de ligação de substâncias antipsicóticas para receptores medidas <i>in vitro</i> (Baseado em Leysen et al, 1994).	17
Figura (5)	Percentual de pacientes que são tratados com mais de um antipsicótico no grupo do Haloperidol e Risperidona	72
Figura (6)	Percentual de pacientes que usam anticolinérgicos no grupo de Haloperidol e Risperidona	73
Figura (7)	Percentual de pacientes em diferentes faixas de IMC nos grupos de Haloperidol e Risperidona	75
Figura (8)	Correlação entre IMC e escores do BPRS-ansiedade/depressão de pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol e Risperidona	76
Figura (9)	Corelação entre IMC e Idade de pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol e Risperidona	77
Figura (10)	Correlação entre dose CPZ equivalente (mg/dia) e escores do Teste de Dígitos Ordem Direta de pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol e Risperidona	87

- Figura (11)** Correlação entre dose CPZ equivalente (mg/dia) e escores do Teste de Dígitos Ordem Direta de pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol e Risperidona 88
- Figura (12)** Correlação entre dose CPZ equivalente (mg/dia) e escores do Teste de Armar Objetos de pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol e Risperidona 89
- Figura (13)** Correlação entre dose em CPZ equivalente (mg/dia) e Testes Neuropsicológicos (teste de dígitos ordem direta e inversa, e teste de armar objetos) com pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol 90
- Figura (14)** Correlação entre dose de CPZ equivalente (mg/dia) e Testes Neurológicos (teste de ordem direta e inversa, e teste de armar objetos) em pacientes esquizofrênicos tratados com Risperidona 91
- Figura (15)** Correlação entre Idade e níveis séricos de haloperidol e risperidona de pacientes esquizofrênicos 100
- Figura (16)** Cromatograma típico padrão (1000ng) de haloperidol (A), padrão(1000ng) de risperidona (B) e de um paciente tomando haloperidol 833,3mg/dia em CPZ equivalente (19,2ng/ml). 101
- 102
- Figura (17)** Níveis séricos (ng/ml) de haloperidol (n=19) e risperidona (n= 28) com dose em CPZ de pacientes tratados com risperidona via oral.

- Figura (18)** Níveis séricos (ng/ml) de haloperidol (n=19) e risperidona (n= 28) com total dos escores do BPRS de pacientes tratados com risperidona via oral. 103
- Figura (19)** Cromatograma típico padrão (1000ng) de haloperidol (A), padrão (1000ng) de risperidona (B) e de um paciente tomando risperidona 100mg/dia em CPZ equivalente (3,4ng/ml). 107
- Figura (20)** Curva de regressão de estimação estatística- modelo linear ($r^2= 0,017$; $p= 0,0594$) e quadrático ($r^2= 0,025$; $p= 0,819$) para os escores de BPRS- total e dosagem sérica de haloperidol. 108
- Figura (21)** Curva de regressão de estimação estatística- modelo linear ($r^2= 0,007$; $p= 0,673$) e quadrático ($r^2= 0,011$; $p= 0,873$) para os escores de BPRS- total e dosagem sérica de risperidona. 109

ABREVIATURAS

ACS	Checagem de Efeitos Extrapiramidais
AIMS	Escala de Movimentos Involuntários Anormais
A2	Vírus da influenza tipo A2
BPRS	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica
BPRS-DP	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica-Distúrbio do Pensamento
BPRS-RRP	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica-Retramento/Retardo Psicomotor
BPRS-HD	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica-Hostilidade/Desconfiança
14C-RIS	Risperidona radioativa
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)
IC	Intervalo de Confiança
CID-10	Código Internacional de Doenças (10^a edição)
CYP	Citocromo
CY2D6	Citocromo P450 do tipo 2D6
COS-7	Linhagem de células de (monkey, African green, kidney)
CPZ	Clorpromazina

Css	Concentração no Estado de Equilíbrio
ECA	Epidemiologic Catchment Area
ED50	Dose Eficaz para produzir o efeito em 50% da população estudada
DA	Dopamina
D1A	Receptor dopaminérgico tipo 1A
D1B	Receptor dopaminérgico tipo 1B
D2	Receptor dopaminérgico tipo 2
D3	Receptor dopaminérgico tipo 3
D4	Receptor dopaminérgico tipo 4
D5	Receptor dopaminérgico tipo 5
DIS	Diagnostic Interview Schedule
DP	Desvio Padrão
DSM-I	Manual de Diagnostico Estatístico (1ª edição)
DSM-II	Manual de Diagnostico Estatístico (2ª edição)
DSM-III	Manual de Diagnostico Estatístico (3ª edição)
DSM-III-R	Manual de Diagnostico Estatístico (3ª edição - Revisada)
DSM-IV	Manual de Diagnostico Estatístico (4ª edição)

EPCG	Escore de Problemas de Comportamento Grave
EPLM	Escore de Problemas de Leves a Moderados
EPSE	Escala de Efeitos Extrapiramidais
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
HDMF	História de Doença Mental na Família
5-HT	5-hidroxitriptamina
5-HT1C	5-hidroxitriptamina tipo 1C
5-HT2	5-hidroxitriptamina tipo 2
IGC	Impressão Clínica Global
IMC	Índice de Massa Corpórea
NHLI	Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue
NIMH	Instituto Nacional de Saúde Mental
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PANSS	Escala de Sintomas Positivos e Negativos
QI	Quoeficiente de Inteligência
QLS	Escala de Qualidade de Vida

SANS	Escala para Sintomas Negativos
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Programa Estatístico para Ciências Sociais
TFA	Ácido trifluoracético
WCST	Teste de Cartões de Wisconsin

Avaliação farmacológica, neurocognitiva, e de qualidade de vida de pacientes esquizofrênicos tratados com haloperidol e risperidona

Valéria Barreto Novais e Souza, Tese de Doutorado, UFC, 2003.

Introdução: Visando reduzir os sintomas da esquizofrenia, condutas terapêuticas apropriadas são instituídas, dentre elas a psicofarmacoterapia, visando promover o máximo de benefício terapêutico com o mínimo de efeitos colaterais. A farmacoterapia da esquizofrenia é constituída basicamente de dois grupos de drogas antipsicóticas: típicas mais antigas e atípicas mais modernas. A resposta clínica da terapia farmacológica com antipsicóticos tem sido relacionada a alguns fatores como a dose e os níveis séricos das drogas utilizadas. As novas drogas se propõem a tratar os sintomas positivos e melhor ainda os sintomas negativos sem provocar tantos sintomas extrapiramidais como as drogas mais antigas. Os antipsicóticos atípicos têm sido associados a uma melhora da cognição e conseqüentemente mudanças positivas no ajustamento social de pacientes esquizofrênicos. Portanto avaliações comparando estes grupos de antipsicóticos no que se refere aos sintomas negativos, cognição e aspectos socioocupacionais na realidade brasileira são importantes. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo avaliar pacientes esquizofrênicos na fase de manutenção avaliando as inter-relações entre farmacocinética, cognição e qualidade de vida. Os objetivos foram: 1) Comparar a performance cognitiva entre pacientes tratados com haloperidol e risperidona. 2) Verificar se há alguma relação entre os níveis séricos das drogas usadas com variáveis clínicas e socioocupacionais. 3) Comparar o comportamento social entre os grupos tratados com as duas drogas estudadas. **Métodos:** A amostra foi constituída de pacientes esquizofrênicos (n= 84) tratados ambulatorialmente com haloperidol (n=48) e risperidona (n=36) há pelo menos seis meses no Hospital de Saúde Mental de Messejana. Estes foram submetidos a avaliações clínicas, cognitivas, sociais e farmacológicas. A avaliação clínica foi realizada através das escalas de avaliação breve (BPRS), de movimentos involuntários anormais (AIMS), e índice de massa corpórea (IMC). As funções cognitivas foram avaliadas através dos testes de Semelhanças, Dígitos, Códigos, e Armar Objetos. O ajustamento social foi avaliado através da Escala de Comportamento Social. Os níveis séricos dos antipsicóticos usados foram medidos pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC). **Resultados:** As duas drogas se mostraram eficazes no controle dos sintomas da esquizofrenia, no entanto o haloperidol provocou mais sintomas extrapiramidais e conseqüentemente maior necessidade de anticolinérgicos. O IMC não se mostrou diferente entre os grupos. O grupo tratado com risperidona obteve um melhor desempenho nos testes que avaliam a qualidade ou o processo do pensamento, concentração, memória de curta duração, memória de trabalho, performance psicomotora e capacidade de organização visual. Idade, uso de anticolinérgicos, doses elevadas de antipsicóticos e politerapia antipsicótica mostraram interferir negativamente na performance destes testes. Os dois grupos apresentaram em geral um bom ajustamento social diferindo apenas para o engajamento em atividades ocupacionais freqüentes observado no grupo da risperidona. Os níveis séricos elevados de haloperidol mostraram associação com desempenho neurocognitivo inferior, enquanto que os níveis séricos elevados de risperidona evidenciaram alterações no comportamento que dificultam o convívio social. **Conclusões:** O haloperidol teve eficácia semelhante a risperidona, entretanto mostrou induzir mais sintomas parkinsonianos. O grupo da risperidona demonstrou uma melhor performance cognitiva. Os anticolinérgicos interferiram na memória assim como o uso de mais de um antipsicótico não favorece a neurocognição. O grupo da risperidona revelou um melhor ajustamento ocupacional. Os níveis séricos elevados de haloperidol estavam associados a um pior desempenho cognitivo e os níveis séricos elevados de risperidona estavam associados a alterações do comportamento que dificultam o convívio social.

Pharmacological, neurocognitive and quality of life evaluations of schizophrenic patients treated with haloperidol and risperidone.

Valéria Barreto Novais e Souza, Tese de Doutorado, UFC, 2003.

Introduction: Schizophrenia pharmacological therapy consists basically by two groups of antipsychotic drugs: typical and atypical. Response to pharmacological treatment with antipsychotics has been related to factors such drug dose and serum levels. The newer antipsychotics treat positive and negative symptoms provoking fewer extrapyramidal side effects compared to the older antipsychotics. Atypical antipsychotics have been associated with improvement in cognition resulting in positive changes in social adjustment of schizophrenic patients. Therefore evaluations comparing action of antipsychotic groups in negative symptoms, cognition and social and occupational aspects in Brazil are important.

Objectives: The present study aims to evaluate schizophrenic out-patients observing interrelations between pharmacotherapy, cognition and quality of life. The main objectives are: 1) To compare cognitive performance between patients treated with haloperidol and risperidone. 2) To observe if there is any correlation between used drug serum levels, clinical, social and occupational variables. 3) To compare social behavior between groups.

Methods: The sample consisted of schizophrenic out - patients (n=84) treated with haloperidol (n=48) and risperidone (n=36) for at least six months at Messejana Mental Health Hospital. They were submitted to clinical, cognitive, social and pharmacological evaluations. It was used the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and Body Mass Index (BMI) for clinical evaluation. Similarities, Digit, Digit Symbol and Object Assembly tests were used for evaluation of cognitive functions. Social Behavior Scale was used to evaluate social adjustment. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) was the method used to dose both antipsychotics in patient's serums.

Results: Haloperidol and risperidone showed efficacy in controlling schizophrenia symptoms, however haloperidol induced more extrapyramidal symptoms and greater need for anticholinergics. BMI were similar in both groups. The risperidone group showed better performance in tests that evaluate thinking process, concentration, short and working memory, psicomotor performance and visual organizational capability. Age, use of anticholinergic, high doses and antipsychotic politherapy showed to influence negatively in test performance. Both groups showed good social adjustment. The only difference was on weekly occupation where the risperidone group showed more engagement. Haloperidol high serum levels exhibited an association with worse cognitive performance, while risperidone high serum levels was correlated to behavior difficulties interfering in social relations.

Conclusions: Haloperidol and risperidone showed similar efficacy, but the first provoked more extrapyramidal symptoms. The risperidone group showed a better performance in cognitive tests. Anticholinergic drugs interfered in memory. Use of more than one antipsychotic showed to worsened cognition. The risperidone group showed better occupational adjustment. Haloperidol high serum levels were associated to worse cognitive performance while risperidone high serum levels were related to behavior problems that make social relations difficult.

INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

1.1- HISTÓRICO DA ESQUIZOFRENIA

Descrições de sintomas da doença que hoje conhecemos como esquizofrenia são encontradas em escritos anteriores a Cristo (Kendell, 1988).

Explicações para os sintomas da esquizofrenia são propostas dentro de duas grandes classes de categorização: descritiva e neurobiológica. Contudo, existe outra explicação para a síndrome esquizofrênica que tenta unir as dimensões psicopatológicas e neurobiológicas do distúrbio, onde os sintomas são dicotomizados em positivos ou negativos (Tandon et al., 1995).

O ponto de partida para estabelecer a diferença entre sintomas positivos e negativos foi a comprovação da existência de uma grande variabilidade na resposta de indivíduos esquizofrênicos quanto ao uso de antipsicóticos, o que dificulta constituir grupos homogêneos para os estudos psicofarmacológicos.

O objetivo de distinguir os sintomas positivos e negativos foi estabelecer subtipos de esquizofrenia. Crow (1980) foi o primeiro a propor que essa distinção fosse utilizada para criar uma tipologia que facilitasse o estudo da etiologia e patogênese da doença.

Em 1980, Crow propôs a existência de duas síndromes interdependentes na esquizofrenia: a de tipo I, na qual predominam os sintomas chamados de produtivos ou positivos e a de tipo II, com os denominados sintomas negativos ou deficitários.

Segundo Crow, as síndromes do tipo I e II são assim caracterizadas:

Tipo I: Presença de alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, têm uma forma aguda, apresentam boa resposta aos antipsicóticos, ausência de prejuízo intelectual e movimentos involuntários, aumento de receptores dopaminérgicos D2 e melhor prognóstico.

Tipo II: Apresentam embotamento afetivo, pobreza de discurso, hipopragmatismo, forma crônica, respondem pobremente aos antipsicóticos, pode haver prejuízo intelectual e presença de movimentos involuntários, provável perda celular e alterações de estruturas do lobo temporal.

Andraesen (1982) propôs que os subtipos de esquizofrenia situam-se numa continuidade, com uma mistura de sintomas positivos e negativos numa proporção variável. Deste modo, sugere a existência de três subtipos de esquizofrenia: positiva, negativa e mista. A esquizofrenia positiva caracterizar-se-ia por um predomínio de alucinações, delírios ou intensos transtornos do pensamento, com escassez ou ausência de sintomas negativos. Ao contrário, a esquizofrenia negativa estaria definida por um predomínio de sintomas do tipo pobreza de discurso, de afeto e do conteúdo do pensamento, lentificação psicomotora e anedonia, com sintomas positivos mínimos ou ausentes. A esquizofrenia mista seria aquela na qual os critérios para nenhuma das duas séries seriam preenchidos ou que apresentasse um número significativo de ambas.

Liddle (1989) ao reavaliar a dicotomia da esquizofrenia em positiva e negativa aplicando a análise fatorial aos componentes da Escala para Avaliação dos Sintomas Negativos – SANS (Andreasen, 1982), propõe três síndromes: 1) pobreza psicomotora (discurso pobre e diminuição da afetividade e dos movimentos) que é semelhante à síndrome negativa definida por Crow; 2) distorção da realidade (delírios e alucinações diversas); 3) desorganização (transtornos formais do pensamento, afetividade inadequada e discurso pobre de

conteúdo). Os pacientes podem, individualmente, apresentar um ou mais de um dos grupos de sintomas. Ele sugere que estas síndromes poderiam estar relacionadas com uma ou mais áreas cerebrais disfuncionais, interferindo no sistema que modula ou controla mecanismos dopaminérgicos límbicos.

1.2- DIAGNÓSTICO DA ESQUIZOFRENIA

Os critérios diagnósticos mais usados na atualidade são os da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV) (APA, 1994) e da Organização Mundial de Saúde (CID-10) (WHO, 1992), que representam a combinação de conceitos de vários autores para definir esquizofrenia. Estes critérios estão descritos nos anexos 1 (DSM-IV) e 2 (CID-10).

1.3- EPIDEMIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

A- Incidência

Em Dublin, durante o ano de 1962, Walsh (1969) encontrou taxas de incidência da esquizofrenia diferentes entre os sexos masculino (5,7/10.000 habitantes) e feminino (4,6/10.000 habitantes). No Brasil Caetano (1982) obteve valores que variaram entre 11,9 a 3,9 por 10.000 habitantes na população masculina, e 11,8 a 3,2 por 10.000 habitantes na população feminina. Uma taxa de incidência de 3.6 para esquizofrenia foi encontrada para todos os grupos étnicos minoritários no Reino Unido comparados com a população branca, analisando-se o primeiro contato com serviço de saúde (King et al., 1994).

B- Prevalência

Dados da taxa de prevalência de esquizofrenia variam entre alta nos Estados Unidos, 7,0 por 1.000, (Keith et al., 1991) intermediária em países

europeus, 2.5 a 5.3 por 1000 (Jablensky, 1986) e baixas em Hong Kong, 1.2-1.3 por 1.000, (Chen et al., 1993).

No Brasil o estudo epidemiológico de morbidade psiquiátrica em Porto Alegre refere uma prevalência –ano de 0,9% para uma população acima de 15 anos de idade (Busnello e cols., 1993).

1.4- ETIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

Ao longo dos anos, várias teorias acerca da etiologia da esquizofrenia foram propostas: 1) teoria neuroquímica, a qual se baseia na hipótese de que a esquizofrenia é o resultado da hiperfunção dopaminérgica (Miller et al., 1974), 2) a teoria do neurodesenvolvimento que sugere uma disfunção durante o desenvolvimento cerebral, especialmente no período pré ou perinatal, tem crescido bastante na última década (Weinberger, 1987; Murray & Lewis, 1987; Crow, 1989) e 3) genética com proposta de vários modelos como o de um único e principal locus, sem a influência de fatores familiares e ambientais (Gottesman, 1991). O modelo multifatorial (Gottesman & Shields, 1967; Reich et al., 1975), no qual um ou mais genes são responsáveis pela predisposição para a doença, com esta suscetibilidade genética sendo influenciada por fatores físicos ou sociofamiliares. Portanto, a determinação precisa da causa ou causas da esquizofrenia permanece ainda em aberto.

1.5- TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

O tratamento da esquizofrenia é feito através de terapia farmacológica associada a intervenções psicossociais e psicoeducativas. A terapia farmacológica é realizada com drogas antipsicóticas típicas e/ou atípicas.

Os antipsicóticos clássicos, típicos ou convencionais, foram por muito tempo denominados de neurolépticos, por serem compostos que possuem

atividade antipsicótica e induzem com alta frequência sintomas extrapiramidais (Arnt & Skarsfeldt, 1998).

Os termos, típico e atípico, utilizados para definir os antipsicóticos estão relacionados ao mecanismo de ação e perfil de efeitos colaterais que as drogas apresentam. Os novos antipsicóticos foram chamados popularmente de “antipsicóticos atípicos” para serem diferenciados dos antipsicóticos clássicos ou “típicos” ou dos neurolépticos. Os antipsicóticos atípicos são compostos que clinicamente apresentam efeitos antipsicóticos sem causarem sintomas extrapiramidais importantes (Wetzel et al., 1991). Os antipsicóticos atípicos, em geral, apresentam um perfil de ação diferente dos típicos, e têm afinidades diferentes por vários receptores cerebrais. A clozapina e a risperidona, por exemplo, possuem afinidade aumentada pelo sistema serotoninérgico e ambos exibem afinidade diminuída pelos receptores dopaminérgicos D2. Este fato é consistente com observações clínicas de que os efeitos colaterais extrapiramidais são poucos ou praticamente ausentes (Citrome, 1997).

Até o presente, parece não haver uma definição para antipsicóticos atípicos (Casey, 1992), e até mesmo a clozapina parece não preencher completamente todos os critérios (Cohen et al., 1991; de Leon et al., 1991; Kane et al., 1991). O termo “novo” é talvez mais apropriado, já que muitos destes novos compostos aparentemente preenchem cada um dos critérios de forma variada (Remington, 1995).

Portanto, a falta de consenso na literatura acerca da classificação e nomenclatura utilizadas para os antipsicóticos persiste.

1.5.1- Típico - Haloperidol

1.5.1.1- Farmacodinâmica do Haloperidol

A farmacodinâmica do haloperidol é descrita por Beresford & Award (1987). Esta é uma droga antagonista da dopamina que atua principalmente em receptores do tipo D2. É um antipsicótico de alta potência, devido à maior afinidade por estes receptores. Bloqueia receptores dopaminérgicos junto aos gânglios da base, causando sintomas extrapiramidais, assim como o tracto túbulo-infundibular do hipotálamo, podendo provocar elevação dos níveis de prolactina. Atua mais raramente como antagonista dos receptores muscarínicos-colinérgicos, provocando sintomas como constipação, e boca seca. O haloperidol bloqueia ainda os receptores α -1 adrenérgicos e os receptores H1, porém com menor afinidade. Exerce também algum nível de bloqueio dos canais de cálcio, o que pode explicar os efeitos cardíacos raros. Os efeitos no Sistema Nervoso Central sugerem um antagonismo dopaminérgico parecido com o da apomorfina (Niemegeers et al., 1981). Efeitos neuroendócrinos mostram elevações de prolactina paralelas às elevações plasmáticas de haloperidol atingindo o pico no sétimo dia (Meço et al., 1983). As respostas hemodinâmicas não são alteradas com doses variando entre 50 e 200mg/Kg em ratos, gatos ou cachorros (Matsuno et al., 1985).

Não há diferença entre a farmacodinâmica do decanoato de haloperidol e haloperidol, portanto será usado somente o termo haloperidol para indicar tanto a preparação oral, como a de liberação prolongada.

1.5.1.2- Farmacocinética do Haloperidol

A farmacocinética do haloperidol é descrita por vários autores (Pakes, 1982; Forsman & Öhman 1977, 1979; Stewart et al., 1980; Bianchetti et al., 1980).

O haloperidol é distribuído rapidamente para os tecidos extravasculares atravessa a barreira hematoencefálica e sua concentração no líquido cérebrospinal é em torno de 10 vezes maior do que a concentração do haloperidol livre no soro (Forsman & Öhman 1977, 1979). O haloperidol também passa para o leite materno em concentrações variando entre 54% a 69% das concentrações plasmáticas (Stewart et al., 1980). Liga-se às proteínas plasmáticas numa proporção de 92% e apresenta um volume de distribuição de 1000 a 1489L (Forsman & Öhman, 1976).

Doses múltiplas de haloperidol foram estudadas e observaram que o “steady-state” era atingido por volta do sétimo dia (Bianchetti et al., 1980), e que o “steady-state” da concentração no soro aumentava linearmente com o aumento da dose (Forsman & Öhman, 1976).

Não existe uma curva de dose-resposta definitiva para os antipsicóticos. Entretanto, diretrizes para os clínicos têm sido proporcionadas através de pesquisas recentes. Wirshing et al. (1995), baseando-se em alguns estudos (McEvoy et al., 1991; Rifkin et al., 1991; Van Putten et al., 1992) sugerem que doses de haloperidol acima de 15 a 20mg/dia não deve ser a primeira escolha para aqueles pacientes com potencial de resposta ao tratamento (não-refratários). Ressaltam ainda, que doses altas aumentam os riscos de efeitos adversos podendo provocar acatisia e acinesia.

O haloperidol é metabolizado basicamente através de desalquilação oxidativa em dois metabólitos hidrofílicos os quais podem ser conjugados com glicina (Forsman et al., 1977).

Parâmetros farmacocinéticos em pacientes idosos são frequentemente diferentes dos apresentados pelos jovens e tem sido proposta uma redução de 50% (dose usada para jovens) nas prescrições destinadas a idosos (Jinks, 1983).

O haloperidol em geral é bem tolerado, poucos efeitos colaterais, além de sintomas extrapiramidais e reação usualmente leve e passageira no local da injeção são reportados (Bechelli et al., 1985). Houve relatos da incidência de sintomas extrapiramidais provocados por haloperidol administrado através de via oral variando entre 40% e 76% (Pakes, 1982d) e para decanoato de haloperidol, entre 19% e 74% (Pakes, 1982e).

1.5.1.3- Uso Terapêutico do Haloperidol na Esquizofrenia

A eficácia do haloperidol no tratamento dos sintomas da esquizofrenia é consenso na literatura (Herz & Marder, 2002), entretanto não está claro uma superior eficácia dos novos antipsicóticos no tratamento de pacientes refratários. Uma excelente revisão (Leucht et al., 1999) usando meta-análise comparou a resposta terapêutica entre os novos antipsicóticos e haloperidol. Os resultados indicaram que risperidona e olanzapina foram ligeiramente superiores ao haloperidol para tratar sintomas positivos e negativos da esquizofrenia e ainda que a quetiapina apresentou eficácia semelhante ao haloperidol. Por outro lado trabalhos de revisão reconhecem a existência de larga diferença entre antipsicóticos tradicionais (haloperidol) e novos na propensão para desenvolver sintomas extrapiramidais (Leucht et al., 1999; Geddes et al., 2000).

1.5.1.4- Típico – Decanoato de Haloperidol

Em 1978, o derivado butirofenona de ação prolongada, decanoato de haloperidol, tornou-se disponível (figura 01).

O decanoato de haloperidol (Arap Mengech & Wazome, 1984) é uma preparação de depósito de haloperidol, uma butirofenona comumente usada com atividade antipsicótica. Este é um produto resultante da síntese de haloperidol e cloreto de decanoil (figura 02), dissolvido em óleo vegetal de gergelim (De Cuyper et al., 1986).

O decanoato de haloperidol não tem nenhuma atividade intrínseca: suas ações farmacodinâmicas são as mesmas do haloperidol, isto é, atividade antagonista dopaminérgica central. Esta substância é um éster de haloperidol e ácido decanóico. Após a administração, ocorre uma liberação lenta do tecido muscular, através de hidrólise enzimática lenta por esterases produzindo haloperidol livre (figura 02) que entra no sistema circulatório (Beresford & Award, 1987).

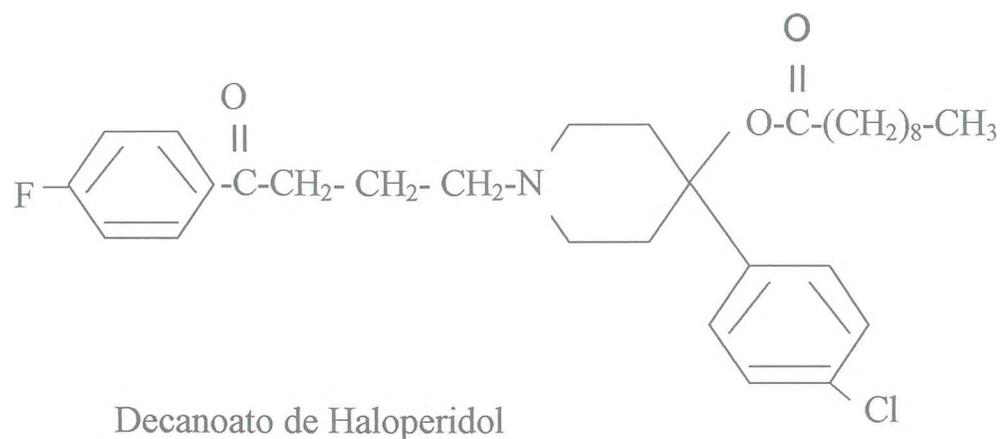


Figura (1): Estrutura do Decanoato de Haloperidol

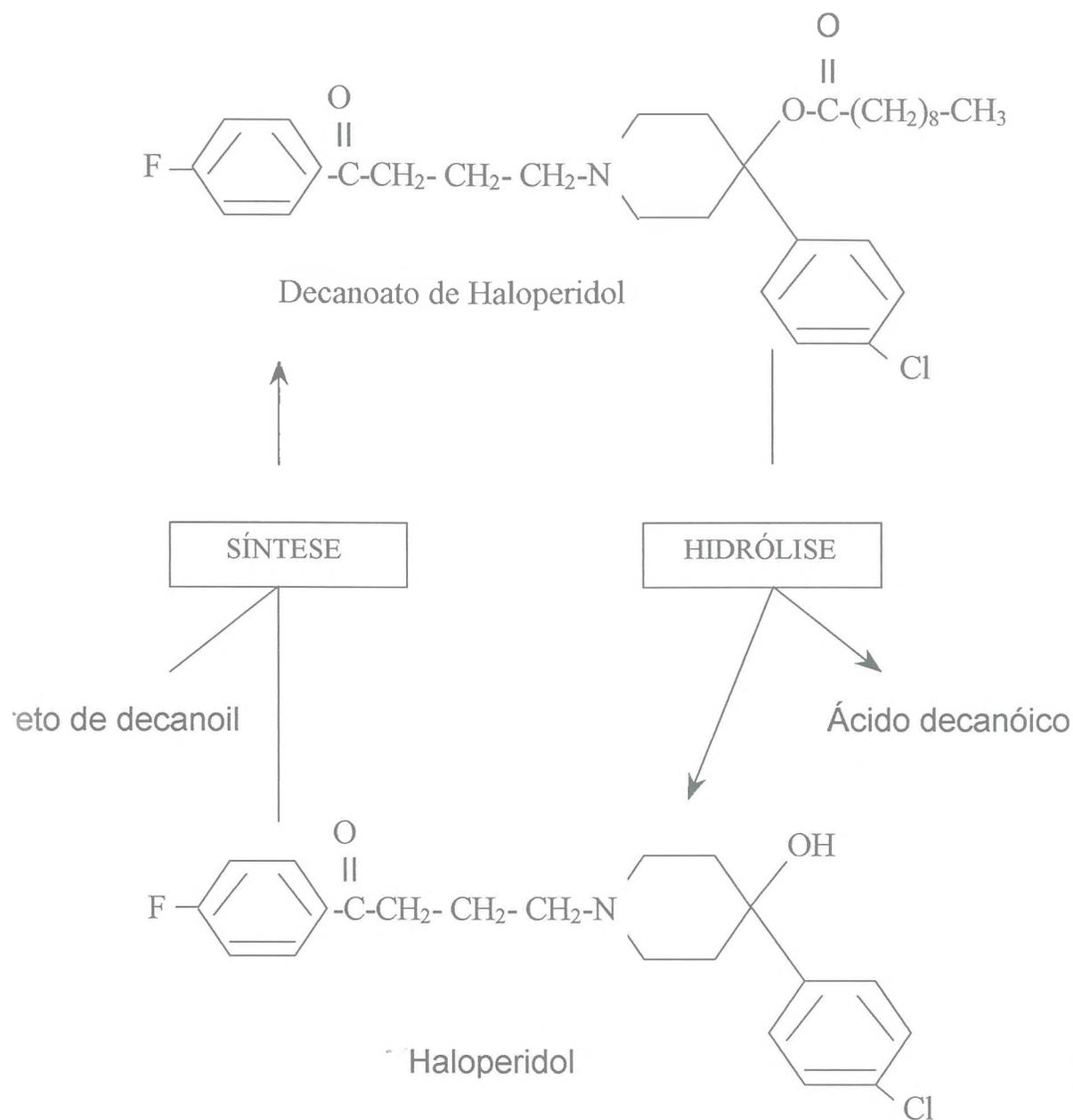


Figura (2): Fórmula estrutural do Decanoato de Haloperidol sua síntese e hidrólise (De Cuyper et al., 1986).

Os principais objetivos do tratamento de doenças psicóticas crônicas, principalmente da esquizofrenia, com antipsicóticos de liberação prolongada são: controle dos sintomas positivos, redução do risco de recaídas ou pelo menos retardo destes episódios (Barnes & Curson, 1994).

As principais vantagens das medicações de depósito são: 1) possibilidade de identificação da não-adesão; 2) ausência de problemas de biodisponibilidade; 3) possibilitar uma reavaliação clínica regular dos pacientes assistidos por estes programas (Barnes & Curson, 1994).

Os estudos comparativos, de tratamento de depósito com tratamento oral, são realizados (Barnes et al., 1983; Schooler et al., 1980) enfocando especialmente a taxa de recaída.

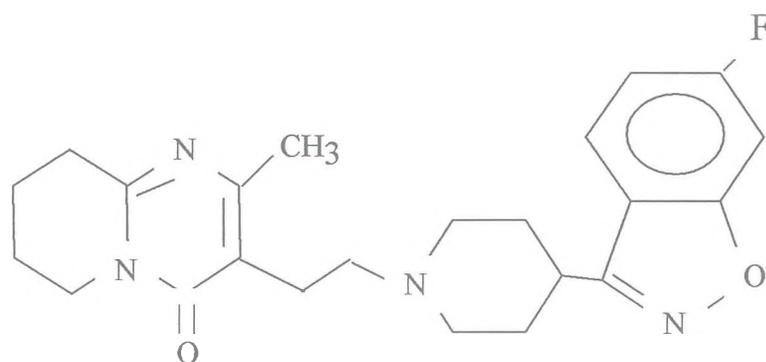
Davis (1988), em um estudo de metanálise reportou que o percentual de pacientes que recaíam era significativamente menor no grupo que recebia tratamento de depósito, quando comparados com o grupo usando medicação oral.

1.5.2- Atípico-Risperidona

A risperidona foi introduzida em 1993 como o segundo antipsicótico atípico disponível clinicamente e aprovado para o tratamento de esquizofrênicos recém-diagnosticados, crônicos e não responsivos (Chouinard et al., 1993; Peuskens et al., 1995; Smith et al., 1996). É um antipsicótico de alta potência, que apresenta efeito terapêutico semelhante ao dos antipsicóticos convencionais (Hoyberg et al., 1993; Chouinard et al., 1993; Peuskens et al., 1995). Sua ação farmacológica é de um antagonista de múltiplos receptores (serotoninérgicos, dopaminérgicos e adrenérgicos), bloqueador de receptores 5-HT₂ e D₂ (Nyberg et al., 1993) e sem atividade anticolinérgica. Ensaio clínico internacional

sugerem superioridade para a risperidona, quando comparada com os antipsicóticos típicos, melhorando tanto sintomas positivos como negativos, ao mesmo tempo que apresentam baixa propensão para induzir sintomas extrapiramidais (Roose et al., 1988; Castelão et al., 1989). O estudo de Emsley et al. (1995) no qual compararam pacientes esquizofrênicos na fase aguda, (primeira crise) tratados com haloperidol ou risperidona, relataram o desenvolvimento de sintomas parkinsonianos agudos em cerca de 60% dos pacientes em uso de risperidona e 83% para o haloperidol. Ambas as drogas apresentaram eficácia antipsicótica semelhante e taxas de resposta mais altas para a risperidona (63%) do que para o haloperidol (56%).

Risperidona (figura-3), é um antipsicótico (derivado do benzisoxazol) que possui potente atividade antagonista dos receptores serotoninérgicos (5HT₂) e dopaminérgicos (D₂) (Leysen et al., 1988).



Risperidona

Figura (3): Fórmula Estrutural da Risperidona

1.5.2.1- Farmacodinâmica da Risperidona

A farmacodinâmica da risperidona foi descrita por vários autores (Megens et al., 1992; Casey, 1993; Grant & Fitton, 1994).

Leysen et al. (1994) mediram a ocupação dos receptores em cérebro de ratos e observaram que a risperidona e a 9-hidroxi-risperidona apresentam afinidades semelhantes. Existe uma alta afinidade pelos receptores 5-HT_{2A} de tecidos de cérebro de rato e por receptores humanos 5-HT_{2A} clonados, expressados em células COS-7. A afinidade dos dois compostos por receptores 5-HT_{2A} é pelo menos 100 vezes maior do que pelos outros subtipos de receptores 5-HT. A risperidona se liga aos receptores 5-HT_{2A} com afinidade 20 vezes maior do que a clozapina e com afinidade 170 vezes maior do que o haloperidol. Os compostos (risperidona e 9-hidroxi-risperidona) apresentaram afinidade 20 vezes menor pelos receptores D₂ quando comparados aos receptores 5-HT_{2A}. A risperidona se liga aos receptores D₂ com afinidade 50 vezes maior do que a clozapina e afinidade apenas 2 a 3 vezes menor do que o haloperidol. A risperidona se liga também em concentrações nanomolares aos receptores D₃ e D₄, mas tem afinidade muito baixa pelos receptores D₁. O perfil de ligação aos receptores da risperidona e do haloperidol está ilustrado abaixo (Figura 04).

A ação da risperidona no Sistema Nervoso Central demonstra antagonismo dopaminérgico neostriatal (Janssen et al., 1988; Moore et al., 1992) de serotonina 5-HT₂ (Meert et al., 1988; Janssen et al., 1988; Czyrak et al., 1993) e atividade α_2 adrenérgica, anticolinérgica, anticonvulsivante e analgésica (Janssen et al., 1988). Um antagonismo serotoninérgico acentuado em relação ao dopaminérgico, foi observado com o uso da risperidona resultando em distonia aguda dose-dependente (Grant & Fitton, 1994).

Haloperidol

Risperidona

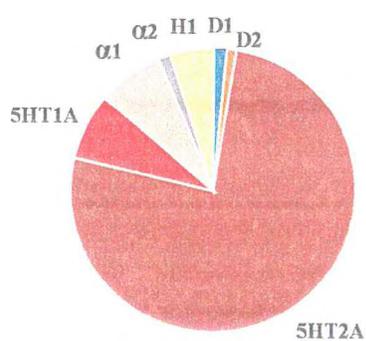
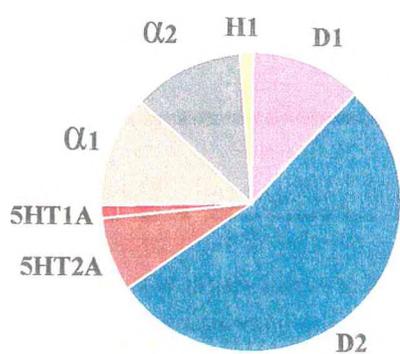


Figura (4): Afinidades de ligação de substâncias antipsicóticas para receptores medidas *in vitro* (Baseado em Leysen et al, 1994)

Uma ação antagonista combinada de serotonina (5-HT₂) e dopamina centrais foi observada por Meert et al. (1990), ao administrarem risperidona em ratos (0.3 a 2.5 mg/Kg). A risperidona é 3 a 5 vezes mais potente do que o haloperidol para provocar elevação dos níveis plasmáticos de prolactina (Bowden et al., 1992). A elevação plasmática de prolactina pode ser associada com galactorréia, alteração no ciclo ovulatório ou até mesmo à amenorréia (Bersani et al., 1990). Avaliações eletrocardiográficas não revelaram qualquer anormalidade de condução cardíaca clinicamente significativa durante repetidas administrações de risperidona (Bersani et al., 1990).

1.5.2.2- Farmacocinética da Risperidona

A risperidona é rapidamente absorvida após administração oral, e atinge o pico de concentração plasmática em cerca de duas horas (Gelders et al., 1987). A absorção não é afetada por alimentos, portanto, a risperidona pode ser administrada antes, durante ou após as refeições (Van der Velde, 1987). Van Beijsterveldt et al. (1994) sugerem que a cinética da droga no plasma e em seus locais de ação seja diferente e que, como consequência, a duração do efeito farmacológico nem sempre corresponde à presença da droga no plasma. As concentrações plasmáticas de risperidona e de 9-hidroxi-risperidona são dose-proporcionais e atingem “steady-state” em 1 dia e 4-5 dias, respectivamente (Huang et al., 1991).

O volume de distribuição aparente da risperidona no estado de equilíbrio é aproximadamente 1.1L/Kg, independentemente do estado metabólico (Huang et al., 1993). Após a administração oral, a meia-vida de eliminação da risperidona é de cerca de 3 horas. A meia-vida de eliminação da fração ativa é

muito mais longa, aproximadamente 24 horas (Huang et al., 1992). Quando a risperidona C-14 é administrada por via oral a voluntários saudáveis, cerca de 70% da substância radiativa é excretada pela urina e cerca de 15%, pelas fezes, no período de uma semana (Mannens et al., 1993). Na maioria dos indivíduos, cerca de 10% da risperidona intacta é excretada pela urina, mas nenhuma aparece nas fezes, o que sugere completa absorção após a administração oral (Heykants et al., 1994).

A metabolização da risperidona é feita através de duas vias principais, hidroxilação e N-dealquilação (Mannens et al., 1990). A hidroxilação da risperidona na posição-9 é a principal via de metabolização, responsável por até 31% da dose excretada pela urina. A 9-hidroxi-risperidona é a fração mais abundante encontrada no plasma de ratos, cachorros e humanos (Meuldermans et al., 1994). O principal metabólito encontrado no plasma de todas as espécies estudadas é a 9-hidroxi-risperidona, que tem a mesma atividade farmacológica da droga-mãe. A fração antipsicótica ativa é constituída da risperidona e da 9-hidroxi-risperidona (Grant & Fitton, 1994).

A farmacocinética da risperidona, em voluntários idosos saudáveis, assim como em pacientes com insuficiência hepática ou renal de moderada a grave tem sido comparada com voluntários jovens saudáveis. Os clearances da 9-hidroxi-risperidona e do composto ativo, estão reduzidos em aproximadamente 70% a 80% naqueles pacientes que têm função renal deficiente, enquanto o clearance oral do composto ativo está diminuído em 30% no idoso e em 55% nos pacientes com função renal insuficiente. Redução e trituração cautelosa da dose são recomendados para pacientes idosos, e com função renal e hepática comprometidas (Snoeck et al., 1995).

Várias drogas avaliadas *in vitro* apresentam potencial para interferirem com o metabolismo da risperidona à sua capacidade de ligação ao citocromo CYP2D6. A carbamazepina reduz marcadamente os níveis plasmáticos de risperidona e de 9-hidroxi-risperidona (Lane & Chang 1998, Spina et al., 2001). Existem relatos de casos de edema generalizado, dose-dependentes, resultantes da associação de risperidona com valproato (Sanders & Lehrer, 1998); apesar do valproato não ter nenhum efeito significativo nos níveis plasmáticos de risperidona e de 9-hidroxi-risperidona (Spina et al., 2001).

Os efeitos adversos mais comuns (tabela-1) relatados entre pacientes tratados com risperidona (= 10mg/dia) em estudos comparativos nos Estados Unidos (dados de arquivo, Janssen Pharmaceutica) foram: insônia (26% dos pacientes), agitação (22%), sintomas extrapiramidais (17%), tontura (14%), ansiedade (12%) e renite (10%); além de sedação que foi referido por cerca de 30% dos pacientes usando risperidona nos ensaios clínicos.

Tabela (1): Incidência dos efeitos adversos mais comuns da Risperidona $\leq 10\text{mg/dia}$, haloperidol $< 20\text{mg/dia}$, e placebo em ensaios clínicos na América do Norte (dados de arquivo, Janssen Research Foundation)

Efeitos Adversos	Haloperidol (n=140) [%]	Risperidona (N=324) [%]	Placebo (n=142) [%]
Insônia	26	26	19
Agitação	23	22	20
Sintomas extrapiramidais	39	17	16
Cefaléia	11	14	12
Ansiedade	14	12	9
Rinite	3	10	4
Constipação	6	7	3
Náusea	3	6	3
Dispepsia	4	5	4
Vômitos	5	5	4
Tonturas	1	4	1
Dor abdominal	1	4	0
Tosse	1	3	1
Taquicardia	1	3	0

Marder & Meibach (1994) reportaram alguns sintomas adversos, fadiga, distúrbios oculares, palpitação, ganho de peso, sonolência, hipotensão ortostática, diminuição do desejo sexual, e disfunção erétil, como dose-dependentes.

Efeitos colaterais sérios que inviabilizaram a manutenção do tratamento ocorreram em 8% dos 1294 pacientes diagnosticados com esquizofrenia crônica recebendo doses variando entre 1 a 16 mg/dia (dados de arquivo, Janssen Pharmaceutica).

Vários estudos multicêntricos internacionais foram realizados comparando a risperidona com haloperidol e placebo, avaliando pacientes esquizofrênicos em diferentes fases da doença (Borinson et al., 1992; Chouinard et al., 1993). Todos estes estudos relataram uma incidência de 5% ou mais de efeitos colaterais não-sérios. Insônia e constipação foram relatados com uma incidência de 5% ou mais, em pacientes tratados com risperidona. Também foram relatados efeitos cardiovasculares, tais como aumento da pulsação por curto espaço de tempo acompanhando redução da pressão diastólica/sistólica. A hipotensão postural foi mínima, não representando um problema clínico. O efeito adverso mais visível decorrente do uso da risperidona foi ganho de peso. Os pacientes apresentaram um aumento médio de 1 a 2Kg em um período de tratamento de 8 semanas.

Ganho de peso e complicações decorrentes do mesmo, como desenvolvimento de diabetes, são considerados efeitos colaterais importantes dos novos antipsicóticos. Wirshing et al. (2001) descrevem dois casos de pacientes que tinham fatores de riscos para diabetes e desenvolveram diabetes resistente a insulina enquanto usavam risperidona. Portanto, monitoração

cuidadosa do peso e restrição de açúcar são recomendados para qualquer paciente fazendo uso de novos antipsicóticos.

1.5.2.3- Uso terapêutico da Risperidona na esquizofrenia

A risperidona e seu uso em pacientes esquizofrênicos têm sido investigados por vários estudos desde seu lançamento (Høyberg et al., 1993; Chouinard et al., 1993; Marder & Meibach, 1994; Peuskens, 1995; Song, 1997; Glick et al., 2001; Geddes, 2002; Kennedy et al., 2002; Gilbody, 2002; Csernansky et al., 2002).

Chouinard et al. (1993) observaram através de um estudo duplo-cego, randomizado com duração de 8 semanas 135 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia crônica, assistidos em seis centros canadenses. Os pacientes foram randomizados para os seguintes grupos: risperidona 2, 6, 10 e 16mg/dia; haloperidol, 20mg/dia; ou placebo. Os autores sugerem que a dose de risperidona que produz máxima eficácia e mínima indução de sintomas extrapiramidais é a de 6mg/dia. Esta dose revelou-se eficaz em sintomas positivos e negativos, e superior em geral, ao haloperidol no manejo de esquizofrênicos crônicos. O tratamento com risperidona resultou numa incidência e severidade menores de sintomas parkinsonianos e distônicos em comparação com o haloperidol. Esta melhora no perfil de sintomas extrapiramidais mostrou-se estatisticamente significante com doses até 16mg para parkinsonismo.

Em 1997, Fujian Son, realizou metanálise de ensaios clínicos controlados e randomizados que usaram risperidona no tratamento da esquizofrenia. O estudo avaliou a eficácia relativa e os efeitos adversos da risperidona comparada com antipsicóticos tradicionais. Em comparação com antipsicóticos típicos, a risperidona mostrou uma discreta vantagem em relação à melhora

clínica (57% vs 52%), razão de probabilidade 0,51, com intervalo de confiança de 95% (IC): 0,04, 1,56, significativamente menos sintomas extrapiramidais (22.8% vs 38.4%; razão de probabilidade 0,51, com intervalo de confiança de 95% (IC): 0,41, 0,63. A taxa de desistência foi também menor nos grupos tratados com risperidona. Entretanto, ganho de peso e taquicardia são mais comuns em indivíduos tratados com risperidona. Ele conclui referindo que a eficácia de curta duração da risperidona é comparável a outros antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia e que esta droga está associada à significativamente menos efeitos extrapiramidais.

Glick et al. (2001) combinaram dados de 12 estudos de curta duração (máximo de 8 semanas) que comparavam risperidona e outros antipsicóticos no tratamento de pacientes portadores de esquizofrenia crônica. O número de pacientes recebendo risperidona era (n=1056) ou outro antipsicótico (n=703). O haloperidol (n=473) foi o mais prescrito dos outros antipsicóticos. Ao final destes estudos, os pacientes recebendo risperidona apresentaram média de diminuição significativamente maior dos escores totais, positivos, negativos, e de psicopatologia geral da PANSS e de cognição. Os sintomas afetivos, a ansiedade e a hostilidade melhoraram significativamente para os pacientes tratados com risperidona.

Csernansky et al. (2002), em estudo duplo-cego, prospectivo, dose-flexível, acompanharam pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos crônicos, ambulatoriais, estáveis, randomizados, para tratamento com risperidona ou haloperidol por um período mínimo de um ano. A amostra total era de n= 365 pacientes divididos em dois grupos, um tratado com risperidona (n=177) e outro com haloperidol (n=188). O risco estimado (Kaplan-Meier) de recaída foi menor para o grupo da risperidona (34%) em comparação com o grupo do haloperidol (60%). A descontinuação precoce do tratamento, por alguma

razão, foi maior no grupo do haloperidol. O grupo da risperidona apresentou uma maior redução na média de gravidade de ambos, sintomas psicóticos e efeitos extrapiramidais. Eles concluem sugerindo que pacientes adultos, ambulatoriais, portadores de transtorno esquizoafetivo ou esquizofrenia, clinicamente estáveis, apresentam um risco menor de recaída quando tratados com risperidona em comparação com haloperidol.

Kennedy e colaboradores (2002), em revisão da Cochrane Library compararam risperidona versus medicação antipsicótica típica para esquizofrênicos. Doze estudos de curta e dois de longa duração serviram de fonte de dados, totalizando uma amostra de n=3401 indivíduos. Eles relatam que esta revisão não fornece nenhuma evidência que relacione o efeito da risperidona no funcionamento cognitivo ou social, qualidade de vida, ocupação, alta hospitalar e taxas de recaídas. A risperidona revelou uma moderada melhora clínica, parece ter um pequeno ou nenhum efeito adicional nos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, mas apresenta uma menor tendência para causar desordens de movimento, principalmente em comparação com o haloperidol. Aparentemente mais tolerada por esquizofrênicos, a risperidona provoca ligeiramente menos sonolência, entretanto, é responsável por um maior ganho de peso. Quando se excluem dados com doses de haloperidol >10mg/dia estes resultados são marginalmente alterados. A risperidona apresenta-se menos eficaz em proporcionar melhora clínica e prevenir o abandono de tratamento.

Entretanto, a maioria dos estudos relata algumas vantagens para a risperidona comparada com o haloperidol principalmente no que se refere à melhora de sintomas avaliados pela PANSS e à indução de efeitos adversos extrapiramidais. Atenção deve ser dada para a necessidade de comparação das drogas antipsicóticas atípicas com doses menores de haloperidol.

1.5.3- Quais os fatores relacionados à resposta clínica?

Alguns fatores têm sido relacionados à resposta clínica da terapia farmacológica com os antipsicóticos, como a dose e os níveis séricos das drogas utilizadas.

A- Dose de antipsicóticos e resposta clínica

O objetivo de qualquer terapia farmacológica é promover o máximo de benefício terapêutico com o mínimo de efeitos colaterais. Para muitos compostos químicos, estes fatores estão diretamente relacionados com a dosagem da medicação (Borison et al., 1995).

Muitos pacientes, após a introdução dos medicamentos antipsicóticos, foram tratados com altas doses, resultando em muitos efeitos extrapiramidais indesejados. Após os padrões de dosagem terem passado por um processo de moderação nos anos 60 e 70, a década de 80 produziu outro período de “megadoses”. Nos anos 90, o pêndulo voltou no sentido do uso de doses baixas de medicação antipsicótica.

Baldessarini et al. (1984), em estudo de revisão dos padrões de dose de antipsicóticos utilizados, observaram o uso de altas doses (isto é, acima de 1g clorpromazina equivalente) em 40% das prescrições.

Baldessarini & Davis (1980), revisando 23 estudos controlados de terapia de manutenção com antipsicóticos, não encontraram relação significativa dose-resposta entre equivalentes de 100 mg e 250 mg de clorpromazina. Eles concluíram, portanto que não existe nenhuma vantagem no uso acima de 300 mg de clorpromazina equivalente para a maioria dos pacientes.

Van Putten et al. (1988) estudaram a eficácia de três doses diferentes de haloperidol (5,0 mg, 10 mg e 20 mg) por um período de 4 semanas, e não encontraram variações significantes entre os grupos recebendo diferentes doses ao final do tratamento.

Haase & Janssen (1965), através da hipótese do limiar de antipsicóticos, sugerem que o início de ação dos antipsicóticos resulta da ação das drogas nos sistemas mesolímbico e mesocortical, com o surgimento inicial de hipocinesia ou rigidez representando o envolvimento do sistema nigroestriatal. Observando este princípio, McEvoy et al. (1991) não encontraram diferenças terapêuticas entre pacientes tratados com doses limiars de haloperidol (4,0 mg) e aqueles que receberam doses mais altas desta medicação.

Apesar da ausência de um consenso acerca da dose de antipsicótico que se deve usar, parece que alguns clínicos usam doses mais elevadas sem nenhum respaldo científico. Portanto, devido ao potencial para o desenvolvimento de efeitos adversos com o uso prolongado destas drogas como, discinesia tardia e sintomas extrapiramidais agudos, a menor dose eficaz deve ser recomendada.

B- Níveis séricos de drogas e resposta clínica

O estudo dos níveis das drogas no sangue de pacientes e animais tem permitido a definição de parâmetros de absorção, metabolismo, distribuição e eliminação de diferentes drogas. O conhecimento destes parâmetros tem sido essencial para planejar e interpretar estudos de ação das drogas. Entretanto, a determinação da concentração das drogas no sangue não é um procedimento rotineiramente usado para monitorar tratamento clínico com a maioria das medicações. Para muitas drogas, estas avaliações não estão disponíveis ou não são confiáveis.* Para outras, os níveis sanguíneos apresentam baixa relação com os efeitos clínicos devido à concentração da droga no sangue não ter uma

forte correlação com a concentração da droga nos principais locais de ação, ou simplesmente por não haver uma relação entre concentração da droga e o efeito desta (Cohen, 1984).

A maioria das pesquisas que avaliam a relação entre níveis sanguíneos de antipsicóticos e respostas clínicas, tem apresentado dificuldades de interpretação dos resultados devido a limitações metodológicas como: 1) ausência de desenho usando dose fixa, 2) interferência de outras drogas, 3) inclusão de pacientes resistentes ao tratamento (Davis, 1978).

1.5.4- Qual a utilidade clínica de níveis sanguíneos de antipsicóticos?

O mais importante é que, um percentual significativamente considerável de pacientes (cerca de 23%) não responde adequadamente ao tratamento (Kolakowska et al., 1985). Além disso, uma ampla variação do “steady-state” nas concentrações plasmáticas entre os indivíduos tratados com doses semelhantes de antipsicóticos está bem estabelecida. A existência de uma faixa crítica de concentração plasmática para resposta clínica ou efeitos adversos significantes permanece uma controvérsia (Janicak, 1993). Há dados contraditórios indicando acerca de uma possível relação entre concentrações plasmáticas de antipsicóticos e resposta clínica, como será visto abaixo.

1.5.5- Uso clínico de níveis sanguíneos de antipsicóticos típicos

A- Clorpromazina

Curry e colaboradores, em alguns trabalhos (Curry, 1968; Curry et al., 1970), encontraram uma larga faixa de níveis plasmáticos eficazes de drogas em pacientes esquizofrênicos tratados com doses comparáveis de clorpromazina. Eles estabeleceram que uma mudança para cima ou para baixo

de 50% da dose utilizada, usualmente produzia efeitos adversos ou retorno dos sintomas psicóticos respectivamente.

Wode-Helgodt et al. (1978), estudando concentrações de clorpromazina em 44 pacientes esquizofrênicos tratados com doses fixas diferentes, encontraram uma correlação positiva entre níveis plasmáticos e resposta clínica. Sugeriram ainda um nível de limiar baixo (40 ng/ml). Ao contrário, May et al. (1981), trataram 48 pacientes psicóticos com doses fixas de clorpromazina (6.6 mg/Kg/dia) e não encontraram nenhuma relação entre nível plasmático e resposta clínica.

B- Haloperidol

O haloperidol é o antipsicótico mais comumente prescrito e ao contrário da maioria, ele tem apenas um metabólito farmacologicamente ativo (haloperidol reduzido) sem significância clínica (Kelly et al., 1990; Stevens et al., 1992; Ulrich et al., 1999). Pelo menos seis estudos demonstraram uma relação curvilínea (isto é, janela terapêutica) entre níveis plasmáticos e resposta clínica. Apesar do nível ideal variar levemente entre estes estudos (Mavroidis et al., 1983; Garver et al., 1984; Smith et al., 1984; Potkin et al., 1985; Van Putten et al., 1985; Van Putten et al., 1988; Santos et al., 1989), o limite mínimo e o máximo foram 4.0 e 26.0 ng/ml, respectivamente.

Mavroidis et al. (1983) estudaram 14 pacientes esquizofrênicos durante duas semanas. Os pacientes foram tratados com doses de 6, 12, ou 24 mg/dia de haloperidol após um período de “washout” de 2 dias. Os níveis plasmáticos foram medidos por cromatografia líquida gasosa. Os resultados sugeriram a existência de uma relação curvilínea entre níveis plasmáticos de haloperidol e escores do New Haven Schizophrenic Index (melhora de pelo menos 40%) e com uma janela terapêutica entre 4.2-11 ng/ml.

Garver et al. (1984), em estudo de células vermelhas e níveis plasmáticos de haloperidol, encontraram evidência para uma faixa terapêutica (3-11 ng/ml) por volta de duas semanas de tratamento com doses fixas de 6, 12, ou 24 mg/dia de haloperidol.

Smith et al. (1984) observaram 27 pacientes diagnosticados com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo durante 24 dias. Excluíram pacientes com história de resistência aos antipsicóticos, hospitalizações longas, ou ausência de predomínio de sintomas positivos. Os pacientes permaneciam sem medicação entre 1 a 3 semanas e depois aleatoriamente recebiam 10 ou 25 mg de haloperidol. Eles relataram uma relação curvilínea entre os níveis plasmáticos medidos através de cromatografia líquida gasosa e escores da escala de avaliação breve (BPRS). A maior eficácia clínica correspondeu a níveis plasmáticos entre 7-17ng/ml.

Potkin et al. (1985) estudaram 43 pacientes diagnosticados com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo com tempo de duração da doença inferior a 5 anos, faixa etária variando entre 17 e 45 anos. Os pacientes permaneceram sem medicação durante uma semana e foram aleatoriamente tratados com doses fixas de 0.4 ou 0.15 mg/kg de haloperidol por 45 dias. As avaliações clínicas foram feitas através da escala de Impressão Clínica Global (IGC) (Guy, 1976) e Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) (Overall & Gorham, 1962). Os níveis plasmáticos foram obtidos 12 horas após a última dose e medidos por radioimunoensaio. Uma relação curvilínea entre níveis sanguíneos e escores CGI e BPRS entre 4.0-26.0 ng/ml.

Van Putten et al. (1985) observaram 47 pacientes esquizofrênicos que estavam sem medicação há pelo menos 3 semanas. Estes foram aleatoriamente alocados para receber doses fixas de 5, 10, ou 20 mg/dia de haloperidol. Após 4 semanas houve um aumento da dose para até 30 mg/dia para aqueles que não

responderam por mais 4 semanas. Os resultados apresentaram uma relação curvilínea entre os escores clínicos e os níveis plasmáticos somente durante a primeira semana de tratamento, com uma faixa terapêutica de 5-16 ng/ml, além de uma relação positiva entre a dose diária e os níveis plasmáticos.

Palao et al. (1994) estudaram 22 pacientes esquizofrênicos hospitalizados, tratados durante 3 semanas com doses aleatórias (10, 20 e 30 mg) de haloperidol. Os resultados revelaram uma relação curvilínea entre níveis plasmáticos de haloperidol e resposta clínica medida pela escala breve de avaliação (BPRS) (Overall & Gorham, 1962). Esta curva define basicamente três faixas de níveis da droga que são: baixo, <5.5 ng/ml; ideal, 5.5 a 14.4 ng/ml; e alta ou tóxico, >14.4 ng/ml, os quais são significantes na prática clínica. Os pacientes com níveis elevados apresentaram menor proporção de melhora ou até mesmo piora dos sintomas negativos.

Os estudos têm demonstrado uma relação curvilínea ou ausência de correlação entre os níveis sanguíneos de haloperidol e a resposta clínica. Volavka & Cooper (1987) revisaram 7 estudos com doses fixas de haloperidol e encontraram 2 que relataram uma relação curvilínea e 5 não reportaram relação nenhuma. Os dois estudos que encontraram relação usaram doses baixas (6 mg/dia e 0.2 mg/kg/dia, respectivamente) e provavelmente estavam atingindo apenas o limite inferior de uma possível janela terapêutica. Segundo a revisão de Volavka & Cooper (1987), dos estudos que não observaram correlação alguma, dois utilizaram pacientes crônicos e um, possuía uma amostra heterogênea de transtornos psicóticos.

Ulrich et al. (1999), na Alemanha, estudaram os efeitos do haloperidol reduzido, principal metabólito do haloperidol, na melhora psicopatológica e os efeitos extrapiramidais em esquizofrênicos na fase aguda. A amostra era constituída de 57 pacientes agudos, tipo aberto, com duração de 6 semanas.

Eles não observaram nenhuma interferência deste metabólito com a ação antipsicótica da droga-mãe (haloperidol). Observaram ausência de relação entre o haloperidol reduzido com resposta clínica e efeitos extrapiramidais. Os autores concluem sugerindo que as concentrações séricas do haloperidol reduzido possuem valor mínimo para a interpretação de dados da monitoração de terapia com haloperidol em pacientes esquizofrênicos agudos. O haloperidol reduzido não age como um “falso neuroléptico”.

1.5.6- Uso clínico de níveis sanguíneos de antipsicóticos atípicos

Estudos que avaliam as relações dos níveis sanguíneos de antipsicóticos atípicos e suas respostas clínicas são escassos na literatura. A clozapina tem sido uma das drogas atípicas mais pesquisadas (Centorrino et al., 1994; Dettling et al., 2000). As outras drogas, como risperidona (Yoshimura et al., 2001) e olanzapina, têm carência destes estudos.

A- Clozapina

Centorrino et al. (1994) dosaram clozapina e seus metabólitos em 44 pacientes psicóticos, doentes há 16 anos, e tratados com clozapina há cerca de 2.2 anos. Os níveis das concentrações de clozapina variavam de acordo com as doses, com o fato de ser fumante (mais baixos) e do sexo feminino. Verificaram pouca evidência de relação entre dose, nível sérico e estado clínico atual.

Dettling et al. (2000) observaram concentrações sorológicas de clozapina, norclozapina, N-óxido-clozapina e CYP2D6 genótipo em 34 esquizofrênicos hospitalizados e ambulatoriais, semanalmente durante 10 semanas. Os pacientes que responderam ao tratamento apresentaram concentrações

sorológicas significativamente menores, comparados com os que não responderam, enquanto nenhum dos outros fatores foi diferente. Fumantes tinham concentrações de clozapina mais baixas. Os resultados indicaram ainda, uma possível ligação entre atividade de CYP e resposta à clozapina que não é mediada pelas diferenças nas concentrações sanguíneas.

B- Risperidona

A risperidona tem demonstrado possuir uma relação dose-resposta curvilínea (forma de sino invertido) acima da faixa de 1 a 16 mg/dia, com resposta terapêutica máxima ocorrendo com doses de 4 a 8 mg/dia (Chouinard et al., 1993).

Mauri et al. (2001) avaliaram 24 pacientes esquizofrênicos ambulatoriais tratados com risperidona (2 a 9 mg/dia) durante um ano. Estes foram avaliados clinicamente com uma Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) (Overall & Gorham, 1962), uma Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS) (Kay et al., 1987), uma Escala de Efeitos Extrapiramidais (EPSE) (Chouinard et al., 1979) e uma lista para checagem de efeitos anticolinérgicos. Nenhuma correlação entre dose de risperidona (mg/kg) e níveis plasmáticos de risperidona e 9OH-risperidona foi observado. Foi encontrada uma relação curvilínea entre a fração ativa (risperidona + 9OH-risperidona) e melhora nos escores da PANSS. Pacientes com maior percentual de melhora na PANSS apresentaram níveis plasmáticos de risperidona + 9OH-risperidona variando entre 15 a 30 ng/ml.

Yoshimura et al. (2001) investigaram as relações entre sintomas extrapiramidais induzidos por risperidona, dose desta droga, seus níveis plasmáticos e de seus metabólitos ativos, em 20 pacientes esquizofrênicos.

Correlação positiva foi encontrada entre os escores da escala de Simpson e Angus (Guy, 1976) e as dosagens de risperidona e 9-hidroxi-risperidona.

Resumindo, vários estudos de níveis sanguíneos têm indicado a possibilidade de uma relação curvilínea ou retilínea com a resposta clínica para vários antipsicóticos.

Em conclusão: a monitoração dos níveis sanguíneos de antipsicóticos pode ser útil em situações como: 1) pacientes nos quais alterações na absorção e no metabolismo são esperadas decorrentes de doença e ou da associação com outro medicamento; 2) dúvidas referentes à adesão; 3) metabolismo lentos e rápidos (Cohen & Waternaux, 1993).

1.6- NEUROCOGNIÇÃO DA ESQUIZOFRENIA

As alterações cognitivas nas doenças mentais têm despertado enorme interesse entre os profissionais das neurociências. O trabalho de Flor-Henry et al. (1975) sobre epilepsia foi pioneiro para estimular pesquisas em neuropsicologia enfocando padrões característicos de performance em testes para as doenças psiquiátricas. Os resultados refletiam alteração na lateralização funcional ou lesão em um dos hemisférios cerebrais. Em geral, foi postulado que a esquizofrenia era um transtorno que envolvia disfunção do hemisfério esquerdo, enquanto transtorno bipolar afetivo e outros transtornos afetivos estavam relacionados a alterações do hemisfério cerebral direito (Flor-Henry & Yedall, 1979).

Mais tarde, alguns pesquisadores (Kolb & Whishaw, 1983, Taylor & Abrams, 1984) mudaram suas inferências quanto ao lado direito ou esquerdo do cérebro, para hipóteses de disfunção cognitiva em esquizofrenia, as quais estariam mais relacionadas ao envolvimento de regiões anteriores versus

como estruturas mediais e inferiores, como córtex temporal e regiões do hipocampo.

Transtornos cognitivos em pacientes esquizofrênicos parecem ser difusos e extensos (Braff et al., 1991).

Waldo et al. (1991, 1994) relataram algum tipo de déficit no processamento da informação em 94% de pacientes esquizofrênicos comparados com controles. Eles sugerem que alterações cognitivas parecem ser primárias e não secundárias ao efeito de drogas ou outros sintomas (sintomas psicóticos não-tratados). E ainda que os déficits cognitivos são observados no início da doença, sugerindo que não é o resultado de uma doença progressiva ou crônica.

Tradicionalmente, a esquizofrenia tem sido considerada uma doença constituída basicamente de sintomas positivos e negativos. Alterações cognitivas são reconhecidas como o terceiro grupo de sintomas (Breier, 1999). Os déficits cognitivos são comuns em qualquer dos subtipos de esquizofrenia e incluem déficits na linguagem, função executiva, memória verbal, atenção, vigilância e abstração (Breier, 1999).

A- Linguagem

Existe há muito tempo uma controvérsia na literatura se a “linguagem esquizofrênica” é como afasia, na qual o fator chave é uma patologia cerebral afetando os mecanismos de linguagem (Lezak, 1995), ou se a disfunção de linguagem na esquizofrenia é mais um epifenômeno secundário a alterações centrais no pensamento ou relacionados a déficit geral no processamento de informação (Asarnov & Watkins, 1982).

Alguns pesquisadores (Andreasen & Grove, 1979; Halpern & McCartin-Clark, 1984) observaram que pacientes esquizofrênicos, ao contrário dos portadores de afasia, não apresentavam dificuldades em medidas de linguagem simples de sintaxe, fluência ou nomenclatura. Faber e colaboradores (Faber & Reichstein, 1981; Faber et al., 1983) relataram que pacientes com transtorno formal do pensamento, quando comparados com aqueles sem alteração do pensamento, produziam erros em medidas de linguagem não diferentes daqueles produzidos por indivíduos afásicos fluentes. A linguagem esquizofrênica e a afásica podem ser fenomenologicamente semelhantes, mas a revisão da literatura indica que somente um subgrupo de pacientes esquizofrênicos se assemelha aos indivíduos afásicos tanto na recepção como na produção da fala (Andreasen & Grove, 1979; Landre et al., 1992).

Morice e colaboradores (Morice & Ingram, 1983; Morice & McNichol, 1986), ao compararem o discurso livre de pacientes esquizofrênicos com indivíduos-controles, encontraram no grupo de pacientes, uma redução na complexidade sintática e maior fluência verbal, entre outros. Dentro da linha sugerida por Landre et al. (1992), de que as alterações de linguagem na esquizofrenia fazem parte de déficits cognitivos mais generalizados, Frith & Allen, (1988) argumentam que os déficits na linguagem esquizofrênica são causados por erros no desempenho, ao invés de incompetência lingüística.

B- Função executiva

O comportamento de pacientes esquizofrênicos, em especial daqueles com sintomas negativos, assemelha-se muito ao de pacientes portadores de transtorno do córtex frontal (Levin, 1984); ambas as síndromes são conhecidas por apatia, ausência de motivação, afeto embotado, alterações da atenção, dificuldades para planejar, formação de conceitos deficiente, incapacidade para manter e mudar situações cognitivas, e tendências perseverantes.

Weinberger et al. (1986) estudaram esquizofrênicos através de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e observaram um padrão de hipofrontalidade durante o teste de cartões de Wisconsin (WCST) (Heaton, 1981). Este mede o pensamento abstrato e a habilidade de mudar as atividades mentais. Eles sugeriram comprometimento do córtex pré-frontal em indivíduos esquizofrênicos.

Apesar de Goldberg et al. (1987) terem reforçado os achados de Weinberger et al. (1986), outros autores reportaram que o fornecimento de pistas durante a explicação do teste (Goldman et al., 1992), estímulo financeiro (Summerfelt et al., 1991) ou a combinação de ambos (Green et al., 1992) melhora significativamente a performance dos pacientes.

Os consistentes déficits nos testes que acessam as funções cognitivas, associados aos déficits de comportamento, observados na esquizofrenia e que incluem pobreza na habilidade de planejar, julgamento social comprometido, ausência de insight e de iniciativa, têm servido de base para sugestão de disfunção do lobo frontal em esquizofrênicos.

C- Memória

Goldberg & Gold (1995) observaram que a memória foi uma das primeiras funções cognitivas investigadas em pacientes esquizofrênicos. Déficits de memória estão entre os achados mais confiáveis dos estudos de cognição em esquizofrenia (Levin et al., 1989).

Se os déficits de memória em esquizofrenia são primários ou secundários a outras deficiências, como disfunção da atenção ou controle executivo, continua ponto de controvérsia. Levando-se em consideração evidências indicando que indivíduos esquizofrênicos apresentam alterações *post-mortem*

nas áreas cerebrais temporais e hipocampais, indicativos de patologia do neurodesenvolvimento (Bogerts et al., 1985; Shenton et al., 1992), e que estudos de ressonância magnética também identificaram redução no tamanho do hipocampo, amígdala e dos lobos temporais (Dauphinais et al., 1990; DeLise et al., 1991), parece lógico os esquizofrênicos apresentarem dificuldades na memória.

Em geral, os esquizofrênicos apresentam uma velocidade de aprendizagem menor tanto no início como ao final de ensaios comparados com controles normais (Goldberg et al., 1989). Além do mais, indivíduos esquizofrênicos apresentam déficits marcantes na habilidade para recordar histórias ou designs abstratos quando comparados com pessoas normais (Kolb & Whishaw, 1983).

McKenna e colaboradores (1990) investigaram 60 pacientes portadores de esquizofrenia com vários graus de gravidade da doença. Eles descobriram que o padrão de desempenho da memória nestes indivíduos era semelhante ao de amnésia clássica; enquanto a performance da memória de curta duração estava intacta, a da memória de longa duração e reconhecimento estava comprometida.

Existe um crescente número de autores sugerindo que disfunções do córtex pré-frontal contribuem para os déficits na memória de trabalho, conceituadas como “on-line”, atualizadas continuamente, acumuladas em um banco de informações que guiam as respostas do indivíduo na solução de problemas (Goldman-Rakic, 1990; Park & Holzman, 1992).

D- Atenção

O déficit da atenção, tanto auditiva como visual, é característico da esquizofrenia, mas não é suficiente para explicar todos os problemas

observados no processamento da informação nesta doença. Utilizando-se testes neuropsicológicos específicos observa-se: 1) deterioração máxima na aprendizagem seriada das funções de execução, vigilância, velocidade motora, e fluência verbal; 2) deterioração moderada da atenção, evocação retardada tanto das habilidades visuais e motoras, como da memória imediata e de trabalho; 3) deterioração leve da capacidade perceptiva, memória de reconhecimento e nominalidade; 4) deterioração mínima do reconhecimento nominal por leitura e da memória remota (Mato & Boullosa, 1998). Estes déficits não são resultantes da falta de cooperação ou da distração, e sim, de sintomas primários e permanentes que não melhoram com o tratamento clássico com neurolépticos.

Apesar dos testes cognitivos de atenção terem sido considerados como as alterações cognitivas primárias da esquizofrenia por alguns autores (Oltmanns, 1978; Neuchterlein & Dawson, 1984), existem evidências de que mesmo após correção para problemas de atenção, persistem déficits nas funções de execução, aprendizagem e memória, inteligência verbal, e habilidades de linguagem (Kenny & Meltzer, 1991).

1.6.1- O tratamento farmacológico exerce alguma influência nas funções cognitivas?

A influência do tratamento farmacológico no desempenho de esquizofrênicos em testes neurocognitivos tem sido controversa. King (1990) sugere que as fenotizanas sedativas provavelmente deprimem a função psicomotora e a atenção sustentada. A performance em testes de memória seletiva, os quais avaliam o funcionamento do lobo frontal, tem sido relatada como comprometida pelo tratamento com antipsicóticos (Medalia et al., 1988; Spohn & Strauss, 1989; Cassens et al., 1990). Outros estudos relataram ausência (Berman et al., 1986), piora (Cleghorn, 1990) ou melhora (King, 1990; Bilder et al., 1991) das funções cognitivas com o uso de neurolépticos típicos.

1.6.2- Como se comportam em relação aos antipsicóticos atípicos a neurocognição de pacientes esquizofrênicos?

A literatura não tem chegado a um consenso também em relação ao uso de antipsicóticos atípicos e melhora na performance de testes cognitivos. Goldberg et al. (1993) relataram ausência de mudança em qualquer um dos testes utilizados no grupo de 15 pacientes resistentes aos antipsicóticos, com uma média de uso de clozapina de 15 meses.

1.6.3- Existe alguma vantagem na área cognitiva ao se utilizar essa classe de medicamentos?

Hagger et al. (1993), estudando 36 esquizofrênicos resistentes aos antipsicóticos típicos, não encontraram melhora significativa na performance de testes (Controlled Word Association Test, Category Instance Generation, Digit Symbol Substitution, entre outros), após seis semanas, seis meses ou ambos, de tratamento com clozapina. Entretanto, Breier et al. (1994) trataram um grupo de esquizofrênicos crônicos, estabilizados, e essencialmente não-responsivos com clozapina e observaram melhora significativa na performance cognitiva de testes que avaliam fluência verbal e velocidade grafomotora.

Estudos com outros antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina) têm avaliado possíveis benefícios na cognição de indivíduos tratados com os mesmos (Stip & Lussier, 1996; Green et al., 1997; Purdon et al., 1998; Keefe et al., 1999).

Stip & Lussier (1996) avaliaram o efeito de risperidona nas funções cognitivas em 13 pacientes esquizofrênicos após 6 semanas e 6 meses. Observaram melhora principalmente em componentes da atenção, especificamente, atenção seletiva, e estado de alerta. Green et al. (1997)

estudaram 59 pacientes, resistentes ao tratamento, divididos em 2 grupos que foram tratados com haloperidol ou risperidona por 4 semanas. O grupo tratado com risperidona apresentou uma melhora maior na memória de trabalho comparado com o grupo tratado com haloperidol. Sugeriram ainda, que estes resultados podem ser decorrentes de antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} da risperidona.

Purdon et al. (2000) estudaram mudanças neuropsicológicas em 65 esquizofrênicos, na fase inicial, aleatoriamente tratados com olanzapina, risperidona ou haloperidol durante 12 meses. Encontraram para as funções cognitivas maiores benefícios no grupo tratado com olanzapina, em comparação com os grupos que estavam usando haloperidol e risperidona. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos tratados com risperidona e haloperidol. Eles concluem, sugerindo um benefício maior da olanzapina nas alterações cognitivas em comparação com risperidona e haloperidol.

Keefe et al. (1999), em estudo de revisão utilizando metanálise, avaliaram os efeitos das drogas antipsicóticas atípicas nas alterações neurocognitivas da esquizofrenia. Selecionaram 15 estudos e os resultados sugeriram que os antipsicóticos atípicos, quando comparados com os convencionais, promoviam uma melhora cognitiva em pacientes esquizofrênicos. As funções que mais melhoraram nestes pacientes foram: fluência verbal, substituição de dígitos e símbolos, funções motoras finas, e função executiva; seguidas da função de atenção; aprendizagem e memória, que foram as funções que menos responderam a estas drogas. Eles concluem, considerando que os antipsicóticos atípicos, comparados com os típicos, promovem melhora neurocognitiva na esquizofrenia, ressaltando, portanto que o mecanismo desta melhora está muito distante de ser esclarecido.

1.7- QUALIDADE DE VIDA

1.7.1- Quais as repercussões das melhoras cognitivas promovidas pelos “novos antipsicóticos” na qualidade de vida de pacientes esquizofrênicos?

O modelo da medicina moderna, que tem uma perspectiva biopsicosocial, despertou a importância da qualidade de vida. Este conceito tem sido cada vez mais utilizado como um atributo importante na assistência aos pacientes, ensaios clínicos, assim como base para várias avaliações de economia e saúde.

Ao longo dos anos, melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde tem sido reconhecido como resposta, particularmente em pacientes tratados para doenças crônicas e debilitantes (ex. artrite, câncer, doenças pulmonares crônicas). Este interesse aumentado representa uma mudança de concepção de simplesmente prolongar a vida para melhorar a qualidade de vida (Awad, 1995).

O conceito geral de qualidade de vida é constituído por várias áreas, e as cinco mais referidas pelos autores incluem as seguintes categorias: 1) estado físico e habilidades funcionais, 2) estado psicológico e bem estar, 3) interações sociais, 4) estados e fatores econômicos e/ou vocacionais, 5) estado espiritual e/ou religioso (Spilker, 1996). Apesar deste conceito ter sido extensamente utilizado em várias áreas da medicina só recentemente a qualidade de vida recebeu atenção importante no estudo das doenças psiquiátricas graves (Awad & Voruganti, 2000).

1.7.2- Como avaliar a qualidade de vida?

A qualidade de vida pode ser avaliada subjetivamente, refletindo a percepção do paciente acerca de suas condições de vida, ou objetivamente,

através da avaliação de seu estado ocupacional, sua relação com outras pessoas, acesso aos recursos assistenciais, e funcionamento social (Browne et al., 1996).

Vários instrumentos para avaliação da qualidade de vida foram desenvolvidos e utilizados por uma série de autores como: a) escala de satisfação com a vida em diversas áreas (Baker & Intagliata, 1982), b) questionário de qualidade de vida de Oregon (Bigelow et al., 1982, 1991), c) escala de qualidade de vida (Heinrichs et al., 1984), d) entrevista de qualidade de vida (Lehman et al., 1982, 1986), e) questionário de auto-avaliação de qualidade de vida (Skantze, 1993), escala de comportamento social (Wykes & Stuart, 1986).

1.7.3- Há alguma particularidade na qualidade de vida de pacientes psiquiátricos?

O termo qualidade de vida é conveniente e resume a magnitude dos comprometimentos e alterações que comumente fazem parte de doenças crônicas como a esquizofrenia. Diante da natureza subjetiva inerente à qualidade de vida, este termo, é também melhor equipado para captar a dimensão subjetiva e detectar os impactos que em geral ocorrem nos indivíduos (Voruganti et al., 1998). Entretanto, a aplicação da qualidade de vida na esquizofrenia não é semelhante às outras áreas da medicina (Spilker, 1996). O uso de medidas de qualidade de vida, especialmente subjetividade ou medidas de auto-avaliação, pode trazer alguns problemas que são inerentes ao campo dos distúrbios psiquiátricos (Gill & Feinstein, 1994).

A maior dificuldade é quanto à credibilidade das auto-avaliações feitas pelos pacientes, que em geral não são questionadas.

Vários autores estudaram a subjetividade e confiabilidade dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida em pacientes esquizofrênicos (Morejón & Garcia, 1989; Russo et al., 1997; Voruganti et al., 1998; Awad & Vorugabti, 2000; Lobana et al., 2001)

Voruganti et al. (1998) estudaram um grupo de 66 pacientes estabilizados, durante 4 semanas utilizando escalas de auto-avaliação, respondidas pelos pacientes, e escalas preenchidas pelos médicos - assistentes. Concluíram que pacientes clinicamente estabilizados, com boa adesão ao tratamento são capazes de avaliar a qualidade de vida com um alto grau de confiabilidade.

1.7.4- Há mudança na qualidade de vida de pacientes tratados com as “novas drogas”?

A terapia farmacológica, desde o seu início, apoiou-se no uso de antipsicóticos convencionais. Estas drogas são eficazes nos sintomas positivos melhorando a vida dos pacientes, porém são pouco eficazes nos sintomas negativos, provocando sintomas extrapiramidais. Os sintomas negativos levam a longos períodos de internação e os sintomas extrapiramidais diminuem a qualidade de vida, refletindo numa baixa adesão ao tratamento e conseqüentemente aumentando os riscos de recaída (Marcolin & Ratze, 2000).

Atualmente, a psiquiatria visa não apenas reduzir a sintomatologia, mas principalmente melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Röder-Wanner et al., 1997).

O impacto dos novos antipsicóticos na qualidade de vida de portadores de esquizofrenia tem sido avaliado (Marcolin & Ratzke, 2000; Voruganti et al., 2000; Tempier & Pawliuk, 2001).

Marcolin & Ratzke (2000), no Brasil, estudaram 80 pacientes esquizofrênicos subtipos paranóide (56,25%), residual (21,25%), hebefrênico (8,75%), indiferenciado (3,75%), simples (3,75%) além de outros diagnósticos (6,25%) tratados ambulatorialmente com risperidona por seis meses. O estudo tinha desenho aberto, prospectivo, longitudinal. Os pacientes eram avaliados após um, três e seis meses de tratamento através das seguintes escalas: 1) Escala de Qualidade de Vida (Heinrichs et al., 1984), 2) Avaliação Global do Funcionamento e 3) Impressão Clínica Global. Os pacientes apresentaram uma melhora significativa na qualidade de vida, boa tolerância à medicação e ausência de aumento significativo de efeitos colaterais extrapiramidais. As limitações metodológicas deste estudo (aberto, não comparativo) são importantes para considerações acerca dos resultados e conclusões.

Tempier & Pawliuk, (2001), em Montreal, avaliaram o impacto dos novos antipsicóticos nos aspectos subjetivos da qualidade de vida dos indivíduos diagnosticados com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo. A amostra era constituída de 91 pacientes, divididos em três grupos baseados na medicação utilizada. Um grupo era tratado com antipsicóticos convencionais, outro com novos antipsicóticos e o terceiro com uma mistura dos dois tipos (convencionais e novos). Os resultados encontrados não revelaram uma correlação entre o tipo de medicação e satisfação com a vida. Além disso, dois itens referentes a relações sociais, receberam escores mais baixos pelo grupo tratado com os novos antipsicóticos. Concluem, sugerindo que provavelmente os pacientes que usam os novos antipsicóticos esperam mais da vida.

A controvérsia na literatura acerca do impacto do tratamento farmacológico na qualidade de vida dos pacientes que usam estas drogas tem provocado questionamentos acerca dos aspectos metodológicos. Awad & Voruganti, (2000) ressaltam cinco pontos considerados importantes para uma

avaliação precisa: 1) definição de qualidade de vida, 2) dicotomia subjetivo/objetivo, 3) determinantes significantes de qualidade de vida, 4) como a qualidade de vida é medida, 5) o papel da qualidade de vida no manejo clínico e na economia na saúde. Portanto, o uso de instrumentos sensíveis e confiáveis para avaliação da qualidade de vida de pacientes psiquiátricos deve ser estimulado.

2- JUSTIFICATIVA

A escolha do antipsicótico para o tratamento de manutenção da esquizofrenia depende do tipo da doença (responsiva ou resistente), preferência do paciente (benefícios percebidos, efeitos adversos e atitudes), preferência do médico -assistente (conhecimento e experiência), a droga em si (propriedades farmacológicas específicas), e outros fatores estranhos como disponibilidade, e condição financeira. Em ambiente de prática médica naturalística, as inter-relações dinâmicas destes fatores resultam na eventual estabilização dos pacientes usando uma determinada medicação. Apesar deste processo de “seleção natural”, e do resultado final nem sempre ser satisfatório, este cenário é o mais importante, tanto para os pacientes como para os médicos na perspectiva de terapia de longa duração.

As vantagens do tratamento com atípicos comparados com os típicos nestes aspectos são questões que precisam de respostas mais consistentes. Assim, avaliações das inter-relações entre farmacoterapia, cognição e qualidade de vida necessitam de um aprofundamento na realidade brasileira para um melhor manejo clínico da esquizofrenia.

Este estudo tem como objetivo avaliar os pacientes esquizofrênicos ambulatoriais atendidos na clínica de tratamento continuado, que utiliza antipsicóticos típicos de liberação prolongada, e o ambulatório de antipsicóticos atípicos, mantido pelo programa de medicamentos especiais do Ministério da Saúde.

OBJETIVOS

3- OBJETIVOS

O presente estudo tem os seguintes objetivos:

- 1) Comparar a performance cognitiva entre pacientes tratados com antipsicóticos típico (decanoato de haloperidol) e atípico (risperidona).
- 2) Verificar se há alguma relação entre os níveis séricos das drogas usadas (haloperidol e risperidona) com resposta clínica, efeitos adversos, dose da medicação utilizada e ganho de peso.
- 3) Comparar o comportamento social (medida de qualidade de vida) entre os grupos de esquizofrênicos tratados com haloperidol e risperidona.

4- MATERIAL E MÉTODOS

4.1- Material

4.1.1- Pacientes

A amostra foi constituída de (n=119) pacientes assistidos no Hospital de Saúde Mental de Messejana tratados ambulatorialmente na Clínica de Tratamento Continuado com antipsicóticos típicos de liberação prolongada (haloperidol) e no ambulatório de atípicos (risperidona) que aceitaram participar do estudo através de consentimento informado.

4.1.2- Local de avaliação dos pacientes

O Hospital de Saúde Mental de Messejana é o hospital de referência para tratamento de distúrbios psiquiátricos no Ceará. É um hospital escola, que tem a única residência em psiquiatria no Estado. Atualmente possui 160 leitos, um hospital dia, uma unidade de desintoxicação para dependentes químicos e vários ambulatórios especializados entre eles os dois acima mencionados.

4.1.3- Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo segundo o DSM-IV (APA, 1994), entre 18 e 65 anos de idade, em uso de haloperidol e risperidona há pelo menos 6 meses.

4.1.4- Critérios de Exclusão

Gestantes, portadores de doenças médicas gerais, transtornos mentais orgânicos, incluindo retardo mental, história de psicocirurgia, dependência atual a álcool e outras drogas.

4.1.5- Material e reagentes utilizados

- Balança analítica (Automarte AM 550)
- Agitador de tubos
- Centrifuga refrigerada de alta velocidade ALC (Annita 1PM 108R)
- Evaporador rotatório a vácuo (Tecnal – TE210)
- Liofilizador (Edwards - Modulyo 4K)
- Freezer

- Aparelho de Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC Shimadzu SCL10A)

- Coluna C18
- Detector ultravioleta (Shimadzu SPD10A)
- Registrador automático (Shimadzu C-R6A)
- Haloperidol 50mg/ml (Janssen Farmacêutica)
- Risperidona (Janssen Farmacêutica)
- Heptano PA
- Acetonitrila
- Carbonato de sódio
- Ácido trifluoracético (TFA)
- Vidrarias e material de laboratório

4.2- Métodos

4.2.1- Ética

Este estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará e os indivíduos participantes assinaram o termo

de consentimento, concordando com a participação voluntária no estudo, além de punção venosa para coleta sanguínea e dosagem sérica de antipsicóticos.

4.2.2- Desenho do estudo

Estudo naturalístico transversal de pacientes ambulatoriais submetidos à avaliação clínica, índice de massa corpórea, neuropsicológica, de qualidade de vida e dos níveis séricos dos antipsicóticos utilizados.

4.2.3- Procedimento

Cento e dezenove pacientes esquizofrênicos ambulatoriais, que freqüentam a clínica de tratamento continuado e o ambulatório para psicóticos do Hospital de Saúde Mental de Messejana foram abordados para participarem do estudo, mas apenas 84 aceitaram submeter-se às avaliações.

O grupo tratado com decanoato de haloperidol era constituído de $n = 48$ pacientes e o da risperidona de $n = 36$ pacientes. Os dois grupos submeteram-se a avaliações farmacológicas, psiquiátricas, cognitivas e de comportamento social. Entretanto, nem todos os pacientes submeteram-se a todas as avaliações. Apesar de inicialmente terem concordado, mudavam de idéia no decorrer das avaliações. O número de participantes por avaliação em cada grupo foi:

Tipo de Avaliação	Grupo de Decanoato de Haloperidol	Grupo de Risperidona
Dosagem Sérica	19	28
Testes Neurocognitivos	42	35
Escala de Comportamento Social	28	33

4.2.4- Roteiro de diagnóstico, aplicação de escalas, testes neurocognitivos e coleta sanguínea.

Os pacientes que compareciam ao Hospital de Saúde Mental de Messejana para o tratamento ambulatorial eram encaminhados por seus médicos - assistentes para a equipe que realizava a pesquisa e estes eram abordados. Após a explicação acerca do protocolo da pesquisa e aceitação, era agendada a avaliação para checagem de preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão. Uma vez satisfeitos os critérios iniciava-se a aplicação das escalas e testes na ordem abaixo:

- BPRS
- AIMS
- IMC
- Teste de Semelhanças
- Teste de Dígitos
- Teste de Código
- Teste de Armar Objetos

Escala de Comportamento Social (aplicada somente àqueles que compareceram acompanhados de um familiar ou cuidador).

A coleta sanguínea era realizada em outro momento, devido à necessidade de jejum e intervalo de no máximo 12 horas após a última administração da medicação.

Os pacientes tratados com decanoato de haloperidol submetiam-se a três coletas no período de 30 dias que eram: primeira, segunda e terceira semana após a administração da medicação. Utilizou-se neste estudo a média das três dosagens como valor da dosagem sérica na análise dos dados.

Aqueles tratados com risperidona realizaram apenas uma coleta sanguínea e este foi o valor analisado.

4.2.5- Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC)

A Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) é uma das modalidades de cromatografia mais largamente utilizadas para dosagem de substâncias.

No presente trabalho utilizamos uma coluna C18 acoplada a um HPLC Shimadzu SCL10A, de fase reversa com um gradiente de acetonitrila de 20% a 45% em 15 minutos, e um fluxo de 1ml/min. Na figura (5) é mostrado um cromatograma típico para o haloperidol e na figura (8), um cromatograma típico para a risperidona. Nas dosagens do haloperidol utilizamos como controle interno a risperidona. Para as dosagens de risperidona utilizamos como controle interno o haloperidol.

4.2.6- Dosagem sérica de antipsicóticos

O haloperidol e a risperidona foram fornecidas por Janssen Research Foundation (Beerse, Bélgica).

As amostras sanguíneas eram colhidas pela manhã, aproximadamente 12 horas depois da última dose de medicação ingerida para a risperidona (20:00h) e antes da dose da manhã (8:00h), em regime de jejum de 12 horas. Para o haloperidol, as amostras sanguíneas eram colhidas no período da manhã com os pacientes também em jejum após a primeira, segunda e terceira semana de administração da medicação intramuscular. As amostras de sangue eram colhidas em tubo Vacuteiner, acondicionadas e transportadas em recipiente térmico para o laboratório da Universidade. Após a coagulação sanguínea, as amostras eram centrifugadas durante 10 minutos a uma velocidade de 5000

rotações por minuto e o soro extraído e mantido no freezer para posterior extração.

A extração era realizada utilizando-se 1ml de soro do paciente ao qual foram acrescentados 20 μ l de carbonato de sódio e 10 μ l do padrão interno a uma concentração de 100 μ g/ml. O padrão interno consistiu de um antipsicótico diferente do que era administrado ao paciente, e que tem um tempo de retenção diferente. Portanto, se o paciente fazia uso de haloperidol, o padrão interno utilizado foi a risperidona e vice-versa. Em seguida, acrescentou-se 5ml de heptano ao soro dos pacientes para extrair a droga desejada. Os tubos de ensaio eram agitados durante 30 minutos e em seguida centrifugados a uma velocidade de 5 giros por minuto durante 15 minutos, a fim de promover uma separação entre a fase aquosa e a orgânica. Retirava-se 4 ml da fase aquosa, que eram secos em um evaporador rotatório, a vácuo, a uma temperatura de 50 °C, a -700 mmHg durante 1,20 hora. Após a evaporação, as amostras foram liofilizadas durante 30 minutos, estando prontas para serem cromatografadas.

As amostras foram reconstituídas com 200 μ l de solução A e solução B (80:20, v/v). Aplicou-se somente 150 μ l da mistura no HPLC para serem cromatografadas. A detecção da substância desejada era feita através de detector ultravioleta 230nm, utilizando-se uma coluna C 18 de fase reversa. A fase móvel constituiu-se das soluções A e B. A solução A continha 1000 ml de água bidestilada + 0,5 ml de TFA (ácido trifluoracético) concentrado. A solução B era constituída de 500ml de acetonitrila + 100 μ l de TFA concentrado.

As drogas dosadas neste estudo foram o haloperidol e a risperidona.

4.2.7- Avaliação psiquiátrica

A- Dados demográficos e clínicos.

Foi colhida uma história psiquiátrica dos pacientes, incluindo variáveis demográficas (idade, sexo, naturalidade, estado civil, procedência, situação empregatícia, etc.) e clínicas (idade de início da doença, internamentos anteriores, história de doença mental na família, etc.)

Os dados foram obtidos a partir da análise dos prontuários dos pacientes, bem como através de entrevistas com os mesmos, seus familiares, ou ainda, com pessoas capazes de fornecer algum dado relevante acerca do paciente.

B- Diagnóstico - Manual de Diagnóstico Estatístico de Distúrbios Psiquiátricos (DSM-IV) APA (1994)

Foi usado o DSM-IV que é uma classificação operacional dos transtornos mentais. Ele foi desenvolvido para uso clínico, educacional, e para pesquisa. Esta é uma classificação categórica que divide os transtornos mentais em tipos baseados em conjunto de critérios com características possíveis de serem definidas (as tabelas com os critérios diagnósticos estão na introdução).

C- Avaliação psicopatológica - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica – BPRS (Overall & Gorham, 1962)

É uma escala de avaliação clínica que permite avaliar um grande número de transtornos psiquiátricos. Enfatiza síndromes clínicas como psicose, depressão e ansiedade, frequentemente observadas em pacientes hospitalizados e ambulatoriais.

O total dos escores é a soma de todos os escores dos 18 itens, que são aferidos numa escala de 7 pontos de severidade. Os escores variam de 0 a 6

para sete categorias de severidade, alternando de “ausente” a “extremamente grave”.

Tem sido sugerida para o uso da BPRS, uma entrevista constituída por um breve período inicial de 3 minutos para se estabelecer relacionamento com o indivíduo avaliado, seguido de uma avaliação não-diretiva de aproximadamente 10 minutos. Posteriormente, é feito um questionamento direto de cerca de 5 minutos, para áreas sintomatológicas que requeiram respostas específicas ou para o preenchimento de itens que estejam faltando.

Um primeiro grupo de sintomas deve ser considerado na observação do paciente: tensão, retraimento emocional, maneirismos e postura, retardo motor, ausência de cooperação e exaltação.

Um segundo grupo de sintomas deve ser avaliado com base no que o paciente relata: desorganização conceptual, conteúdo do pensamento não-habitual, ansiedade, sentimento de culpa, grandiosidade, humor depressivo, hostilidade, preocupações somáticas, comportamento alucinatório, desconfiança, embotamento afetivo e desorientação.

A análise fatorial dos itens foi baseada em vários estudos (Overall & Klett, 1972) em doentes psicóticos e referendou a experiência clínica, subdividindo os itens em quatro grupos sintomatológicos. A soma total dos itens reflete o desvio da normalidade (Mann & Murray, 1979), e o subtotal desses sintomas traduz a condição do paciente em cada grupo:

1. Distúrbio do pensamento:

Desorganização conceptual

Comportamento alucinatório

Conteúdo bizarro do pensamento

2. Hostilidade – desconfiança:

Hostilidade

Desconfiança

Ausência de cooperação

3. Retraimento – retardo:

Retraimento emocional

Retardo motor

Afeto embotado

4. Ansiedade – depressão:

Ansiedade

Sentimento de culpa

Humor depressivo

4.2.8- Avaliação dos efeitos colaterais extrapiramidais - Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS) (Guy, 1976)

A AIMS é a escala mais usada para avaliar discinesia tardia. Foi desenvolvida pelo National Institute of Mental Health (NIMH), Guy, 1976. Constituída de 10 itens com gradação que varia de zero (ausente) a quatro (grave). O escore total é obtido pela soma dos itens. Faz-se necessário a avaliação das condições de detenção do paciente, observando-se presença de

prótese dentária, pois podem acarretar movimentos bucais involuntários. A escala vem acompanhada dos procedimentos de exame que duram de 5 a 10 minutos e incluem manobras de ativação, porém não vem acompanhada de descrição dos movimentos para caracterização da gravidade do sintoma.

Esta escala foi utilizada porque a população estudada fazia uso de antipsicóticos há pelo menos seis meses, portanto era necessário um instrumento capaz de medir efeitos tardios.

4.2.9- Avaliação de Alterações da Massa Corpórea - Índice de Massa Corpórea –IMC (Bray, 1992)

O uso de antipsicóticos está associado a aumento de peso, portanto, a avaliação da faixa de IMC na qual se encontram os grupos tratados com drogas diferentes é importante para que se possa orientar adequadamente os pacientes para uma vida saudável.

O índice de massa corpórea (IMC) é expresso através do peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado (Bray, 1992), e é mais fortemente associado com porcentagem de gordura corporal e complicações de saúde do que com o peso.

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998) e o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (NHHLI, 1998) têm classificado o IMC da seguinte maneira: $<18,5 \text{ Kg/m}^2$, abaixo do peso; $18,5 - 24,9 \text{ Kg/m}^2$ é a faixa de peso saudável; $25 - 29,9 \text{ Kg/m}^2$,sobrepeso; e $= 30 \text{ Kg/}$, obeso.

4.2.10- Avaliação neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica tem sido usada para estudar a organização da atividade cerebral e sua tradução em comportamento e na investigação de

prótese dentária, pois podem acarretar movimentos bucais involuntários. A escala vem acompanhada dos procedimentos de exame que duram de 5 a 10 minutos e incluem manobras de ativação, porém não vem acompanhada de descrição dos movimentos para caracterização da gravidade do sintoma.

Esta escala foi utilizada porque a população estudada fazia uso de antipsicóticos há pelo menos seis meses, portanto era necessário um instrumento capaz de medir efeitos tardios.

4.2.9- Avaliação de Alterações da Massa Corpórea - Índice de Massa Corpórea –IMC (Bray, 1992)

O uso de antipsicóticos está associado a aumento de peso, portanto, a avaliação da faixa de IMC na qual se encontram os grupos tratados com drogas diferentes é importante para que se possa orientar adequadamente os pacientes para uma vida saudável.

O índice de massa corpórea (IMC) é expresso através do peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado (Bray, 1992), e é mais fortemente associado com porcentagem de gordura corporal e complicações de saúde do que com o peso.

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998) e o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (NHHLI, 1998) têm classificado o IMC da seguinte maneira: $<18,5 \text{ Kg/m}^2$, abaixo do peso; $18,5 - 24,9 \text{ Kg/m}^2$ é a faixa de peso saudável; $25 - 29,9 \text{ Kg/m}^2$,sobrepeso; e $= 30 \text{ Kg/}$, obeso.

4.2.10- Avaliação neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica tem sido usada para estudar a organização da atividade cerebral e sua tradução em comportamento e na investigação de

transtornos cerebrais específicos e deficiências comportamentais. Portanto, utilizou-se no presente estudo alguns testes da bateria de *Wechsler Intelligence and Memory Scales* que avaliam diferentes funções cognitivas.

A- Teste de Semelhanças (Wechsler, 1987)

Este é um teste de formação de conceitos verbais e que focaliza mais a qualidade ou o processo do pensamento, do que o conteúdo da resposta. É constituído de treze pares de itens que são apresentados ao indivíduo, sendo-lhe solicitado que explique o que os pares têm em comum. Os pares de palavras variam em grau de dificuldade do mais simples (laranja – banana) ao mais difícil (elogio - castigo). O teste começa com o mesmo item para todos os indivíduos e é descontinuado após quatro tentativas mal sucedidas consecutivamente. O teste é avaliado de acordo com as respostas do indivíduo; dois pontos para uma resposta abstrata, um ponto para uma resposta com características de pensamento concreto, e nenhum ponto para resposta errada. O total é o resultado da soma dos pontos dos treze pares.

B- Teste de Dígitos (Wechsler, 1987)

O teste de dígitos, subteste das baterias do *Wechsler Intelligence and Memory Scales* é um teste que avalia a concentração e a memória de curta duração. Este teste requer o armazenamento de algumas informações rapidamente, ao mesmo tempo em que as avalia mentalmente, representando uma atividade de esforço para a qual solicita a memória de trabalho. Esta tarefa envolve dupla atividade mental ocorrendo simultaneamente. Bender sugere que a habilidade de inverter a ordem é “provavelmente uma característica da função cognitiva e dos processos de linguagem normais relacionados ao funcionamento cerebral normal-de ordenação temporal” (Bender, 1979). O teste de dígitos é constituído de dois testes diferentes, teste de dígitos na ordem direta e na ordem

inversa, os quais medem a eficiência da atenção e a requisição da memória de execução, respectivamente. O teste requer que o indivíduo repita uma seqüência de três dígitos, acrescentando um dígito a cada resposta correta. Ambos os testes consistem de sete pares de seqüências de números aleatórios que são lidos pelo examinador numa velocidade de um por segundo, solicitando-se ao examinando que os repita logo em seguida. O máximo de números oferecidos no teste de dígitos na ordem direta é de nove dígitos e no de ordem inversa é de oito dígitos. Os escores de ordem direta e indireta são os números de dígitos repetidos corretamente. O escore total obtido corresponde ao número de dígitos repetidos corretamente em ambos os testes.

O teste de dígitos ordem inversa

Os escores brutos do teste de dígitos na ordem inversa foram analisados seguindo a classificação baseada nos padrões de normalidade de acordo com Weinberg et al., (1972) e Botwimick & Storandt (1974) que são

- a) 4 a 5, dentro dos limites da normalidade
- b) 3, limítrofe ou deficitário (dependendo do nível educacional)
- c) 2, deficitário para praticamente todos.

O escore (*span*) deste teste é obtido através da soma dos escores do teste de dígitos na ordem direta e na inversa. O propósito do uso destes testes é o de avaliação neuropsicológica e não de estimar coeficiente de inteligência. As análises foram feitas com os testes anteriormente mencionados separadamente.

C- Teste de Código (Wechsler, 1981)

O teste de código para a maioria dos adultos é um teste de performance psicomotora que envolve persistência motora, manutenção de atenção, velocidade de resposta e coordenação visual e motora. É uma tarefa de substituição que se constitui de quatro linhas contendo no total 100 quadrados brancos vazios, cada um emparelhado com um número aleatório de 1 a 9. Acima destas linhas há um guia que fornece um símbolo, sem nenhuma relação, para cada número. Um treino, que corresponde a 10 quadrados, é realizado pelo indivíduo que em seguida é solicitado a preencher os quadrados vazios com os símbolos correspondentes o mais rápido que puder num período de 90 segundos. O escore é o número de quadrados preenchidos corretamente.

O teste de código tem como característica para a maioria dos adultos avaliar a performance psicomotora que não é relativamente afetada por capacidade intelectual, memória ou aprendizagem (Glosser et al., 1977; Erber et al., 1981).

A idade interfere nos testes de código, mostrando que os indivíduos mais velhos apresentam escores mais baixos, ou seja, pior performance (Lezak, 1995). Ela provoca lentificação natural de respostas e parece ser o fator mais importante que contribui para interferência neste teste.

D- Teste de Armar Objetos (Wechsler, 1981)

O teste de armar objetos visa avaliar a velocidade de organização visual e resposta motora, o que representa a capacidade de organização visual (Lezak, 1995). A capacidade de rapidamente formar conceitos visuais e depois traduzi-los em respostas motoras rápidas é fundamental para o bom desempenho em uma gama de atividades. Este teste é constituído de quatro quebra-cabeças de

objetos conhecidos que são apresentados em ordem de dificuldade (manequim, perfil, mão, e elefante). As respostas são aferidas, baseadas no tempo e na acuidade. O indivíduo dispõe de 2 e 3 minutos, para os dois mais fáceis e para os dois mais complicados, respectivamente.

Como em outras tarefas dependentes de velocidade, a performance declina com o avançar da idade (Kaufman et al., 1989).

A escolaridade é responsável por apenas 10% da variância (para a faixa etária 35-54 anos) (Kaufman et al., 1988).

Em geral parece não existir diferença entre os sexos. Entretanto, alguns autores relataram escores maiores para homens na faixa etária (25-34 anos) (Kaufman et al., 1988; 1991) enquanto outros favorecem as mulheres (Snow & Weisntock, 1990).

4.2.11- Qualidade de vida - Escala de Comportamento Social (SBS) (Wykes & Sturt, 1986)

A experiência com pacientes de internações prolongadas, pensões protegidas e lares assistidos proporcionou o desenvolvimento desta escala que tem por objetivo avaliar as deficiências ou comprometimentos de longa duração em pacientes hospitalizados ou ambulatoriais. A escala cobre 21 áreas do comportamento, as quais têm sido demonstradas como as de maior dificuldade para a população psiquiátrica. A maioria dos itens é aferida numa escala de 0 (nenhum problema ou comportamento aceitável) a 4 (problema sério) de acordo com as informações fornecidas por um informante acerca do comportamento do paciente no último mês. Vinte, dos 21 itens são altamente específicos, mas o último item que é “outro comportamento”, permite ao informante incluir problemas idiossincráticos que podem provocar dependência aos serviços de

assistência psiquiátrica ou que são particularmente difíceis de lidar. Excetuando-se o perfil baseado nas descrições de comportamentos individuais, dois escores extras podem ser extraídos dessa escala; o escore de problemas de comportamento grave (EPCG) e o escore de problemas leves a moderados (EPLM). Estes são elaborados a partir de pontos de corte prévios em cada um dos 21 itens. Comportamentos que foram aferidos 3 ou 4, contribuem para EPCG e aqueles aferidos 2, 3 ou 4 contribuem para EPLM. Escores altos (muitos problemas) são associados com necessidade de um nível de supervisão alto e com o diagnóstico de esquizofrenia.

4.3- Análise estatística

Os dados do estudo foram analisados pelo Programa Estatístico para Ciências Sociais (SPSS). A distribuição dos dados foi testada pelo teste Kolmogorov-Smirnov mostrando que a distribuição da maioria das variáveis apresentava desvio significativo da distribuição normal. Entretanto, as variáveis idade, idade de início da doença, IMC, dosagem sérica de haloperidol, teste de código e comportamento social total apresentaram uma distribuição normal. Portanto, testes paramétricos foram utilizados para a análise destes dados. Aquelas variáveis que não apresentaram distribuição normal foram analisadas por testes não-paramétricos.

Para testar-se a igualdade das médias de variáveis entre os dois grupos (haloperidol e risperidona) utilizou-se o teste t de Student (paramétrico) e o teste de Mann-Whitney (não-paramétrico). A Análise de Variância Univariada foi utilizada para a avaliação de alguns fatores com potencial de interferência na diferenciação entre os grupos por algumas variáveis. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para análise de relações entre as variáveis.

Para as análises inferenciais, adotou-se um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

5- RESULTADOS

5.1- Características demográficas

A tabela 2 descreve as características demográficas da amostra.

Os grupos de esquizofrênicos tratados com haloperidol (n= 48) e risperidona (n= 36) eram constituídos de indivíduos com idades e distribuição de sexos semelhantes.

Para as variáveis escolaridade e renda familiar, o grupo tratado com risperidona possuía um nível educacional superior ($Z = -3,3$; $p = 0,001$) ao grupo tratado com haloperidol, além de pertencer a uma camada da sociedade com renda familiar ($Z = -2,9$; $p = 0,003$) mais elevada. Estas diferenças foram observadas através do teste de Mann-Whitney. Observou-se para a escolaridade que: a) No grupo de risperidona, 47,2% tinha nível médio e 8,3%, superior b) No grupo do haloperidol, 79,2% dos indivíduos possuíam ensino fundamental; 18,8%, ensino médio e 2,1% curso superior incompleto ou completo.

Mais da metade (66,7%) dos pacientes tratados com haloperidol tinham uma renda familiar de apenas um salário mínimo, enquanto o grupo da risperidona (cerca de 62%) possuía renda familiar mais alta (2 a 4 salários mínimos). O grupo tratado com risperidona possuía uma renda familiar média de $(2,0 \pm 1,6$ salários mínimos).

Tabela (2): Características demográficas de pacientes esquizofrênicos tratados com haloperidol ou risperidona.

Variável	Haloperidol	Risperidona
Idade (média ± DP)	37,6 ± 7,8	34,5 ± 10,8
Sexo (M : F)	34: 14	24: 12
Escolaridade:		
Fundamental	38	16
Médio	09	17
Superior	01	03
Profissão:		
Aposentado	15	12
Estudante	07	11
Outros	26	13
Religião:		
Católico	39	24
Protestante	04	03
Outros	05	09
Trabalho remunerado:		
Sim	10	10
Não	38	26
Estado civil:		
Solteiro	38	35
Casado	10	05
Procedência:		
Fortaleza	41	29
Interior	07	07

Legenda da Tabela 2

Teste de Mann-Whitney

Escolaridade $Z = -3,3$; $p = 0,001$

Renda familiar $Z = -2,9$; $p = 0,003$

5.2- Características clínicas

A tabela 3 descreve as características clínicas da amostra.

Ao entrarem no estudo, todos os pacientes estavam recebendo tratamento ambulatorial. O grupo tratado com haloperidol vinha usando a medicação há mais tempo (em média 2.5 anos) comparado com o grupo tratado com risperidona (em média 1.9 anos), entretanto esta variável não diferenciou os grupos ($t= 1.6$; $df= 81$; $p= 0.12$). O estado clínico dos pacientes em ambos os grupos não apresentou diferença quando medido através do total dos escores do BPRS ($t= -0, 26$; $df= 78,8$; $p= 0,8$). Os escores totais do BPRS para os dois grupos variaram entre 0 e 49.

O grupo medicado com haloperidol mostrou um perfil diferente do grupo da risperidona nas seguintes características: adoeceram mais tardiamente ($t= 2,07$; $df= 81,2$; $p= 0,042$), tinham uma taxa mais alta de internamentos ($Z= -2,17$; $p= 0,029$), usavam doses mais elevadas de antipsicótico ($Z= -4,81$; $p= 0,000$), eram tratados com mais de um antipsicótico ($Z= -4,1$; $p= 0,000,0$) e necessitavam mais de anticolinérgicos ($Z= -3,381$; $p= 0,001$). Ver figuras (5,6), respectivamente. Apesar deste grupo apresentar características que sugerem uma gravidade maior, não diferiu do grupo da risperidona para o estado psicopatológico medido pelo BPRS ($t= -0,2$; $df= 82$; $p= 0,8$). Do total de 48 indivíduos neste grupo, 58,3% tomavam mais de um antipsicótico típico comparado com o grupo da risperidona, onde apenas 5 (13,9%) pacientes eram tratados com politerapia (típico e atípico) antipsicótica. O uso de anticolinérgico era mais frequente entre os

indivíduos tratados com haloperidol do que com risperidona: 27 (56,3%) e 7 (19,4%), respectivamente.

Os sintomas parkinsonianos avaliados pela escala de AIMS mostraram que o grupo tratado com haloperidol obteve escores significativamente mais altos que o grupo da risperidona ($Z = -2,13$; $P = 0,032$). Esta diferença entre os grupos sofre interferência (Análise de Variância Univariada, $F = 7,7$; $p = 0,007$) quando outro antipsicótico é usado, ou seja, quando o paciente necessita de mais de um antipsicótico, mais sintomas parkinsonianos são detectados.

Os indivíduos tratados com risperidona apresentaram percentual de escores do AIMS mais baixos para as faixas de: a) 0-6 / 31% ($n = 11$); e b) 7-13 / 33% ($n = 12$). Para o grupo do haloperidol observou-se um número maior de indivíduos numa faixa de AIMS mais alta como: a) 7-13 / 33% ($n = 16$); e b) 21-27 / 33% ($n = 16$).

Os efeitos colaterais medidos pelo AIMS não estavam relacionados à dose utilizada, nem ao uso de outro antipsicótico, ou ao uso de anticolinérgicos.

Tabela (3): Características clínicas de pacientes esquizofrênicos em uso de haloperidol (n= 48) ou risperidona (n= 36).

Variável	Haloperidol	Risperidona
Idade de início da doença (em anos)		
(média ± DP)	21,6 ± 6,8	19,1 ± 4,6
Esquizofrenia : Esquizoafetiva	45 : 03	31 : 05
Tempo de uso da medicação (meses)	30 ± 24.1	23.1 ± 16.6
Uso de outro neuroléptico		
Sim : Não	28 : 20	05 : 31
Uso de anticolinérgico		
Sim : Não	27 : 21	07 : 29
Número de internamentos		
(média ± DP)	3,3 ± 02	2,31 ± 1,9
Dose em (CPZ) equivalente (mg/dia)		
(média ± DP)	559,9 ± 270,5	338,9 ± 406,4
BPRS (média ± DP)	11,8 ± 8,2	12,2 ± 7,5
AIMS (média ± DP)	5,4 ± 4,7	3,8 ± 3,7
IMC (m édia ± DP)	26,4 ± 5,5	26,4 ± 4,9

Legenda da Tabela 3

Teste t de Student

Idade de início de doença t= 2,8; Df= 81,2; p= 0,42.

Teste de Mann-Whitney

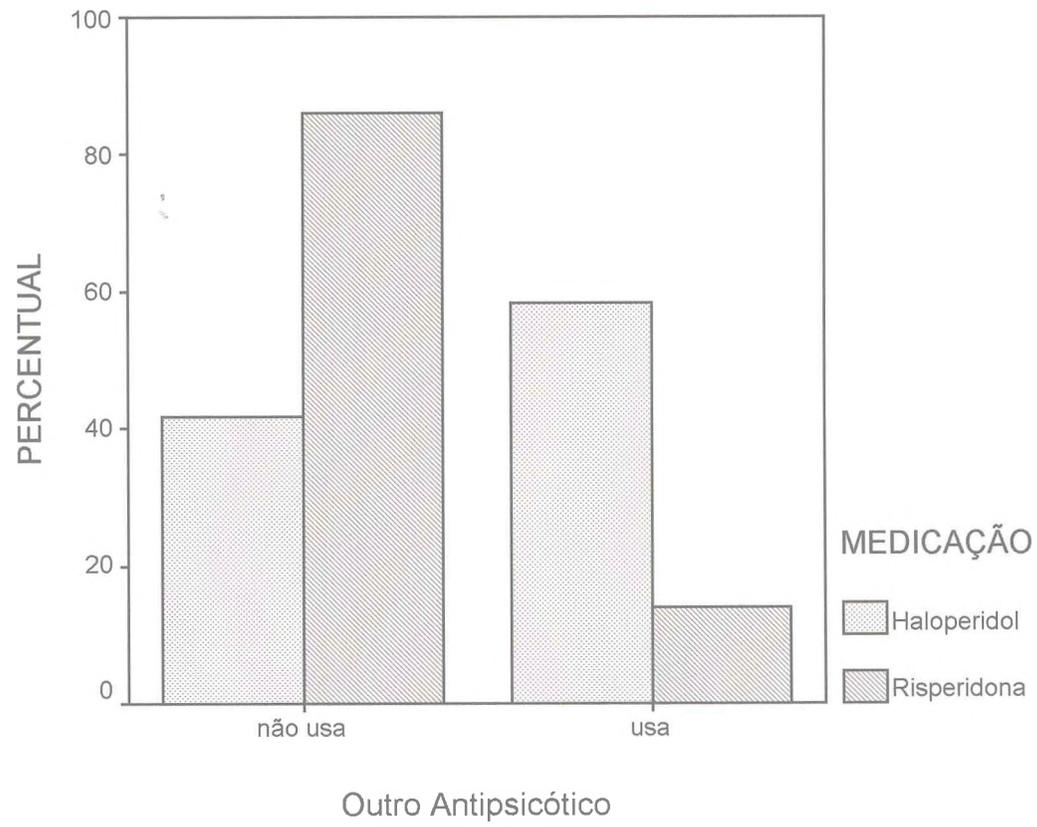
Dose (CPZ) Z= -4,81; p= 0,000

Número de internamentos Z= -2,17; p= 0,029

Uso de outro antipsicótico Z= -4,1; p= 000,0

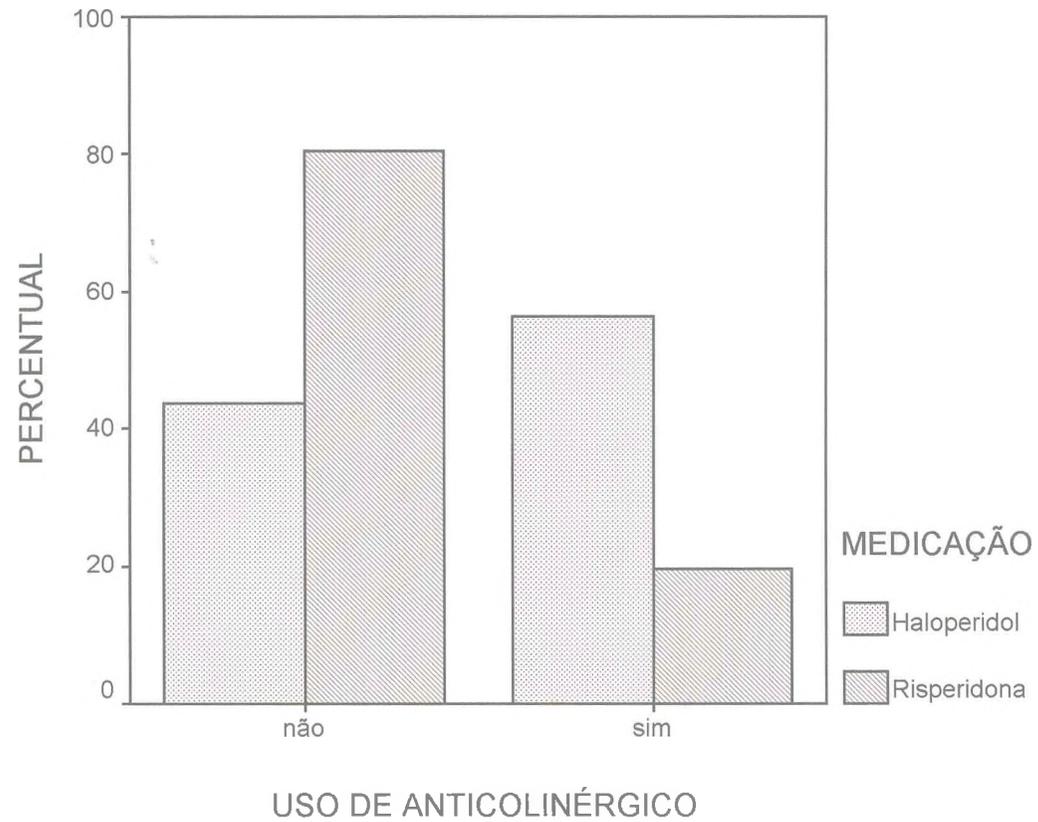
Uso de anticolinérgicos Z= -3,381; p= 0,001

Figura (5) : Percentual de pacientes que são tratados com mais de um antipsicótico no grupo do Haloperidol e Risperidona.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Figura (6) : Percentual de pacientes que usam anticolinérgicos no grupo de Haloperidol e Risperidona



5.2.1- Alterações de peso

Observou-se que ambos os grupos (haloperidol e risperidona) apresentaram IMC na faixa de sobrepeso. No grupo da risperidona, 28% (n=10) tinham IMC entre 25-29,9 e 22% (n=8) acima de 40, ver figura (7). Apesar do grupo tratado com risperidona apresentar um percentual mais elevado para as maiores faixas do IMC, em comparação com o grupo de haloperidol, não se evidenciou diferença estatística entre os mesmos ($t = -0,7$; $df = 76,6$; $p = 0,5$).

Sintomas depressivos e ansiosos podem estar associados ao aumento de peso e à uma correlação positiva entre IMC e o grupo de fator do BPRS. Ansiedade/ Depressão (n= 84; $r = 0,2$; $p = 0,04$) foi observada, ver figura (8). O IMC estava também associado à idade, mostrando um IMC maior naqueles indivíduos mais velhos (n= 84; $r = 0,3$; $p = 0,006$), ver figura (9).

Não se observou correlação entre IMC e o tempo de uso da medicação, dose da medicação administrada, uso de outro antipsicótico, e uso de anticolinérgicos.

Figura (7) : Percentual de pacientes em diferentes faixas de IMC nos grupos de Haloperidol e Risperidona

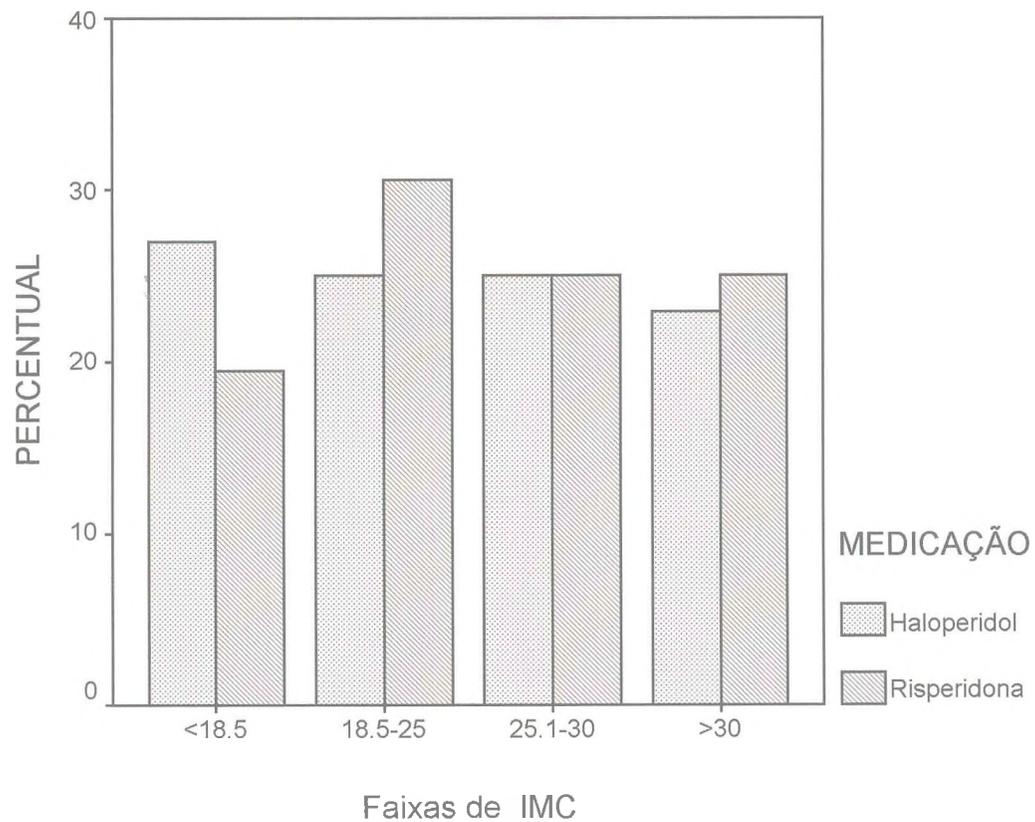


Figura (8): Correlação entre IMC e escores do BPRS-ansiedade/ depressão de pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol e Risperidona

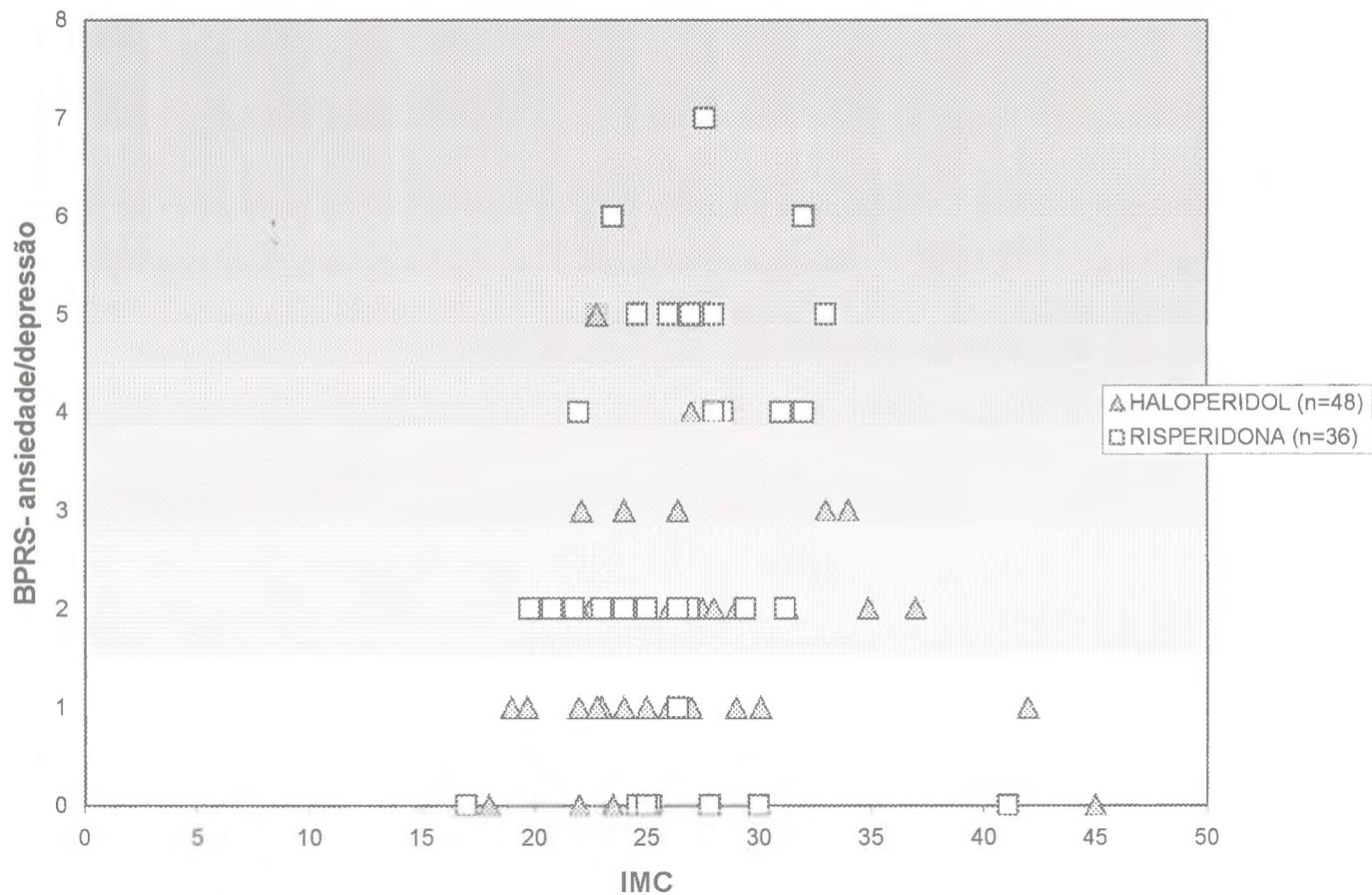
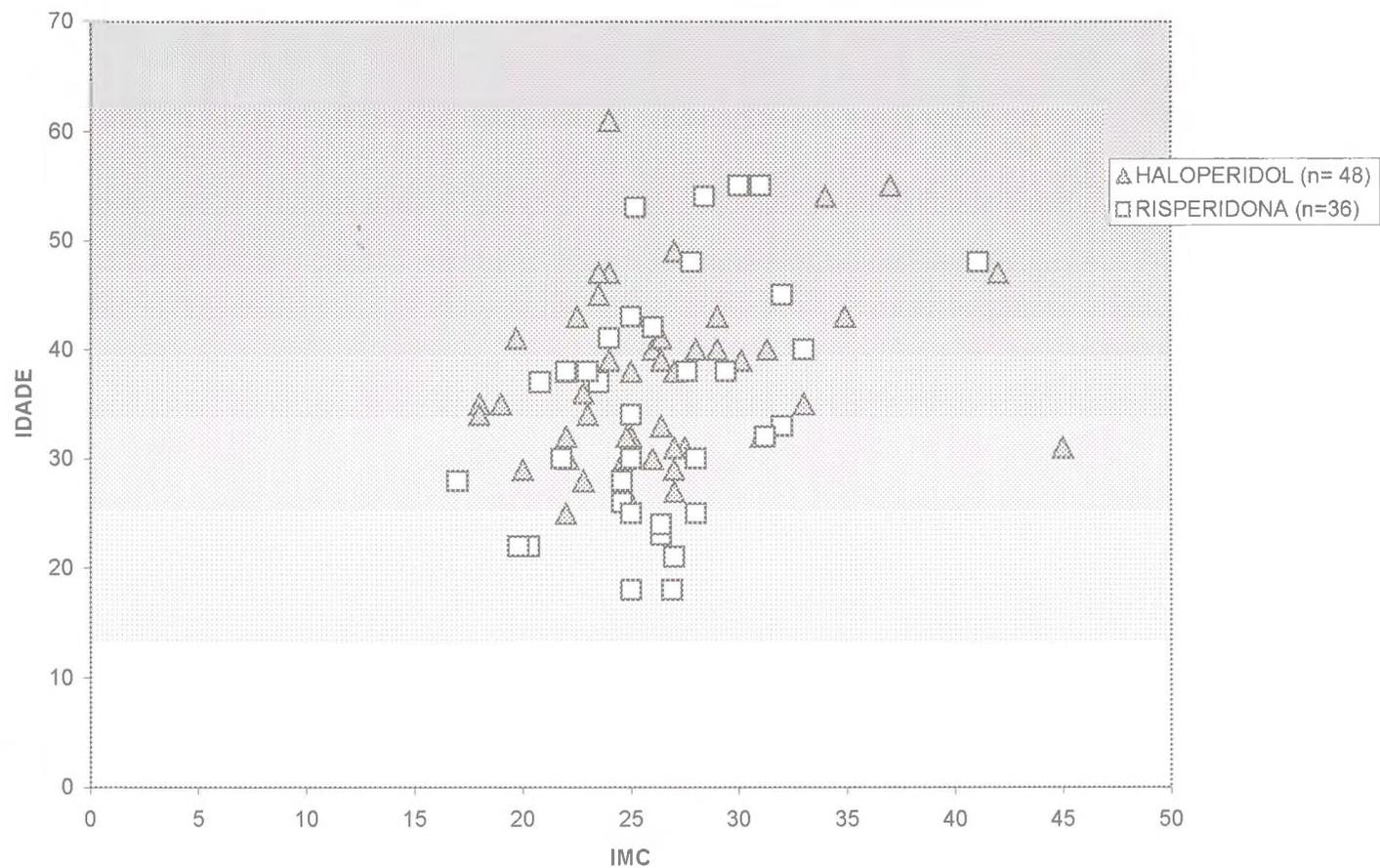


Figura (9): Corelação entre IMC e Idade de pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol e Risperidona



A tabela 4 mostra características de violência, uso de álcool, tabaco e drogas ilícitas observadas na amostra estudada.

Os dois grupos não diferiram quanto à presença de outros casos de doenças mentais na família ($t= 1,08$; $df= 70,8$; $p= 0,28$). A existência de familiares diagnosticados com patologias psiquiátricas foi observada em 75% dos pacientes no grupo do haloperidol e em 63,9%, no da risperidona. Observou-se uma semelhança entre os grupos quanto à tentativas de suicídio ($t=-0,47$; $df= 72,64$; $p= 0,64$), uso de bebidas alcoólicas ($t= 1,71$; $df= 80,19$; $p= 0,09$), comportamento violento ($t=0,81$; $df= 65,37$; $p= 0,42$) e o uso de drogas ilícitas ($t=1,38$; $df= 78,73$; $p= 0,17$). Os percentuais de indivíduos no grupo de haloperidol e risperidona que respectivamente já haviam atentado contra sua própria vida eram 40,4% e 45,7% ; que tinham relatos de comportamento violento, 81,3% e 73,5%; que haviam usado drogas ilícitas e bebidas alcoólicas no passado, 27,1% e 14,7%.

O hábito de fumar observou-se presente em 41,5% ($n= 34$) dos indivíduos estudados, deste percentual 47,9% ($n= 23$) pertencia ao grupo do haloperidol e 32,4% ($n= 11$) ao grupo da risperidona.

Tabela (4): Características clínicas de pacientes em uso de haloperidol e risperidona.

Variável	Haloperidol (n)		Risperidona (n)	
	Sim	Não	Sim	Não
HDMF*	36	12	23	13
Tentativa de suicídio	28	19	16	19
Comportamento violento	39	09	25	09
Uso de bebida alcoólica**	16	32	06	29
Tabagismo	23	25	11	23
Uso de drogas ilícitas**	13	35	05	29

*HDMF = História de Doença Mental na Família

**Estas informações se referem ao uso de bebidas alcoólicas e/ou drogas no passado

5.3- Avaliação cognitiva

A tabela 5 mostra os resultados do desempenho nos testes neurocognitivos dos pacientes tratados com haloperidol e risperidona pertencentes à amostra estudada.

O grupo da risperidona obteve uma performance superior na execução dos testes cognitivos quando comparado com o grupo do haloperidol. O primeiro grupo obteve uma variação de cerca do dobro dos escores do grupo do haloperidol para o teste de semelhança (0 a 11,1; 2,7 a 17,3), de código (3,1 a 22,3; 7,7 a 28,7) e de armar objetos (0 a 19,5; 3,7 a 24,3) haloperidol e risperidona, respectivamente. A variação entre os escores para os testes de dígitos ordem direta (3,7 a 5,5; 3,3 a 6,5) e inversa (1,6 a 3,8; 1,9 a 4,5 haloperidol e risperidona, respectivamente) não chegou a dobrar, apesar do teste de dígitos ordem inversa ter diferenciado os grupos.

Os testes que diferenciaram os grupos foram analisados acerca da influência de alguns fatores considerados com potencial importante para interferirem nos resultados. Portanto, as seguintes variáveis foram testadas como fatores de interferência pela análise de variância univariada: escolaridade, renda familiar, dose usada, tempo de uso da medicação, uso de outro antipsicótico e anticolinérgico, idade atual e de início da doença. Os principais resultados estão na tabela 6.

Tabela (5): Média \pm Desvio Padrão (DP) da performance em testes cognitivos de pacientes esquizofrênicos tratados com haloperidol (n=42) e risperidona (n=35).

Variável	Haloperidol (n=42)	Risperidona (n=35)	Nível de Significância
	média \pm DP	média \pm DP	p
Teste Semelhança	5,4 \pm 5,7	10,0 \pm 7,3	0,009
Teste de Dígitos Ordem Direta	4,6 \pm 0,9	4,9 \pm 1,6	N.S.
Teste de Dígitos Ordem Inversa	2,7 \pm 1,1	3,2 \pm 1,3	0,04
Teste de Código*	12,7 \pm 9,6*	18,2 \pm 10,5**	0,024
Teste de Armar Objetos	9,2 \pm 10,3	14,0 \pm 10,3**	0,031

* = (n = 41)

** = (n = 32)

Legenda tabela (5)

Teste Mann-Whitney

Teste Semelhança Z= -2,6; p= 0,009

Teste amplitude atencional ordem inversa Z= -2,0; p= 0,04

Teste de código Z=-2,25; p= 0,024

Teste de armar objetos Z= -2,2; p= 0,031

Tabela (6): Análise de fatores com potencial de interferir na performance de testes neurocognitivos (Teste Semelhança, Teste de dígitos ordem inversa, Teste de código, Teste de armar objetos) através da Análise de Variância Univariada.

Fator/ Teste	F	df	p
Idade			
-Teste de código	4,4	3	0,007
-Teste de armar objetos	5,3	3	0,002
Escolaridade			
-Teste Semelhança	4,3	2	0,017
-Teste de armar objetos	8,7	2	0,001
-Teste de dígitos na ordem inversa	3,8	2	0,03
Uso de outro antipsicótico			
-Teste de dígitos na ordem inversa	6,3	1	0,014
Tempo de uso da medicação			
-Teste de armar objetos	2,8	3	0,045

5.3.1- Teste de Semelhança

A escolaridade mostrou-se como fator importante de interferência na formação de conceitos verbais (teste de semelhança). O grupo do haloperidol possuía mais do dobro ($n= 38$) do que o grupo da risperidona ($n= 16$) de indivíduos com ensino fundamental. Enquanto a situação se invertia para um nível educacional mais elevado (ensino médio e/ou superior), o grupo da risperidona tinha duas vezes mais ($n=20$) indivíduos com esta escolaridade quando comparado com o grupo de haloperidol ($n= 10$).

5.3.2- Teste de Dígitos ordem inversa

A performance do grupo tratado com haloperidol mostrou que o dobro ($n=18$) dos indivíduos encontrava-se na faixa deficitária em comparação com o grupo da risperidona ($n=9$). O desempenho de 31,4% ($n= 11$) do grupo da risperidona estava na faixa de normalidade e 42,9% ($n= 15$), na faixa superior.

O desempenho neste teste não sofreu influência da idade, idade de início da doença, dose (CPZ), e uso de anticolinérgicos. Entretanto, aqueles indivíduos que usavam mais de um antipsicótico apresentavam pior desempenho ($F= 6,3$; $df= 1$; $p=0,014$).

5.3.3- Teste de Código

Observou-se nesta amostra que a idade influi no desempenho dos indivíduos estudados ($F=4,4$; $df= 3$; $p= 0,007$), pois o avançar da idade interfere na performance psicomotora, provocando respostas lentificadas naturais.

O sexo, ou seja, o fato de ser mulher ou homem não influenciou ($F=0,3$; $df=1$; $p=0,59$) no desempenho deste teste para a população estudada apesar de existir uma superioridade feminina para as tarefas de substituição de símbolos em populações sem comprometimento cerebral (Snow & Weinstock, 1990).

5.3.4- Teste de Armar Objetos

A idade representou um fator importante influenciando ($F=5,3$; $df=3$; $p=0,002$) o desempenho dos indivíduos. Outro fator importante foi o tempo de uso da medicação ($F=2,8$; $df=3$; $p=0,045$). Apesar de não se ter encontrado correlação significativa entre estas variáveis, nossos dados mostraram ser este, um fator importante ($F=8,1$; $df=2$; $p=0,001$). Não foi observada diferença significativa para sexo na performance deste teste ($Z=-0,19$; $p=0,985$).

Fatores demográficos e clínicos estão comumente associados à cognição e nesta amostra, a idade mostrou uma correlação inversa com o teste de semelhanças ($n=77$; $r=-0,3$; $p=0,006$), de dígitos ordem inversa ($n=77$; $r=-0,2$; $p=0,047$), teste de código ($n=73$; $r=-0,4$; $p=0,001$) e teste de armar objetos ($n=74$; $r=-0,2$; $p=0,044$).

A politerapia, ou seja, tratar com mais de um antipsicótico revelou uma correlação negativa com os testes: de dígitos ordem direta, ordem inversa, e teste de armar objetos. O teste de código mostrou uma tendência (ver tabela 7).

O grupo da risperidona na sua maioria (86,1%) usava apenas um antipsicótico, enquanto no grupo do haloperidol mais da metade (58,3%) era tratado com mais de uma droga antipsicótica.

A dose utilizada revelou uma correlação negativa com os testes de dígitos ordem direta ($n= 77$; $r= -0,2$; $p= 0,3$), ver figura (10), inversa ($n=77$; $r= -0,3$; $p= 0,007$), ver figura (11) e teste de armar objetos ($n=77$; $r= -0,3$; $p= 0,01$), ver figura (12). As figuras (13,14) mostram correlações entre dose em CPZ equivalente (mg/dia) e os testes acima citados dos grupos tratados com haloperidol e risperidona, respectivamente.

Tabela (7): Coeficientes de correlações importantes entre o uso de mais de um antipsicótico e testes cognitivos (Coeficiente de correlação de Spearman)

Variável	n	r	p
Teste de Dígitos na Ordem Direta	77	-0,26	0,021
Teste de Dígitos na Ordem Inversa	77	-0,26	0,023
Teste de Código	73	-0,23	0,052
Teste de Armar Objetos	74	-0,24	0,041

Figura (10): Correlação entre dose CPZ equivalente (mg/dia) e escores do Teste de Dígitos Ordem Direta de pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol e Risperidona

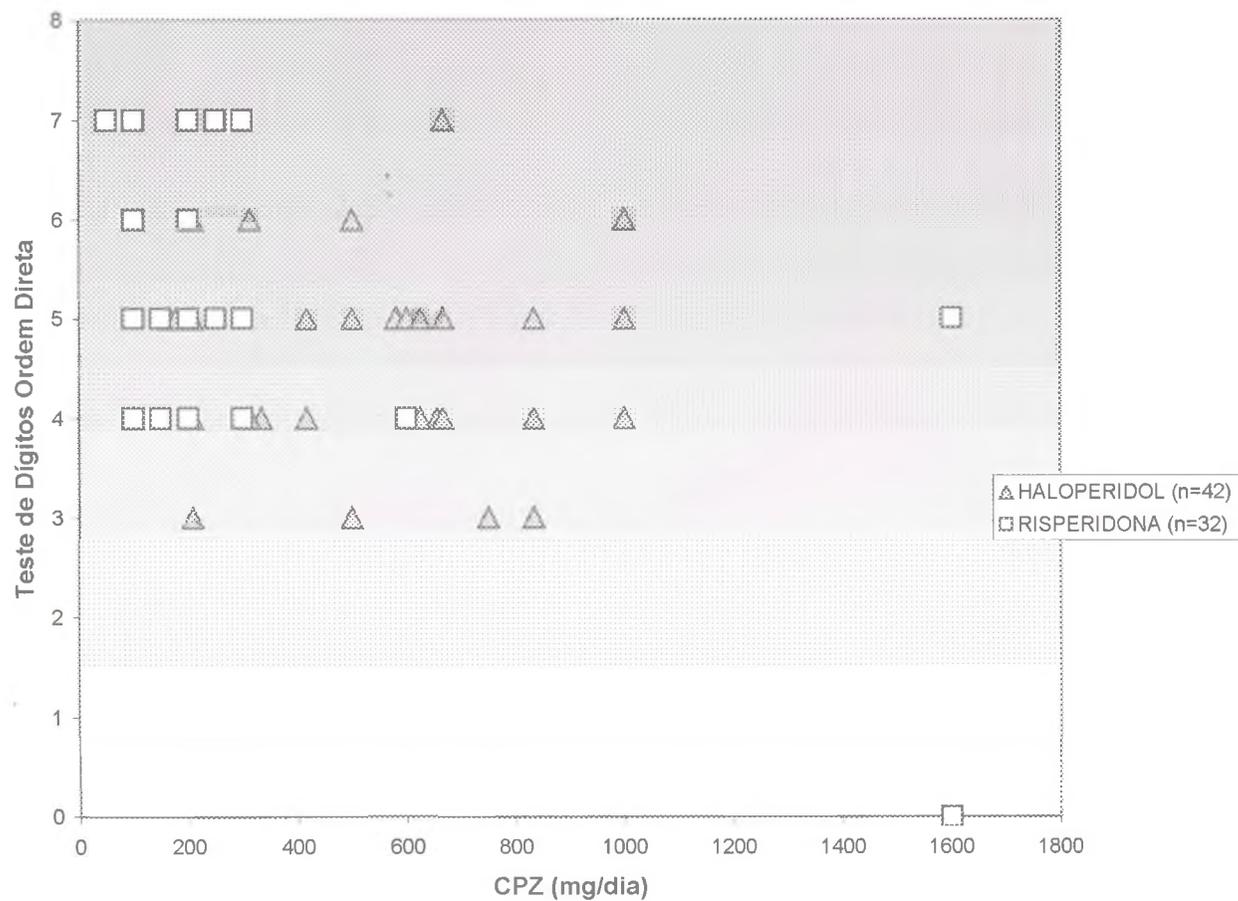


Figura (11): Correlação entre dose CPZ equivalente (mg/dia) e escores do Teste de Dígitos Ordem Inversa de pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol e Risperidona

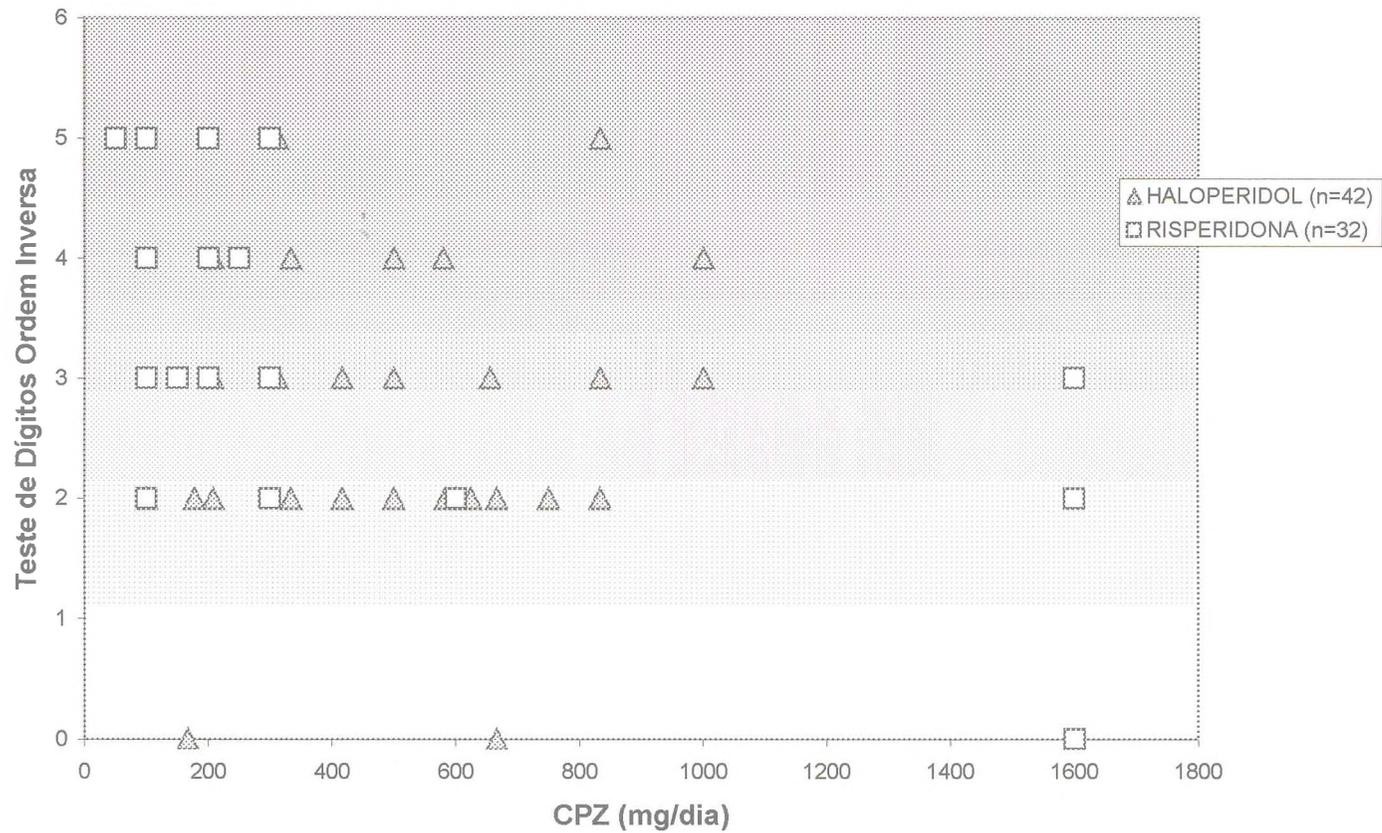


Figura (12): Correlação entre dose CPZ equivalente (mg/dia) e escores do Teste de Armar Objetos de pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol e Risperidona

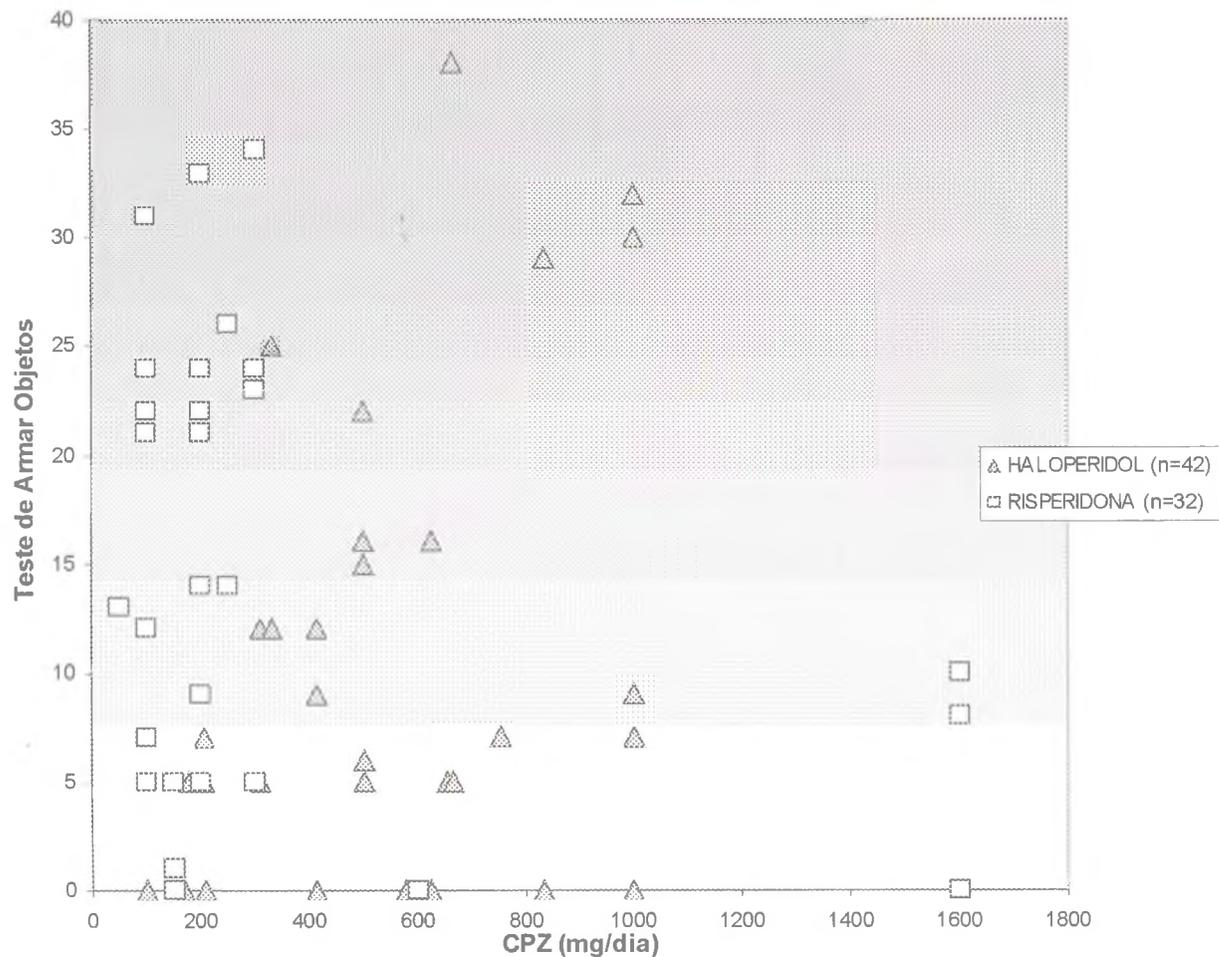


Figura (13): Correlação entre dose em CPZ equivalente (mg/dia) e Testes Neuropsicológicos (teste de dígitos ordem direta e inversa, e teste de armar objetos) com pacientes esquizofrênicos tratados com Haloperidol

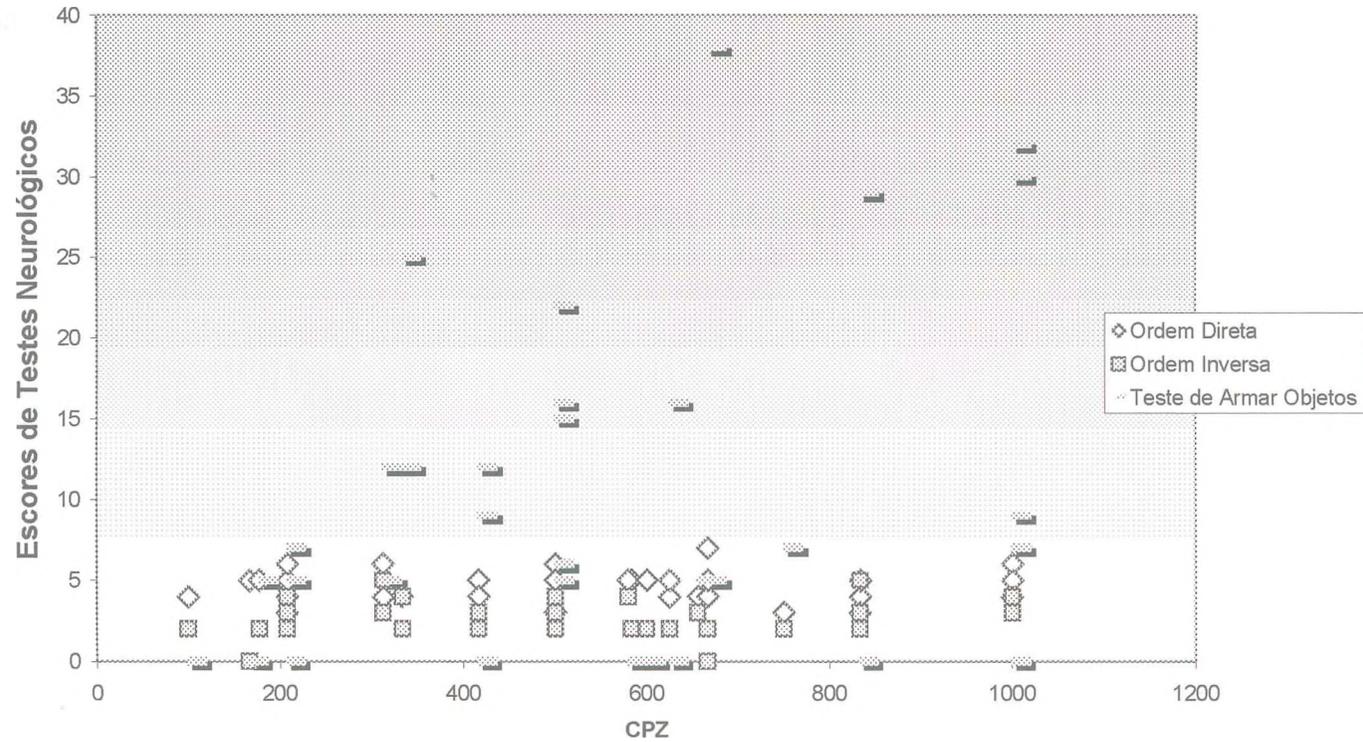
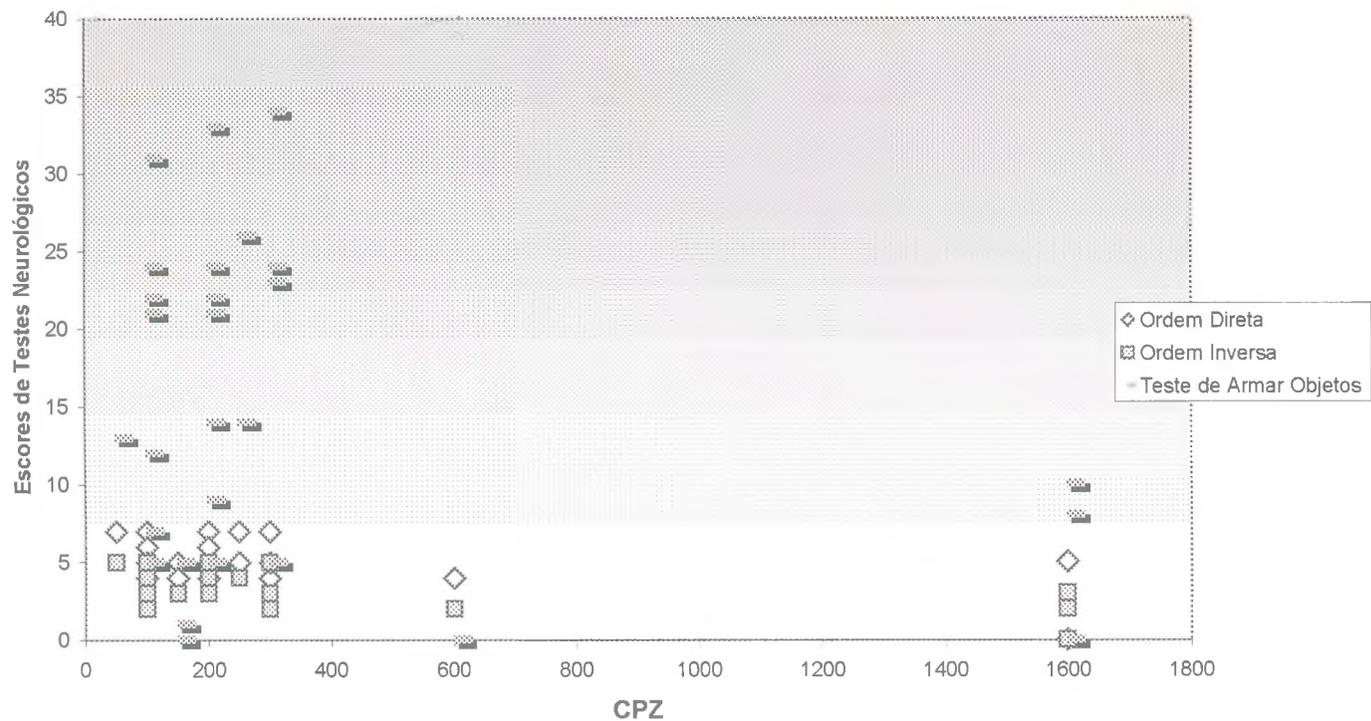


Figura (14): Correlação entre dose de CPZ equivalente (mg/dia) e Testes Neurológicos (teste de ordem direta e inversa, e teste de armar objetos) em pacientes esquizofrênicos tratados com Risperidona



5.4- Qualidade de vida

Os itens da escala de comportamento social são analisados seguindo uma relação inversa, quanto maior o escore pior o desempenho.

Dentre os itens da escala de comportamento social, o que se refere à ocupação semanal foi o único que diferenciou os grupos ($Z = -2,3$; $p = 0,024$), mostrando que os indivíduos tratados com risperidona conseguiam ter algum tipo de ocupação semanal comparados com o grupo de haloperidol (ver tabela 8).

A ocupação semanal variava desde trabalho independente (autônomo), supervisionado, terapia ocupacional à ausência total de ocupação. Atividade semanal independente era realizada por 30,3% versus 3,6% dos pacientes do grupo de risperidona e haloperidol, respectivamente. Ausência total de ocupação semanal observou-se em 85% e 66,7% dos indivíduos tratados com haloperidol e risperidona, respectivamente.

Apesar de alguns itens não terem diferenciado, os grupos apresentaram uma variação dos escores importante como: 1) crises de pânico e fobias (0 a 1; 0 a 3) e dificuldades na concentração (0 a 4; 0 a 2) para os grupos do haloperidol e risperidona, respectivamente.

Tabela (8): Média e desvio padrão dos escores da escala de comportamento social e diferença estatística entre os grupos tratados com haloperidol e risperidona.

Variável	Haloperidol (média ± DP)	Risperidona (média ± DP)	P
Comportamento social total	17,7 ± 10,6	17,7 ± 10,7	N.S.
Comunicação tomando iniciativa	0,5 ± 0,8	0,85 ± 1,1	N.S.
Conversa - incoerência	0,75 ± 1,3	0,3 ± 1,0	N.S.
Conversa - esquisita e inapropriada	0,71 ± 1,1	0,97 ± 1,4	N.S.
Interação social - contato apropriado	0,14 ± 0,8	0,12 ± 0,7	N.S.
Interação social - hostilidade	0,57 ± 0,9	0,76 ± 1,2	N.S.
Interação social - chamar atenção	0,46 ± 0,8	0,39 ± 1,0	N.S.
Idéias e comportamento agressivo/suicida	0,07 ± 0,4	0,15 ± 0,6	N.S.
Crises de pânico e fobias	0,39 ± 0,5	0,39 ± 0,7	N.S.
Hiperatividade e agitação	0,86 ± 1,1	1,2 ± 1,3	N.S.
Rir e falar sozinho	1,46 ± 1,7	1,52 ± 1,8	N.S.
Atos e idéias bizarras	0,1 ± 0,4	0,12 ± 0,5	N.S.
Postura e maneirismo	0,6 ± 1,3	0,8 ± 1,4	N.S.
Hábitos e maneiras socialmente inaceitáveis	0,29 ± 1,0	0,48 ± 1,2	N.S.
Comportamento destrutivo	0,07 ± 0,4	0,2 ± 0,8	N.S.
Depressão	0,3 ± 0,6	0,5 ± 0,9	N.S.
Comportamento sexual inapropriado	0 ± 0	0 ± 0	N.S.
Higiene e aparência	0,8 ± 1,2	0,7 ± 1,2	N.S.
Lentificação	0,5 ± 0,9	0,4 ± 0,7	N.S.
Hipoatividade	0,9 ± 1,0	1,0 ± 1,1	N.S.
Concentração	0,7 ± 1,0	0,4 ± 0,7	N.S.
Comportamentos não especificados	0,4 ± 1,1	0,4 ± 1,2	N.S.
Ausência de ocupação semanal	4,5 ± 1,4	3,4 ± 2,4	0,046
Ausência de atividade de lazer	1,5 ± 1,2	1,8 ± 1,5	N.S.
Objetivos irrealistas	0,9 ± 0,8	0,5 ± 0,7	N.S.

Vários itens referentes a diversos aspectos do comportamento revelaram ausência ou comportamento aceitável para mais de 50% da amostra em ambos os grupos conforme tabela 9. Para os itens que avaliam: 1) comportamento sexual, 2) comportamento destrutivo, 3) atos decorrentes de idéias bizarras, 4) idéias e atos de auto-agressão e suicídio, 5) contato social apropriado e 6) hábitos socialmente inaceitáveis, observou-se que mais de 90% dos pacientes não apresentavam alterações, pois os escores correspondiam à ausência de alteração ou o comportamento exibido era socialmente aceitável.

O total dos escores da escala de comportamento social apresentou correlação positiva com: dose da medicação (CPZ), total de escores do BPRS e alguns dos fatores do BPRS: Distúrbio do Pensamento (BPRS-DP), Retraimento / Retardo Psicomotor (BPRS-RRP) e Hostilidade / Desconfiança (BPRS-HD). Todas as correlações foram positivas refletindo uma associação entre alteração maior de comportamento, dificultando o convívio social e gravidade superior na avaliação psiquiátrica. Aqueles indivíduos com maior deterioração comportamental recebiam doses mais altas de antipsicóticos (ver tabela 10).

Na escala de comportamento social, quanto mais elevado o escore, pior o comportamento no que se refere à gravidade e frequência. Associações significantes de itens desta escala foram observadas também com o desempenho em testes neurocognitivos. O item que avalia postura e maneirismo mostrou associação positiva com quase todos os testes utilizados (Teste Semelhança, $r = 0,49$, $p = 0,000$; teste de dígitos ordem inversa, $r =$

0,31; $p=0,004$; teste dígitos ordem direta, $r= 0,381$; $p= 0,021$ e teste de armar objetos, $r= 0,34$; $p= 0,013$). Cerca de 73% da amostra não apresentou alteração deste comportamento (postura e maneirismo) ou no caso do mesmo estar presente, era aceitável. Este resultado pode ser justificado ao se considerar o desempenho em avaliações neuropsicológicas como marcadores, ou traços de alterações, ao invés de serem dependentes do estado psicopatológico.

Tabela (9): Percentual de indivíduos esquizofrênicos tratados com haloperidol e risperidona que não apresentaram alterações de comportamento ou que o mesmo era aceitável

Itens da Escala de Comportamento Social	Haloperidol N= 28(%)	Risperidona N= 33(%)	Total (H+R)(%)
Comportamento sexual inapropriado	100	100	100
Interação social: contato apropriado	96,4	97,0	96,7
Idéias e atos de auto-agressão e suicídio	96,4	93,9	95,1
Atos decorrentes de idéias bizarras	96,4	93,9	95,1
Comportamento destrutivo	96,4	90,9	93,4
Hábitos socialmente inaceitáveis	92,9	84,8	88,5
Postura e maneirismo	82,1	66,7	73,8
Lentificação	71,4	72,7	72,1
Depressão	78,6	69,7	73,8
Conversação: incoerência	67,9	87,9	78,7
Interação social: chamar atenção	67,9	84,8	77,0
Crises de pânico e fobias	60,7	66,7	63,9
Aparência pessoal e higiene	53,6	66,7	60,7
Comunicação: tomando iniciativa	64,3	51,5	57,4
Conversação:esquisitices/impropriedades	60,7	57,6	59,0
Interação social: contatos hostis	57,1	60,6	59,0
Rir e falar sozinho	53,6	51,5	52,5

Tabela (10): Coeficientes de correlações significantes entre o total dos escores da escala de comportamento social e variáveis clínicas e cognitivas em pacientes esquizofrênicos tratados com haloperidol e risperidona.

Variáveis	r	p
Dose (CPZ equivalente)	0,3	0,03
BPRS (total de escores)	0,5	0,00
BPRS- Distúrbio do Pensamento	0,5	0,00
BPRS- Retraimento/ Retardo	0,3	0,02
BPRS- Hostilidade/ Desconfiança	0,4	0,002
Teste de Semelhança	0,5	0,000
Teste de dígitos ordem inversa	0,3	0,004
Teste de dígitos ordem direta	0,4	0,021
Teste de armar objetos	0,3	0,013

5.5- Dosagens Séricas

5.5.1- Dosagem sérica de haloperidol

As dosagens séricas (n= 19) do grupo tratado com haloperidol apresentaram: média \pm desvio padrão em ng/ml de $17,4 \pm 10,8$, e variaram de 4,1 –Ver figura 41,2 ng/ml.

O fato de fumar não diferenciou os níveis séricos de haloperidol entre fumantes e não fumantes ($Z = -0,37$; $p = 0,71$).

Neste grupo observou-se associação positiva entre níveis séricos e idade ($r = 0,5$; $p = 0,03$), mostrando que os indivíduos mais velhos apresentavam níveis séricos mais altos, ver figura (15). Os pacientes que usavam mais de um antipsicótico ($r = 0,5$; $p = 0,046$) tinham também níveis séricos mais elevados. Associação inversa foi identificada entre níveis séricos e teste de dígitos ordem inversa (n= 16; $r = -0,5$; $p = 0,034$).

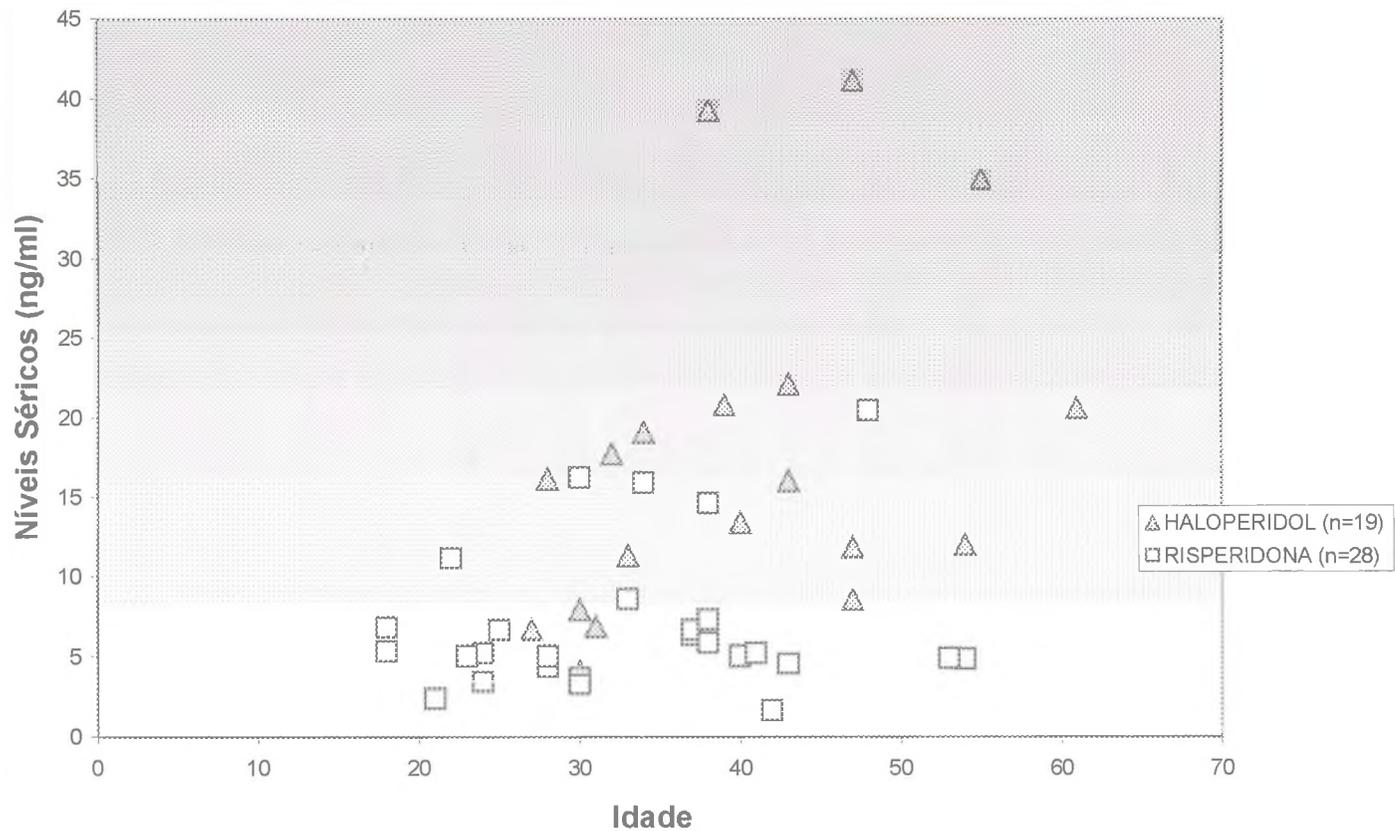
Não foi observada nenhuma correlação entre os níveis séricos e variáveis clínicas como: idade de início da doença, número de crises, tempo de uso da medicação, e uso de anticolinérgicos.

Não foi observada diferença significativa entre os níveis séricos de fumantes e não fumantes ($F = -0,27$; $df = 8,1$; $p = 0,81$). O tabagismo não apresentou nenhuma correlação entre os níveis séricos e as variáveis clínicas (idade de início da doença, número de crises, tempo de uso da medicação, e uso de anticolinérgicos).

A figura (16) mostra cromatografia dos padrões de haloperidol e risperidona além dos níveis séricos de paciente tratado com haloperidol.

As figuras 17 e 18 mostram as associações entre os níveis séricos de haloperidol e risperidona, doses em clorpromazina equivalente e total dos escores do BPRS.

Figura (15): Correlação entre Idade e níveis séricos de Haloperidol e Risperidona de pacientes esquizofrênicos



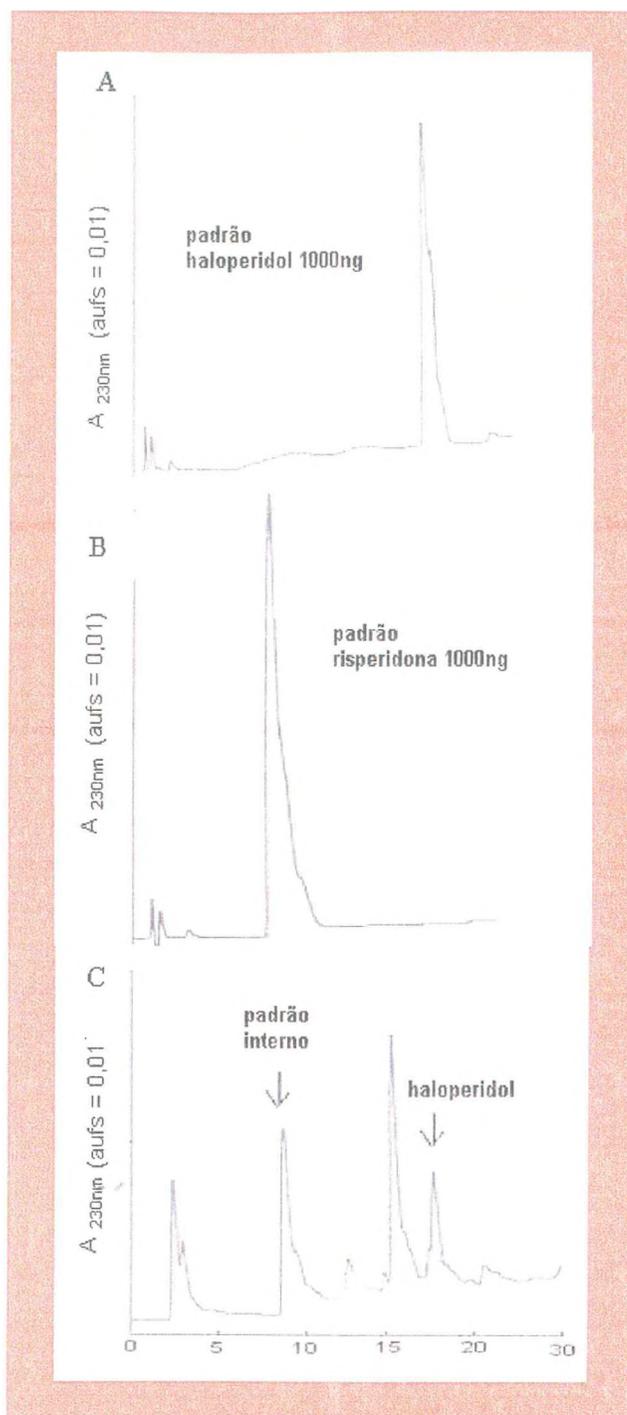


Figura (16): Cromatograma típico padrão (1000ng) de haloperidol (A), padrão(1000ng) de risperidona (B) e de um paciente tomando haloperidol 833,3mg/dia em CPZ equivalente (19,2ng/ml).

Figura (17) :Níveis séricos (ng/ml) de Haloperidol e Risperidona com dose em CPZ equivalente (mg/dia) de pacientes esquizofrênicos

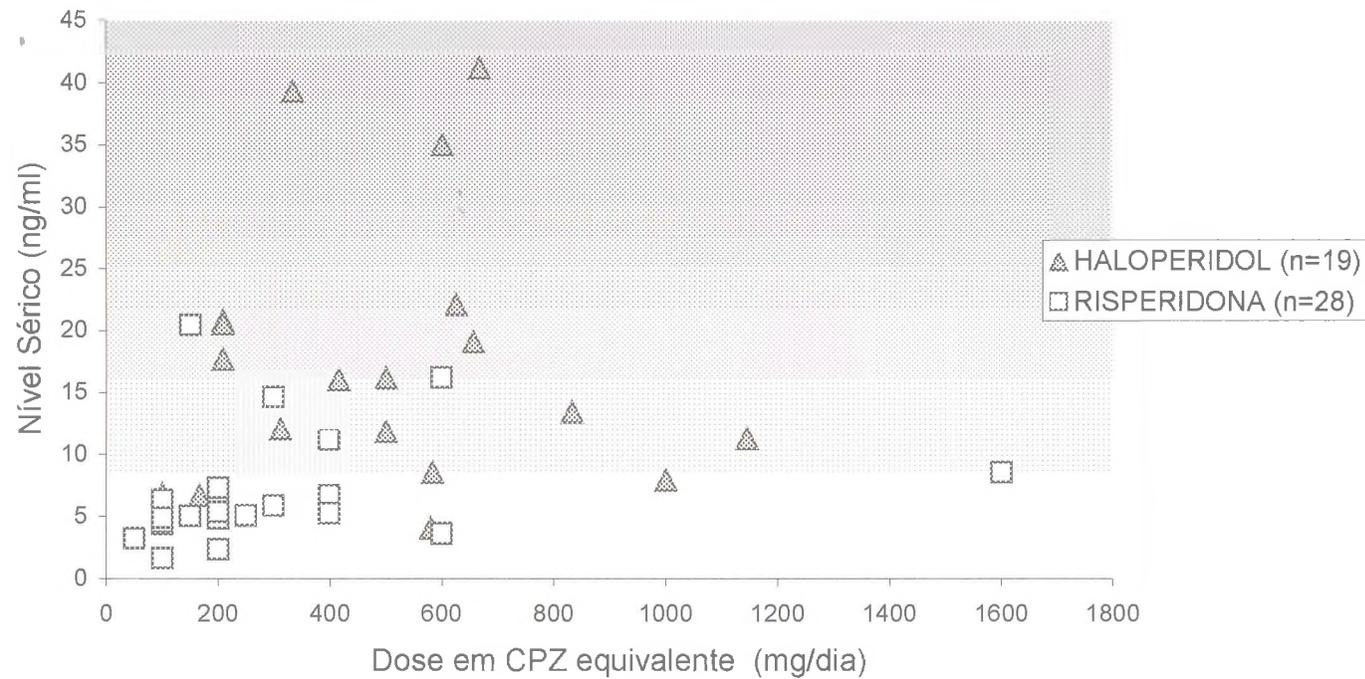
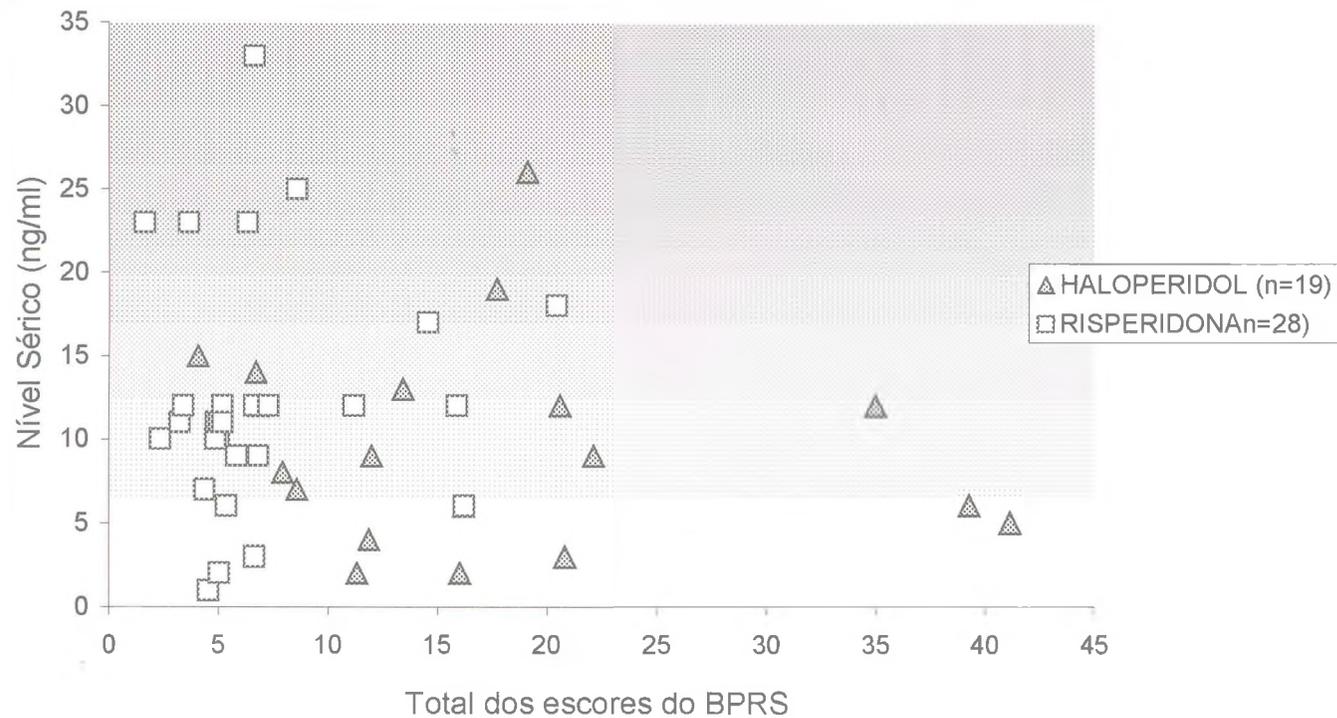


Figura (18): Níveis sérica (ng/ml) de Haloperidol e Risperidona com total dos escores do BPRS de pacientes esquizofrênicos



4.5.2- Dosagem sérica de risperidona

O grupo tratado com risperidona apresentou níveis séricos (n= 28) de $7,0 \pm 4,5$ (média \pm DP). Estes variaram entre 1,62 - 20,4 ng/ml.

Níveis séricos de risperidona mostraram associação positiva com: dose em (CPZ) utilizada ($r= 0,49$; $p= 0,007$), BPRS-RRP (retraimento e retardo psicomotor) ($r= 0,38$; $p= 0,045$), além de vários itens da Escala de Comportamento Social como: conversação esquisita e inapropriada, hipoatividade e agitação, atos e idéias bizarras, higiene e aparência, ausência de atividade de lazer e total de escores (tabela 11).

Os níveis séricos de risperidona mostraram-se mais elevados naqueles pacientes que: 1) eram tratados com doses mais altas 2) apresentavam predominância de sintomas de retraimento e lentificação os quais podem melhorar com drogas que atuem em receptores serotoninérgicos como a risperidona, 3) exibiam alterações de comportamento comuns nos psicóticos que necessitam serem controlados com doses maiores de antipsicóticos.

Não foi observada diferença significativa entre os níveis séricos de fumantes e não fumantes ($F= - 0.64$; $df= 12$; $p= 0.53$). O tabagismo não apresentou nenhuma correlação entre os níveis séricos e as variáveis clínicas (idade de início da doença, número de crises, tempo de uso da medicação, e uso de anticolinérgicos).

A figura 19 mostra cromatografias dos padrões de haloperidol e risperidona além dos níveis séricos de paciente tratado com risperidona.

As figuras 17 e 18 mostram as associações entre os níveis séricos de haloperidol e risperidona, doses em clorpromazina equivalente e total dos escores do BPRS.

Na análise de regressão das variáveis níveis séricos (haloperidol e risperidona) e BPRS total através do modelo linear e quadrático, observou-se uma tendência ($r^2 = 0,017$; $p = 0,0594$) para o modelo linear entre os níveis de haloperidol. Entretanto, para o modelo quadrático não houve significância para nenhum dos modelos nas análises dos níveis de haloperidol ver figuras (20 e 21). Para a risperidona não foi observada significância para nenhum dos modelos, linear e quadrático na análise acima descrita.

Observou-se uma correlação positiva entre nível sérico de risperidona e psicopatologia (retraimento e retardo psicomotor) o que sugere uma predominância de sintomas negativos nesta população. Apesar deste resultado mostrar que os indivíduos mais retraídos e lentificados usaram doses mais altas de risperidona não é possível avaliar a melhora destes sintomas devido ao desenho do estudo (naturalístico transversal).

No que se refere aos itens da Escala de Comportamento Social, a associação positiva entre os níveis séricos reflete que aqueles indivíduos com escores maiores na escala (comportamento pior) eram tratados com doses mais elevadas, mas doses maiores não necessariamente implicavam em níveis séricos mais elevados.

Tabela (11): Correlações (teste de Spearman) significativas entre nível sérico de risperidona e itens da Escala de Comportamento Social.

Variável	r	p
Comportamento social total	0,47	0,013
Conversaõ esquisita e inapropriada	0,43	0,025
Hiperatividade e agitaçãõ	0,48	0,013
Atos e idéias bizarras	0,41	0,040
Higiene e aparênciã	0,58	0,002
Ausênciã de atividade de lazer	0,39	0,048

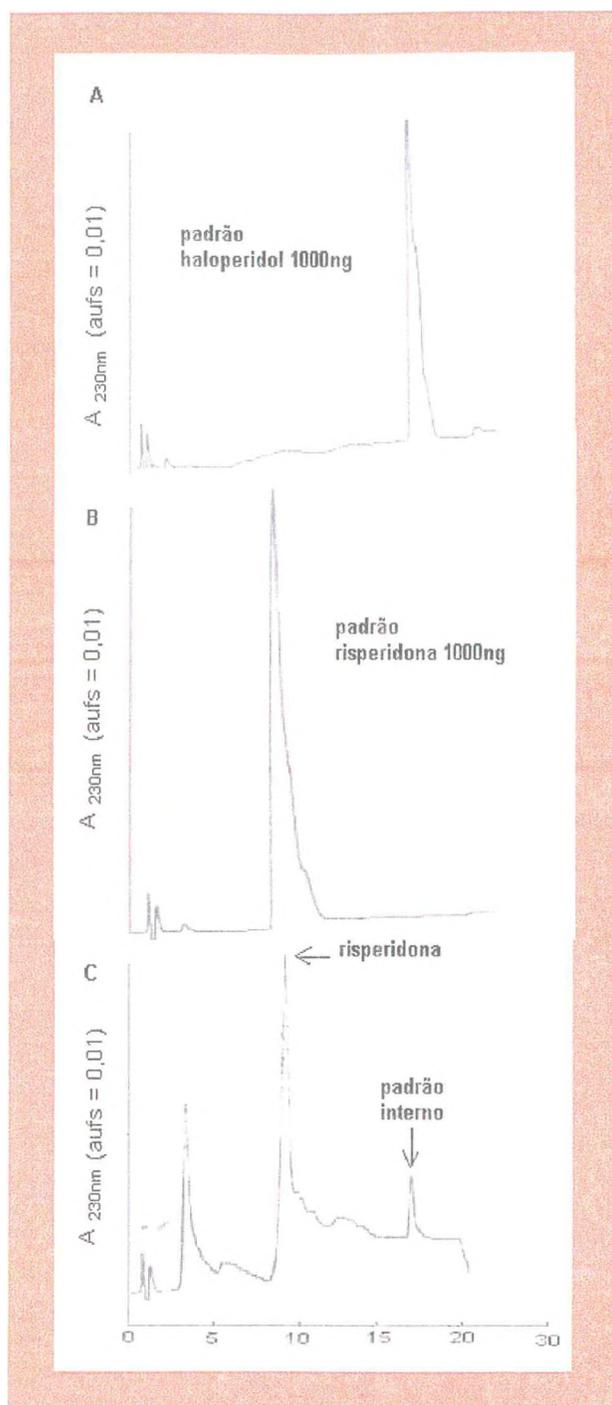


Figura (19): Cromatograma típico padrão (1000ng) de haloperidol (A), padrão (1000ng) de risperidona (B) e de um paciente tomando risperidona 100mg/dia em CPZ equivalente (3,4ng/ml)

Figura (20): Curva de regressão de estimação estatística - modelo linear ($r^2= 0,017$; $p= 0,0594$) e quadrático ($r^2= 0,025$; $p= 0,819$) para os escores de BPRS- total e dosagem sérica de haloperidol.

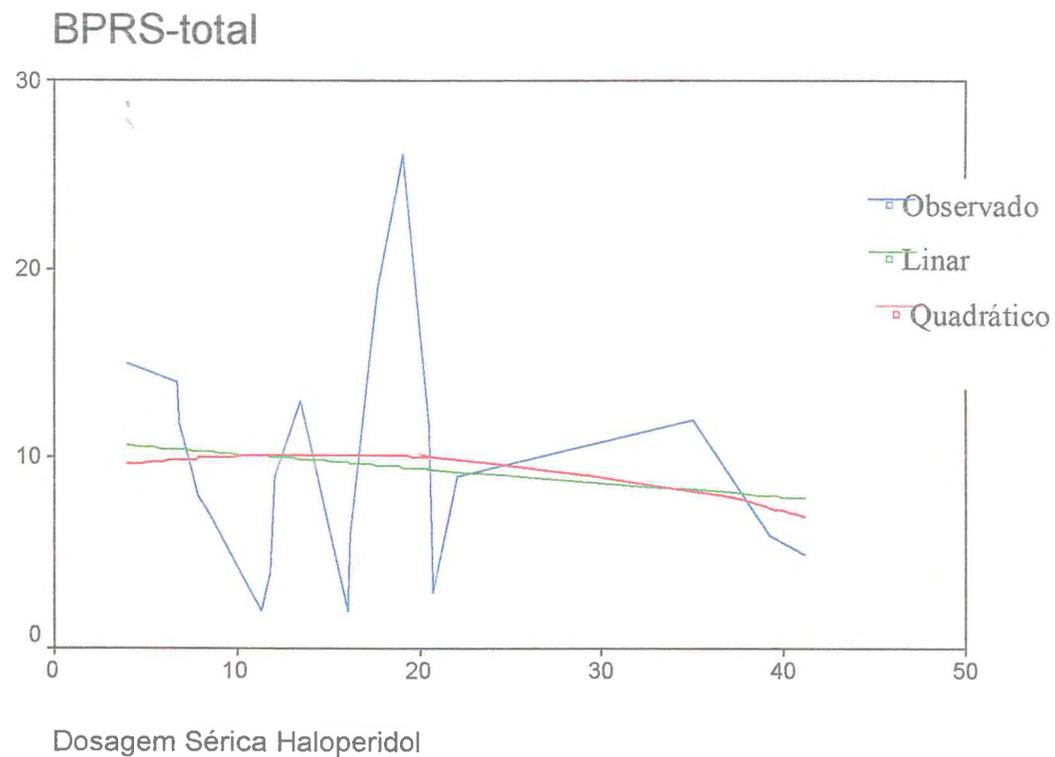
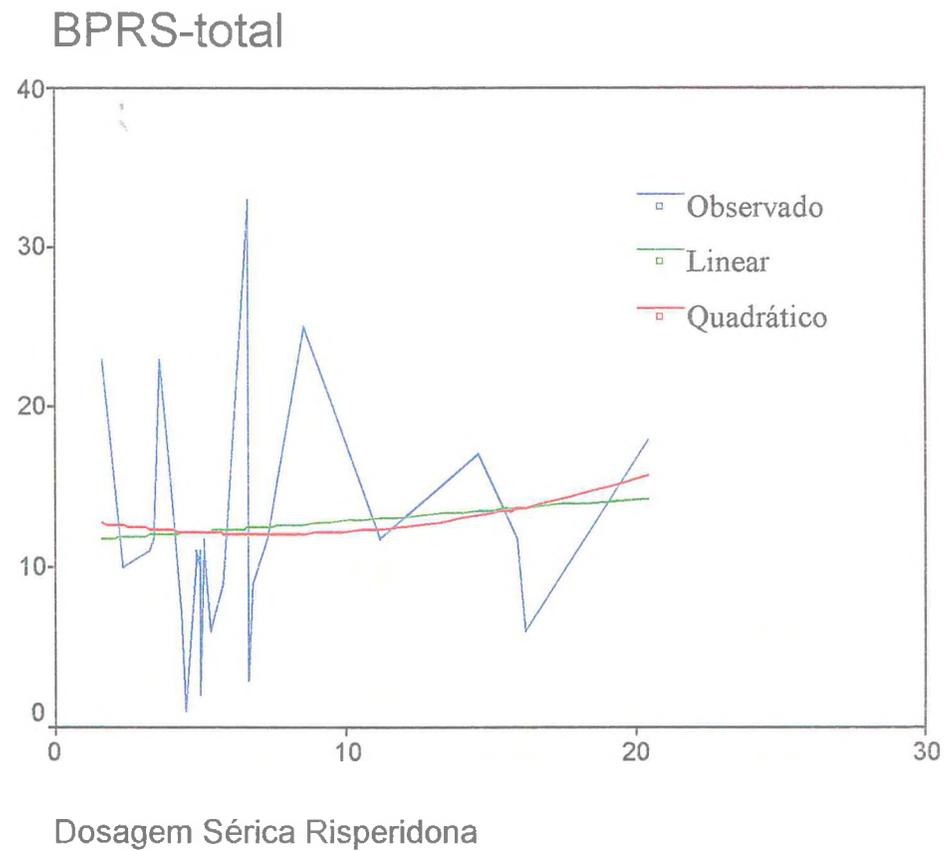


Figura (21): Curva de regressão de estimação estatística- modelo linear ($r^2= 0,007$; $p= 0,673$) e quadrático ($r^2= 0,011$; $p= 0,873$) para os escores de BPRS- total e dosagem sérica de risperidona.



DISCUSSÃO

6- DISCUSSÃO

A discussão deste trabalho adotará o seguinte modelo. Acerca dos aspectos relevantes serão feitos questionamentos referentes ao que foi encontrado comparado com a literatura disponível.

6.1- Porque os pacientes que tomam antipsicóticos atípicos têm escolaridade e renda superiores?

Embora não seja objetivo deste estudo avaliar escolaridade nem situação socioeconômica entre os grupos, este achado é interessante e merece, portanto uma reflexão e aprofundamento desta questão.

Neste trabalho, as variáveis escolaridade e renda familiar mostraram que os pacientes que recebem tratamento com antipsicóticos atípicos, distribuídos pelo programa de medicamentos especiais do Ministério da Saúde, quando comparados com outros que tomam típicos, pertencem a uma camada social mais privilegiada em termos econômicos. Possivelmente a diferença de renda familiar entre os dois grupos seja ainda maior, pois durante o desenvolvimento do estudo observamos que os familiares dos pacientes que tomavam atípicos relutavam para responder as perguntas referentes a esta informação. Alguns tinham a preocupação de perguntar se havia riscos do paciente perder o recebimento gratuito da medicação e outros simplesmente se recusavam a responder.

A renda e a escolaridade possibilitam também acesso a informações e direitos que as camadas populares por não terem como obter estas informações tem maior dificuldade em reivindicar seus direitos. Tais dados representam

uma especificidade do nosso país (ou do nosso estado) e não há na literatura internacional informação que possa servir de comparação.

6.2- Características clínicas

Os resultados deste trabalho reproduzem no geral os achados na literatura (Caetano, 1995; Peuskens, 1995; Chengappa et al., 1999) de eficácia no tratamento da esquizofrenia de ambas as drogas (haloperidol e risperidona). Os pacientes ambulatoriais dos dois grupos estudados tem mais ou menos o mesmo tempo de doença, (em torno de 15 anos) e no momento da avaliação o estado psicopatológico não diferia. O grupo do haloperidol possui características clínicas que sugerem uma gravidade maior, por exemplo, maior número de internamentos, utilização de doses mais altas de antipsicóticos, tratamento através de politerapia antipsicótica, e maior uso de anticolinérgicos. Nesta amostra, entretanto, não há indicação clínica de prescrição de antipsicóticos baseados na gravidade clínica do distúrbio. Poder-se-ia pensar que os casos mais graves estariam sendo encaminhados para o programa de atípicos por não responderem ao tratamento com antipsicóticos típicos, mas tal fato não pode ser evidenciado. Por outro lado, há um ponto importante a ser ressaltado para os antipsicóticos típicos, qual seja, eles conseguem manter os pacientes com uma resposta clínica adequada medida pelo BPRS em nível semelhante aos atípicos apesar destes pacientes terem uma história clínica mais grave.

Neste estudo, não foi observada nenhuma diferença significativa nos escores do BPRS entre os grupos. Este dado também tem sido relatado por outros autores em estudos de curta duração entre sete (Grant & Fitton, 1994) e oito semanas (De Cuyper, 1989). Nem mesmo em estudos que utilizaram escala para sintomas negativos (SANS) foi encontrada diferença entre grupos tratados com haloperidol e risperidona (Borison et al., 1992). Entretanto, a análise dos escores de itens individuais do BPRS à terapia com antipsicóticos

de curta duração sugeriu que haloperidol 2 a 20 mg/dia foi eficaz para todos os itens, enquanto risperidona 2 a 20 mg/dia mostrou-se ineficaz para os itens de grandiosidade, retardo motor, excitabilidade e desorientação (Cesková & Svestka, 1993). Estes autores encontraram que apesar da redução no total dos escores do BPRS ter sido semelhante para o haloperidol e risperidona, o haloperidol mostrou um efeito superior para os subgrupos da escala do BPRS ansiedade e depressão e itens de ansiedade e sentimentos de culpa.

6.2.1- Sintomas Parkinsonianos

O padrão do uso de medicação antiparkinsoniana para os dois grupos avaliados foi semelhante ao encontrado por outros autores (Negron et al., 1996; Simpson & Lindenmayer, 1997; Chemgappa et al., 1999). No grupo de haloperidol mais da metade (56,3%) dos pacientes eram tratados com antiparkinsonianos, enquanto que o grupo da risperidona usava bem menos, apenas sete pacientes (19,4%) de um total de 36 usavam antiparkinsonianos. As doses de risperidona utilizadas por estes sete pacientes variaram entre 4 e 32 mg/dia e, dois usavam mais de um antipsicótico com doses de risperidona entre 6 e 32 mg/dia. Esta taxa é semelhante à encontrada por Negron (1996) e Chemgappa e colaboradores (1999) em estudo naturalístico observaram após dois anos de tratamento com risperidona nos grupos de pacientes que receberam alta hospitalar, que entre 21% e 25% dos pacientes recebiam agentes antiparkinsonianos e que a maioria destes eram tratados com doses de risperidona superiores a 6 mg/dia.

O grupo tratado com haloperidol apresentou mais sintomas extrapiramidais medidos pela escala de movimentos involuntários anormais, quando comparado com o grupo da risperidona, fato observado por outros autores (Chouinard et al., 1993; Peuskens, 1995; Jeste et al., 1999). Jeste e colaboradores (1999) conduziram estudo prospectivo longitudinal durante nove

meses com pacientes tratados com haloperidol (1,0 mg/dia) e risperidona (1,0 mg/dia). O grupo tratado com risperidona apresentou um risco significativamente mais baixo de desenvolver discinesia tardia. A risperidona induziu discinesia tardia em 5% dos pacientes ocorrendo um pico no terceiro mês de tratamento enquanto o haloperidol provocou uma taxa mais alta (30%) que aumentou regularmente até a conclusão do estudo (nove meses).

Acredita-se que os sintomas extrapiramidais são decorrentes do bloqueio dopaminérgico nas áreas estriatais cerebrais que influenciam o controle motor. Antipsicóticos tradicionais bloqueiam de modo não seletivo a neurotransmissão dopaminérgica em várias partes do cérebro, incluindo as vias nigroestriatais que chegam aos gânglios da base (Clark & White, 1987). Risperidona parece agir mais seletivamente nos receptores D2 do sistema límbico, sem incorrer em risco significativo de sintomas extrapiramidais ou outros efeitos indesejáveis com doses terapêuticas eficazes (Jassen et al., 1988; Leysen et al., 1988), embora alguns autores têm descrito indução de discinesia tardia com o uso de risperidona (Anand & Dewan, 1996; Buzan, 1996; Sherr & Thaker, 1998)

6.3- Que alterações cognitivas são observadas na esquizofrenia?

Tradicionalmente, a esquizofrenia tem sido vista como uma doença constituída primariamente de sintomas positivos e negativos. Ultimamente os déficits cognitivos têm sido reconhecidos como o terceiro grupo de sintomas chave da esquizofrenia (Breier, 1999). Os déficits cognitivos são comuns em todos os subtipos da esquizofrenia que são: déficits na abstração, função executiva, memória verbal, função de linguagem, vigilância e atenção (Breier, 1999). Alterações cognitivas estão presentes na maioria dos pacientes esquizofrênicos mesmo no início da doença. Esta é uma característica relativamente estável na maioria dos pacientes, usualmente com uma pequena

progressão durante o curso da mesma, mas algumas vezes progride para demência grave (Meltzer et al., 1996).

As deficiências cognitivas observadas em pacientes esquizofrênicos foram referidas como as principais alterações da doença (Elvevag & Goldberg, 2000; Potkin et al, 2001). Em outras palavras, a esquizofrenia seria melhor caracterizada pelos déficits cognitivos do que pelos sintomas e que os primeiros são características duradouras da doença, não estando relacionadas ao estado da doença nem ao subtipo da mesma. Especificamente, a memória de trabalho e a atenção estão alteradas na esquizofrenia independentemente do nível de inteligência (Elvevag & Goldberg, 2000).

Rozenhal et al. (2000) estudaram padrões cognitivos em esquizofrênicos e os correlacionaram com estado psicopatológico. Utilizando-se de testes neuropsicológicos que enfocam os circuitos subcortico-frontais, temporais (límbicos) e diferenças entre processamento verbal e visual analisaram a amostra através de redes neurais artificiais e encontraram dois grupos: (I) estável, que exibia disfunção córtico-frontal com sintomatologia desorganizada e negativa; (II) não tão estável, mostrando intensa variação com o número de grupos escolhidos sugerindo uma dimensão de achados. Apesar de disfunção cortico-frontal estar presente em ambos os grupos, uma maior capacidade de processamento visual foi observada no grupo II sugerindo disfunção hemisférica dominante. Eles sintetizam os achados propondo a existência de um “atrator” cognitivo que seria a passividade inicial para resolução das tarefas, além de desmodulação do comportamento e atenção, com conseqüente alteração da capacidade de planejamento, incluindo impulsividade, irrelevância e não monitorização do desempenho com desorganização do mesmo. A “lesão fundamental” (do ponto de vista funcional) da esquizofrenia estaria localizada

em algum ponto do circuito subcortico-frontal (Rozenhal et al., 1998).

As alterações de memória têm sido associadas a um fator importante capaz de prever a piora dos sintomas ao longo do curso da doença em pacientes esquizofrênicos de primeiro episódio que foram reavaliados um ano após a hospitalização (Moritz et al., 2000). Mesmo três anos após reavaliação esquizofrênicos demonstram estabilidade na maioria dos déficits neurocognitivos. Vocabulário e atenção melhoram com o passar do tempo, entretanto lentificação nas respostas piorou (Grawe & Levander, 2001).

Esquizofrênicos comparados com bipolares e controles revelaram uma performance significativamente inferior no teste de fluência verbal o qual provavelmente reflete a função frontal (Souza et al., 1995). Estes achados foram encontrados também por outros autores (Gruzelier et al., 1988; Roxborough et al., 1993).

6.3.1- Quais os efeitos dos antipsicóticos típicos e atípicos nas funções cognitivas de esquizofrênicos?

Os resultados dos estudos que avaliam os efeitos dos antipsicóticos típicos nas funções cognitivas de esquizofrênicos são conflitantes. Alguns estudos observaram piora da cognição (Cassens et al., 1990; Cleghorn et al., 1990) com o uso de drogas típicas, ausência de melhora (Berman et al., 1986) e outros detectaram progresso (King et al., 1990; Nestor et al., 1991). Fato semelhante tem acontecido com as drogas atípicas (Goldberg et al., 1993; Hagger et al., 1993).

Estudos que avaliaram a memória em pacientes tratados com drogas típicas observaram um efeito benéfico (Gilbertson & Kammen, 1997), enquanto

nenhum efeito significativo da medicação foi evidenciado quando teste de memória visual foi utilizado (Verdoux et al., 1995). No que se refere ao efeito dos neurolépticos convencionais nas funções executivas, levando-se em consideração às limitações metodológicas dos estudos, pode-se especular que estas drogas não exercem nenhum benefício ou provavelmente pioram o desempenho no teste de cartões de Wisconsin (Blyler & Gold, 2000). O papel exercido pelos antipsicóticos típicos no teste de fluência verbal não tem demonstrado nenhuma mudança significativa relativa à avaliação basal quando avaliou os pacientes após 6 semanas, 6 meses e 12 meses (Lee et al., 1994). As mesmas conclusões foram observadas por Cleghorn e colaboradores (1990).

Segundo Mortimer (1997) “as funções executivas parecem impermeáveis ao tratamento com neurolépticos típicos” ou seja, estes não conseguem promover uma melhora significativa. Isto provavelmente se deve ao fato de inibição adicional do funcionamento frontal provocado por drogas que bloqueiam preferencialmente os receptores dopaminérgicos D2.

O efeito da risperidona na atenção e no processamento de informação em um subgrupo homogêneo (pacientes virgem de tratamento na primeira crise) de esquizofrênicos e controles normais foi avaliado antes e 8 semanas após o tratamento (Hong et al., 2002). O tratamento, apesar de ter melhorado significativamente os sintomas clínicos, não provocou mudanças significativas nem de melhora nem de piora na maioria dos testes utilizados. Estas alterações permanecem, portanto estáveis durante a fase inicial de tratamento.

Apesar dos antipsicóticos atípicos como a risperidona estar provavelmente associada com a melhora das funções cognitivas em alguns aspectos (Green et al., 1997). Sabe-se também que agentes muscarínicos comprometem a memória (Tune et al., 1982; Goldberg et al., 1993). Seria esperado portanto, que clozapina, possuidora de potente atividade

antimuscarínica (Bowden et al., 1992), exerceria efeito deletério sobre a memória. Este efeito é sugerido por alterações na memória visual durante tratamento com clozapina (Hoff et al., 1996). Entretanto, outros estudos observaram ausência de melhora (Goldberg et al., 1993), ou alguma melhora na memória e na função executiva (Buchanan et al., 1994).

Gallhofer e colaboradores (1996) observaram o efeito de antipsicóticos atípicos (clozapina, zotepina e risperidona) na cognição de quatro grupos de pacientes: 1) esquizofrênicos de primeiro episódio não medicados, 2) pacientes crônicos com exacerbação aguda não medicados, 3) pacientes de primeiro episódio tratados (risperidona, n=7; zotepina, n=3) e 4) pacientes crônicos com exacerbação aguda medicados (risperidona, n=3; zotepina, n=4; clozapina, n=3). Os resultados mostraram que houve uma tendência para a melhora cognitiva em ambos os grupos tratados sem, todavia restaurar a performance aos níveis dos indivíduos não afetados.

Melhora na neurocognição de pacientes tratados com haloperidol e clozapina foi observada para ambas as drogas, entretanto o tratamento com clozapina provocou uma melhora superior em testes que avaliam memória, fluência verbal, atenção e desempenho motor (Potkin et al., 2001).

Neste estudo, observou-se uma superioridade do grupo da risperidona em comparação com o grupo do haloperidol na performance dos testes: de semelhança, de código, de armar objetos e de dígitos na ordem inversa. Foi identificado que o grupo tratado com risperidona apresentou uma melhor performance cognitiva, fato reportado por outros autores (McGurk et al., 1996; Green et al., 1997). Entretanto, Purdon e colaboradores (2000) investigaram a eficácia dos novos antipsicóticos atípicos no tratamento das alterações cognitivas na fase inicial da esquizofrenia não evidencia diferença entre risperidona e haloperidol. Os pacientes foram tratados aleatoriamente com

olanzapina, risperidona ou haloperidol durante 54 semanas. Uma bateria de testes para avaliar capacidade motora, atenção, fluência verbal, capacidade executiva entre outras, na visita basal, após 6, 30 e 54 semanas. Os resultados mostraram um benefício superior para a olanzapina ao ser comparada com a risperidona e o haloperidol em conjunto, entretanto nenhuma diferença foi observada entre risperidona e olanzapina quando foram analisados separadamente.

Neste estudo, as associações inversas observadas entre desempenho cognitivo e idade, politerapia antipsicótica, dose utilizada e distúrbio do pensamento podem ser possivelmente explicadas: primeiro, pelos seguintes motivos o processo natural de envelhecimento repercute de forma negativa nos processos cognitivos, segundo, a necessidade de usar mais de um antipsicótico em doses altas e mesmo assim continuar apresentando alterações na sensopercepção, desorganização conceptual e pensamento bizarro, pode ser que estes pacientes façam parte do grupo de esquizofrênicos que não respondem a nenhum esquema terapêutico. Fato semelhante foi observado por Goldberg e colaboradores (1993) ao estudar o efeito da clozapina (após 15 meses de uso) em esquizofrênicos resistentes ao tratamento. A idade e o coeficiente de inteligência (QI) pré-mórbida tem sido associados à performance neuropsicológica de esquizofrênicos e bipolares (Harvey & Murray, 1990; Souza et al., 1995). Fato não observado por outros autores (Frith et al., 1991). Além de que outros estudos não encontraram correlação entre testes neuropsicológicos e medicação (Liddle, 1987; Liddle & Morris, 1991; Souza et al., 1995) ou variáveis clínicas (Frith et al., 1991).

A associação inversa encontrada entre neurocognição e dose do medicamento utilizado provoca a lembrança da proposta provocativa de Frith (1984) de que os déficits de memória observados na esquizofrenia são

principalmente efeitos farmacológicos. Isto é reforçado pelos achados de Moritz e colaboradores (2002) que utilizando avaliação subjetiva da disfunção cognitiva de esquizofrênicos tratados com antipsicóticos típicos e atípicos, observaram uma associação entre doses elevadas de típicos e comprometimento cognitivo. Esta relação não foi evidenciada para os atípicos.

Uma metanálise de 15 estudos que avaliaram os efeitos dos novos antipsicóticos (clozapina, 11 estudos; risperidona, 4 estudos; zotepina, 1 estudo; ziprasidona, 1 estudo; e aripiprazol, 1 estudo). Os resultados sugerem fortemente que ao contrário dos típicos, os atípicos promovem uma melhora das funções cognitivas na esquizofrenia, e que as medidas que apresentaram uma maior resposta a estas drogas foram: fluência verbal, teste de códigos, funções motoras finas, e função executiva. Aprendizagem e memória foram às funções que responderam menos (Keefe et al., 1999). Os dados sugerem ainda que clozapina é especialmente eficaz na melhora da capacidade motora e fluência verbal, e que a risperidona talvez tenha efeitos particularmente importantes na atenção e função executiva.

Os novos antipsicóticos têm sido associados a um padrão de melhora das funções cognitivas que são medidas por um fator temporal. Este padrão pode ser decorrente da ausência de sintomas extrapiramidais, decorrentes do uso de medicação atípica em comparação com os típicos, pois os testes que são aferidos de acordo com o tempo necessário para realização da tarefa, envolvem um certo grau de dependência da capacidade motora, a qual é comprometida pelos sintomas extrapiramidais (Keefe, 2001).

6.3.2- Qual o efeito das drogas anticolinérgicas na cognição?

Existem evidências de que drogas anticolinérgicas podem interferir nos processos de aprendizagem e memória em indivíduos normais e com alterações

neurológicas (Drachman, 1977; Koller, 1984). Isto é um fato relevante para pesquisa em esquizofrenia porque alguns dos déficits de memória observados são muito semelhantes aos observados em pessoas normais quando tomam drogas anticolinérgicas (Frith, 1984). Uma relação entre tratamento com anticolinérgico e memória em esquizofrênicos tem sido demonstrada (Tune et al., 1982; Perlick et al., 1986).

Associação inversa entre níveis séricos de anticolinérgicos e recordação livre foi relatada (Tune et al., 1982; Perlick et al., 1986).

O tratamento com antipsicóticos típicos geralmente provoca sintomas parkinsonianos que são tratados com drogas anticolinérgicas as quais podem interferir na função cognitiva dos esquizofrênicos, em particular com a memória (Spohn & Strauss, 1989).

Os antipsicóticos de segunda geração, atípicos, tem a característica de causarem poucos sintomas extrapiramidais, quando usados em doses apropriadas. O uso dos mesmos implica em uma menor necessidade de anticolinérgicos repercutindo em menos alterações de memória. A risperidona promove benefícios indiretos na cognição pelo seu mecanismo de ação provocando menos sintomas extrapiramidais. McGurk e colaboradores (1996) identificaram uma melhora na memória espacial de trabalho após o uso de risperidona em comparação com o haloperidol. Esta melhora foi largamente atribuída à co-administração de anticolinérgicos aos pacientes do grupo do haloperidol. Entretanto, um efeito direto benéfico na memória verbal de trabalho foi encontrado por Green et al., (1997) que não foi explicada pela necessidade diminuída de antiparkinsonianos no grupo da risperidona.

Neste estudo, observou-se que o uso de anticolinérgicos estava associado a uma performance inferior nos testes de semelhança e dígitos na ordem direta.

Provavelmente, o grupo dos pacientes tratados com haloperidol tenha contribuído para este achado uma vez que mais da metade (27:48) dos integrantes deste grupo tomavam antiparkinsonianos enquanto no grupo da risperidona apenas uma fração pequena (7:36) necessitava deste medicamento. Estes achados corroboram com os obtidos por Calev (1984) que comparou o desempenho cognitivo (recordação verbal e reconhecimento) de esquizofrênicos tratados apenas com neurolépticos, com os tratados com ambos neurolépticos e anticolinérgicos e controles normais. O grupo tratado com anticolinérgicos obteve uma performance significativamente inferior à do outro grupo de esquizofrênicos para recordação, mas não para reconhecimento.

Perlick e colaboradores (1986) não encontraram nenhum efeito dos anticolinérgicos em testes de reconhecimento verbal ou de aprendizagem por associação ou recordação não-verbal. Isto sugere que talvez exista uma vulnerabilidade maior nas tarefas verbais as quais requerem processos mais elaborados para uma performance mais adequada (Calev & Frith, 1984).

6.4- Quais as principais dificuldades na qualidade de vida na esquizofrenia?

De acordo com Awad (1992) o aspecto mais importante da qualidade de vida, é como a pessoa se sente e funciona no dia a dia. Diante do exposto será dada ênfase ao funcionamento do indivíduo na sociedade como forma de avaliar a qualidade de vida.

Tem sido observado que vários fatores podem afetar a qualidade de vida de pacientes esquizofrênicos, dentre eles idade, gravidade psicopatológica, efeitos colaterais de medicamentos, a resposta subjetiva ao medicamento e ajustamento social (Voruganti et al., 1997; Awad, 1992; Awad et al., 1997; Awad & Heslegrave, 1997; Mercier et al., 1998).

O ajustamento social, amplamente definido, é a interação entre o indivíduo e a sociedade (Weissman, 1975). Formas específicas de comportamento, definidas como regras, são frequentemente aceitas como apropriadas e o indivíduo é percebido de acordo com a maneira como ele desempenha estas regras estabelecidas pelo grupo ao qual pertence (Weissman, 1975).

Os principais papéis assumidos por qualquer indivíduo estão relacionados à idade e provavelmente a psicopatologia. Normalmente, um adulto deverá desempenhar a maioria dos seguintes papéis: ocupacional, marital; na família estendida (pais, filhos e parentes próximos); e na comunidade. Enquanto existe uma sobreposição entre sintomas e ajustamento social, eles podem também ser independentes, por exemplo, algumas pessoas podem funcionar relativamente bem apesar de estarem sintomáticas, enquanto outras podem funcionar precariamente mesmo estando assintomáticas (Weissman, 1975).

Por definição, déficits no ajustamento social caracterizam a esquizofrenia uma vez que um dos critérios de diagnóstico atuais requer alteração em uma ou mais das principais áreas de funcionamento como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado (APA, 1994). Funcionamento social tem sido avaliado em muitos níveis, porém é mais afetado em relação aos papéis e capacidades sociais (Trumbetta & Mueser, 2001). Relatos retrospectivos de pais sugerem que os esquizofrênicos apresentam distúrbio de comportamento tipo, alterações de atenção e pensamento, retraimento social, ansiedade e depressão, além de agressividade desde a infância (Neumann et al., 1995). As mães descrevem o ajustamento social de filhos esquizofrênicos deteriorando ao longo do tempo da infância através da adolescência enquanto que para os outros sem esquizofrenia este progride (McCreadie et al., 1994).

O declínio no funcionamento social em esquizofrênicos tem sido associado aos sintomas negativos após o início da doença (Kelley et al., 1992). Cerca de 1 a 3 anos antes do surgimento dos primeiros sintomas psicóticos, e 2 a 4 anos antes da primeira hospitalização, os déficits ocupacionais de pacientes esquizofrênicos já são evidentes em mais de 50% dos casos (Maurer et al., 1996), e os déficits são mais graves quando comparados com os pacientes bipolares (Beiser et al., 1994).

Chaves, Mari e Shirakawa (1998) avaliaram a incapacitação social e a sintomatologia de 83 pacientes esquizofrênicos atendidos pelo programa de esquizofrenia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Observaram que a maior disfunção se referia a atividades como ler livros, assistir televisão, fazer visitas, *hobbies*, esportes, e demais atividades relacionadas à vida social além de que dois terços da amostra total não exercia nenhuma atividade economicamente ativa. Uma correlação positiva foi encontrada entre sintomas negativos e incapacitação social enquanto que para os sintomas positivos uma associação direta só foi observada para o sexo feminino.

Avaliações realizadas utilizando-se o Questionário de Avaliação de Deficiências (Jablensky et al., 1980) sugerem que o ajustamento social estabiliza em um período de 2 anos após o diagnóstico. Entretanto, devido à heterogeneidade existente no curso da esquizofrenia, o funcionamento social dificilmente consegue retornar ao nível mais elevado de funcionamento pré-mórbido. O nível de funcionamento social, uma vez estabelecido na fase pré-mórbida e prodrômica da doença, é um indicativo de que o nível de funcionamento social permanece estável, apesar de nas fases agudas ocorrer um declínio deste. Portanto, alguns autores propõem o ajustamento social pré-mórbido como fator preditor de funcionamento social e geral ao longo da vida (Harding et al., 1987; Bailer et al., 1996). O número de relacionamentos sociais

antes da primeira internação consistentemente prever tanto a quantidade assim como a qualidade dos relacionamentos por vários anos à frente (Strauss & Carpenter 1972; Carpenter & Strauss 1991).

O ajustamento social da esquizofrenia é pobre do ponto de vista ocupacional. Este está inversamente associado à expectativa familiar principalmente para o sexo masculino. As diversas intervenções terapêuticas não medicamentosas (psicanálise, psicoterapia, terapia ocupacional e acompanhamento terapêutico) não estão associadas a um melhor ajustamento social (Shirakawa, 1992).

Os resultados de estudos de longa duração têm consistentemente sugerido que o tempo é uma variável que muda a maioria dos fatores que se pensava serem estáveis (Tsuang et al., 1979; Harding et al., 1987; Ogawa et al., 1987). Estes estudos têm observado uma larga heterogeneidade no funcionamento ao longo da vida dos pacientes. Os níveis de funcionamento aferidos com base na apresentação de sintomas, trabalho, sociabilidade e autocuidados básicos, podem significativamente melhorar ou até mesmo serem reconstituídos ao longo do tempo, mesmo em pacientes crônicos (Tsuang et al., 1979; Harding et al., 1987; Ogawa et al., 1987).

Neste estudo, observou-se que falta de ocupação, e atividades de lazer, rir e falar sozinho, objetivos irrealistas, hipoatividade, deficiência na higiene e aparência pessoais foram os comportamentos que se mostraram mais comprometidos. A ausência de uma ocupação foi identificada em mais da metade (85% e 66%, haloperidol e risperidona respectivamente) dos pacientes em ambos os grupos. Estes dados lembram as palavras de Freud: “o trabalho tem um efeito muito maior do que qualquer outra técnica de vida no sentido de aproximar o indivíduo da realidade ... no seu trabalho pelo menos, ele está seguramente ligado a uma parte da realidade ... a comunidade” (Freud

1930/1953). Mais da metade dos pacientes em ambos os grupos apresentaram escores na escala de comportamento social para atividade de lazer que variaram de moderado a grave. Estes indivíduos podiam responder instantaneamente a tentativas de engajamento em atividades recreativas. Isto corrobora com os achados de que os níveis de funcionamento podem melhorar com o tempo (Tsuang et al., 1979; Harding et al., 1987; Ogawa et al., 1987) e principalmente quando os indivíduos são estimulados através de programas de treinamento em capacitação social por um período prolongado (Trumbetta & Mueser, 2001).

O funcionamento social, quando medido por variáveis como funcionamento ocupacional e permanência na comunidade sem rehospitalização, tem sido inversamente associado à quase todos os índices de gravidade da esquizofrenia. Além de que este tem sido relacionado à um prognóstico pobre e alto risco de recaída (Johnstone et al., 1990; Perlick et al., 1992), a sintomas negativos mais numerosos, graves ou persistentes (Bailer et al., 1996). Funcionamento social pobre tem sido também associado a um maior déficit cognitivo (Green, 1996), maior cronicidade da doença (Jonsson & Nyman, 1991), e hospitalizações mais prolongadas (Strauss & Carpenter, 1974).

6.4.1- Quais as repercussões dos déficits cognitivos no funcionamento social na esquizofrenia?

O funcionamento cognitivo tem sido proposto como um componente crítico da capacidade social, o qual é um importante fator determinante da competência e funcionamento sociais (Mueser, 2000).

O modelo triangular de capacitação social sugere que um comportamento social eficaz requer três tipos diferentes de capacitação que são: percepção social, cognição e capacidade de comportamento (Trower et al., 1978; Wallace et al., 1980; Liberman et al., 1986). Comprometimento significativo em

qualquer uma destas áreas pode interferir na competência social e na habilidade para corresponder às responsabilidades e regras sociais.

Primeiro: em relação a percepção social. Para uma pessoa ter um bom desempenho em uma situação social, ela precisa ser capaz de perceber parâmetros relevantes àquela situação, como seu relacionamento com aquela pessoa, o tipo do local (público ou privado) e as respostas afetivas das outras pessoas (isto é capacidade de percepção social). A identificação destas características situacionais é essencial, pois elas podem determinar a adequação de comportamentos sociais (Mueser, 2000).

Alguns estudos têm observado déficit na capacidade de percepção social de pacientes esquizofrênicos, inclusive a habilidade para perceber corretamente a expressão facial de outras pessoas (Morrison et al., 1988; Gaebel & Wolwer, 1992), para deduzir pistas sociais importantes (Corrigan et al., 1992), para processar adequadamente fatores contextuais (Servan-Schreiber et al., 1996) e identificar problemas em situações interpessoais (Donahoe et al., 1990).

Segundo: em relação a cognição. Após uma informação social ter sido deduzida de uma situação, o indivíduo necessita estar capaz para traçar um objetivo e emitir respostas alternativas para obtenção do mesmo, avaliar as vantagens e desvantagens de cada possível solução e escolher a melhor (isto é solução de problemas ou capacidade cognitiva) (Mueser, 2000).

Déficits de memória podem interferir na seleção de respostas sociais adequadas sendo mais difícil para estes indivíduos aprender através de erros passados ou recordar características de situações críticas. O comprometimento cognitivo é a principal característica da esquizofrenia o qual pode limitar a capacidade do paciente para identificar opções de respostas prováveis em situações interpessoais (Bellack et al., 1994).

Terceiro: em relação a capacidade social. Depois da percepção social e capacidade cognitiva terem sido usadas para avaliar uma situação e formular um plano de ação, a capacitação comportamental é necessária para implementação do plano (Mueser, 2000). Observação de associação entre capacidade e funcionamento sociais em esquizofrênicos além de estes possuírem uma capacidade social inferior a de outras patologias e controles normais (Argyle, 1981; Bellack et al., 1992).

Aprendizagem verbal tem sido associada com capacidade social em geral (Kern et al., 1992) e com a capacidade mais específica de reconhecer emoções (Bryson et al., 1997). A parte verbal do teste de memória de Weschsler (1987) pode prever o desempenho de papéis sociais (Mueser et al., 1991) e a memória verbal está associada resposta funcional em esquizofrenia (Green 1996).

Déficits de memória visual podem estar associados a déficits sociais (Crooks 1984), assim como melhor complexo processamento visuomotor está relacionado a um melhor funcionamento ocupacional e capacidade de viver independente (Brekke et al., 1997).

Estudo com potenciais evocados cerebrais, que avaliam os processos de atenção têm sido também associados com funcionamento social (Ikebucki et al., 1996). Ao contrário, utilizando medidas neuropsicológicas mais conservadoras (testes; Stroop, código, e fluência verbal) nenhuma associação foi observada (Brekke 1997).

Déficits da função executiva têm sido associados com ajustamento social pobre (Jaeger & Douglas 1992). Esquizofrênicos demonstram um desempenho inferior no teste da Torre de Londres quando comparados com controles (Morris et al., 1995). Planejamento inadequado, o qual não depende de sintomas, parece ser a causa deste desempenho pobre (Morris et al., 1995). Os

déficits cognitivos parecem interferir com a capacidade de planejar adequadamente para os comportamento sociais, comprometendo, portanto o funcionamento social.

Esquizofrênicos apresentam dificuldades específicas com as características abstratas de situações sociais, como compreender o objetivo de comportamentos específicos, especialmente em situações que não são familiares (Corrigan & Green, 1993). Estas dificuldades na abstração podem provocar uma leitura errada dos contextos sociais e da motivação de outros.

Green (1996, 1998) estudou as conseqüências dos déficits cognitivos de pacientes esquizofrênicos na funcionabilidade destes. Ele observou que o comprometimento da memória e das funções executivas é preditor importante de dificuldade na aquisição de habilidades, na capacidade de solução de problemas e no desfecho na comunidade. Sintomas negativos, em menor grau de importância, também podem prever dificuldades na capacidade de solução de problemas e no desfecho na comunidade. Nestes estudos, Green propõe que os sintomas negativos e os déficits cognitivos interagem entre si provocando o déficit funcional do esquizofrênico.

Neste estudo, observou-se associação do comportamento social com um número maior de variáveis clínicas como dose da medicação e sintomas (positivos e negativos) do que com funcionamento cognitivo. Os pacientes tratados com doses mais elevadas apresentaram pior comportamento social, o mesmo foi evidenciado naqueles com maior gravidade de sintomas positivos e negativos. Achado semelhante foi relatado por outros autores (Goldman et 1993; Green, 1996; Berman et al., 1997; Norman et al., 1998).

Berman e colaboradores (1997) observaram associação de sintomas positivos com desempenho em testes de dígitos, os quais utilizam atenção

auditiva, memória e ordenamento. Alucinações auditivas afetam em particular a atenção auditiva podendo, portanto interferir no funcionamento social, como acompanhar o desenrolar de uma conversa. Pacientes com sintomas positivos como alucinações e delírios apresentam uma tendência para pior funcionamento social e mais hospitalizações (Peralta et al., 1995). Entretanto outros estudos têm demonstrado uma forte associação entre déficits sociais e sintomas negativos (Bellack et al., 1990; Mueser et al., 1990; Maurer et al., 1996).

Postura e maneirismo, da escala de comportamento social, apresentou associação positiva com o desempenho nos testes neurocognitivos, entretanto cerca de 73% da amostra não apresentou alteração deste comportamento ou no caso do mesmo estar presente era aceitável. Este resultado pode ser justificado ao se considerar desempenho em avaliações neuropsicológicas como marcadores, ou traços de alterações ao invés de serem dependentes do estado psicopatológico (Jablensky et al., 1980).

Existe uma controvérsia na literatura acerca de qual alteração melhor prever o funcionamento social. Alguns autores sugerem déficits cognitivos (Wykes et al., 1990; Goldman et al., 1993; Green, 1996) enquanto outros a sintomatologia (Steven et al., 1993; Bailer et al., 1996; Norman et al., 1998).

6.4.2- Qual o papel dos antipsicóticos típicos e atípicos no ajustamento social na esquizofrenia

A psiquiatria tem como um dos seus objetivos promover a melhora sintomática dos pacientes e melhorar principalmente a qualidade de vida dos mesmos (Röder-Wannner et al., 1997). Entretanto, existem poucos estudos com novas drogas antipsicóticas e qualidade de vida (Tempier & Pawliuk, 2001).

Os pesquisadores têm observado uma associação entre a qualidade de vida subjetiva, sintomas negativos e depressivos na esquizofrenia. Por exemplo, Tollefson e Anderson (1999) encontraram uma correlação significativa entre "humor" da escala de Síndrome de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS) e a Escala de Qualidade de Vida (QLS). Estudos recentes têm evidenciado uma superioridade dos novos em comparação com os convencionais antipsicóticos na redução dos sintomas depressivos, podendo assim promover melhora na qualidade de vida (Franz et al., 1997; Tempier, 1999).

A clozapina mostrou uma melhora na qualidade de vida após 6 meses de tratamento (Meltzer et al., 1990; Galletly et al., 1997) e olanzapina obteve uma eficácia superior ao haloperidol melhorando a qualidade de vida ao longo de 24 semanas; estas melhoras estavam associadas a menos sintomas negativos e efeitos colaterais e melhora do humor (Hamilton et al., 1998; Revicki et al., 1999). Estudos avaliando os efeitos da risperidona e olanzapina na qualidade de vida relataram resultados comparáveis ou superiores para a risperidona (Ho et al., 1999; Mahmoud et al., 1999). Tempier & Spreng (2000) observaram eficácia da risperidona em melhorar a qualidade de vida entre a visita basal e 4 meses depois. Marcolin & Ratzke (2000) observaram resultados semelhantes aos outros investigadores ao avaliar a mudança na qualidade de vida de pacientes esquizofrênicos tratados com risperidona após um, três e seis meses de uso da medicação. Este foi o primeiro estudo prospectivo de avaliação da risperidona na qualidade de vida de esquizofrênicos realizado no Brasil.

Quando a subjetividade da qualidade de vida em pacientes esquizofrênicos é avaliada, o tipo do antipsicótico utilizado (típico ou atípico) parece não influenciar a satisfação com a vida (Tempier & Pawliuk, 2001). De fato os pacientes que usaram as novas drogas tiveram escores inferiores nos

itens que avaliam relacionamentos sociais. Talvez estes pacientes esperam mais da vida.

Vorunganti e colaboradores (2000) compararam pacientes esquizofrênicos tratados com antipsicóticos convencionais com os novos nos aspectos de funcionamento psicossocial e qualidade de vida através de escalas auto-avaliativas (avaliação subjetiva) e administradas pelo médico (avaliação objetiva). Observaram que os pacientes tratados com os novos antipsicóticos reportaram um melhor funcionamento social e melhor qualidade de vida, entretanto o mesmo não foi percebido pelos médicos em suas avaliações.

Este estudo observou diferença entre os grupos apenas no item referente a ocupação, o grupo tratado com risperidona conseguia realizar algum tipo de atividade ocupacional com frequência. Talvez este fato possa ser explicado pela melhora da memória verbal, principalmente a memória de trabalho, observada com o uso da risperidona (Green et al., 1997). Estudos de neuroimagem sugerem que as medidas de memória verbal de trabalho envolvem estruturas pré-frontais (Petrides et al., 1993; Cohen et al., 1994; Shimamura, 1995) com alta densidade de receptores 5HT2 pelos quais a risperidona possui alta afinidade. As deficiências neurocognitivas podem agir como “fator limitante” os quais restringem a adaptação funcional dos pacientes dificultando o engajamento em atividades laborativas.

6.5- Quais os fatores que podem influenciar os níveis sanguíneos dos antipsicóticos?

6.5.1- Doenças hepáticas e renais

Como a risperidona é metabolizada principalmente pelo fígado e a maioria da droga metabolizada é excretada pelos rins, qualquer

comprometimento do funcionamento do fígado ou rins pode resultar em alterações importantes na farmacocinética da risperidona e 9-OH-risperidona (Snoeck et al., 1995). O clearance oral da fração ativa da risperidona a qual é constituída principalmente pela 9-OH-risperidona, mostrou uma redução de cerca de 30% no idoso e em torno de 50% nos pacientes renais crônicos (Snoeck et al., 1995). Além de que a meia vida de eliminação da fração ativa mostrou-se prolongada (19h em jovens versus 25h no idoso e em renais crônicos).

6.5.2- Idade

As funções hepáticas (Vestal, 1989) e renais (Larsson et al., 1986) assim como as funções fisiológicas (Richtell, 1992) alteram com o envelhecimento, de modo que a farmacocinética da risperidona e sua fração ativa podem estar alteradas nos idosos.

6.5.3- Via de administração e tipo de absorção

Os antipsicóticos injetáveis de liberação prolongada possuem certas características que os tornam mais difíceis de serem estudados, uma delas é o tempo necessário para atingir o estado de equilíbrio que pode demorar de 2 meses (Debert et al., 1980) a períodos de 3 a 6 meses (McKay et al., 1983).

Marder e colaboradores (1993) advertem sobre prováveis problemas na generalização de estudos com neurolepticos orais para os de depósito, pois existe diferença no metabolismo entre as duas vias de administração. Entretanto, a biodisponibilidade oral do haloperidol é bem maior do que da flufenazina, e o haloperidol reduzido possui uma atividade muito inferior à da droga mãe. Portanto, a dosagem da droga mãe provavelmente oferece informação semelhante para a formulação de depósito e oral.

Este estudo dosou os níveis séricos de pacientes tratados com decanoato de haloperidol e risperidona (via oral) há pelo menos seis meses, seguindo as orientações de Marder e colaboradores (1993) e analisou seus níveis separadamente por se tratar de drogas com mecanismos de ação diferentes. A risperidona foi usada na apresentação oral por esta não existir na apresentação intramuscular.

6.5.4- Fumo

A taxa de prevalência do fumo de cigarros permanece alta na maioria dos países. Um dos efeitos biológicos provocados pelo tabaco é a indução de enzimas metabolizadoras de drogas. A indução de enzimas pode alterar o clearance de drogas (Zevin & Benowitz, 1999).

Aumentos (cerca de três vezes) das concentrações plasmáticas de clorpromazina foram observados após parar de fumar em comparação quando fumavam (Stimmel & Fallon, 1983).

Jann e colaboradores (1986) em um estudo retrospectivo compararam a Concentração no Estado de Equilíbrio (C_{ss}) e o clearance de haloperidol entre 23 fumantes e 27 não fumantes e observaram uma C_{ss} significativamente menor e clearance de haloperidol mais elevado no grupo dos fumantes. A significância clínica deste resultado não é clara, pois a concentração de haloperidol em todos os pacientes estava dentro dos limites terapêuticos.

Os resultados de alguns estudos (Jann et al., 1986; Miller et al., 1990) sugerem que pelo menos matematicamente, os fumantes necessitam de doses de haloperidol mais altas para atingir concentrações plasmáticas semelhantes a dos não fumantes. Os estudos têm relatado resultados contraditórios acerca da

influencia do fumo nos níveis sanguíneos dos atípicos. Um estudo observou que o C_{ss} de fumantes era 81,8% do comparado com o de não fumantes (Haring et al., 1989), mas outro estudo não evidenciou diferença (Hasegawa et al., 1993). Para a olanzapina, o clearance foi 98% mais elevado em voluntários fumantes comparados com não fumantes (Fulton & Goa, 1997).

Neste estudo, não foi observada nenhuma diferença significativa entre os níveis séricos de pacientes fumantes ou não fumantes tratados com haloperidol ou risperidona. Estes achados reforçam a divergência acerca da influencia do tabagismo nos níveis sanguíneos de antipsicóticos (Hasegawa et al., 1993; Haring et al., 1989). Entretanto este resultado precisa ser interpretado cuidadosamente, pois este é um estudo naturalístico transversal, sem controle sobre variáveis como dose e uso de medicação concomitante.

6.5.5- Drogas antiparkinsonianas

As drogas antiparkinsonianas têm sido associadas a uma diminuição dos níveis sanguíneos dos antipsicóticos, o que pode provocar a diminuição de seu efeito terapêutico (Chan et al., 1973; Rivera-Calimlim et al., 1973; Ayd, 1974). Rivera-Calimlim et al., 1976 observaram uma redução de cerca de 44,7% nos níveis de clorpromazina com o uso de triexifenidil, sugerindo que a interação entre antipsicóticos e drogas antiparkinsonianas pode ser uma das causas de alguns pacientes não atingirem níveis sanguíneos de adequados. Resultados semelhantes foram observados por Gautier e colaboradores (1977) que estudaram os níveis sanguíneos de pacientes tratados com neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina, tioridazina, e haloperidol) concomitantemente com anticolinérgicos e depois destes terem sido suspensos.

Este estudo não verificou correlação significativa entre estado psicopatológico, dose usada e nível sérico de haloperidol. O mesmo não

ocorreu para a risperidona que exibiu uma associação positiva entre os níveis séricos da dose utilizada, retraimento e retardo psicomotor. Este achado pode ser explicado pelo fato de que os pacientes tratados com haloperidol usavam mais freqüentemente medicação anticolinérgica podendo, portanto reduzir os níveis séricos do haloperidol, fato também observado por outros autores (Chan et al., 1973; Rivera-Calimlim et al., 1973; Ayd, 1974). Como tem sido demonstrado a influência das drogas anticolinérgicas nos níveis sanguíneos dos antipsicóticos, é importante a dosagem também destas drogas, e uma das limitações deste estudo foi não as ter dosado. Em relação a risperidona, associação com dose (Aravagiri et al., 1998) e resposta clínica (Ulrich et al., 1998; Yoshimura et al., 2000; Mauri et al., 2001) tem sido observados por outros autores.

6.6- Qual a importância da dosagem sanguínea de metabólitos de antipsicóticos?

6.6.1- Haloperidol

O haloperidol possui vários metabólitos e o mais importante deles é o haloperidol reduzido (Ulrich et al., 1998). Este possui afinidade pelos receptores sigma semelhante a do haloperidol (Bowen et al., 1990), mas tem 1/400 da afinidade do haloperidol pelos receptores D2 (Korpi & Wyatt, 1984).

A concentração do haloperidol reduzido é menor do que a do haloperidol quando administrado em doses terapêuticas. Em alguns pacientes, o metabólito reduzido está consideravelmente mais acumulado, isto resulta provavelmente de polimorfismo genético do metabolismo (Ulrich et al., 1998).

A relação entre melhora clínica e a taxa de haloperidol reduzido e haloperidol não é consensual na literatura. Altamura e colaboradores

encontraram (1988) esta taxa aumentada em pacientes que não respondiam ao tratamento, enquanto Ko e colaboradores (1989) identificaram este aumento naqueles pacientes que apresentaram uma pequena melhora clínica. Bertilsson e colaboradores (1993) estudando os efeitos do haloperidol em voluntários sadios evidenciaram uma taxa aumentada de efeitos adversos.

Resultados opostos aos estudos de Altamura, Ko e Bertilsson foram observados em pacientes chineses (Chang et al., 1987) e alguns estudos observaram ausência de influencia sobre as variáveis clínicas (Kelly et al., 1990; Stevens et al., 1992). Estudo que investigou o efeito do haloperidol reduzido na melhora psicopatológica e efeitos extrapiramidais em esquizofrênicos não evidenciou nenhuma relação deste com melhora clínica nem com efeitos colaterais (Ulrich et al., 1999). Eles concluem sugerindo que as concentrações séricas do haloperidol reduzido possuem pouca importância para a interpretação dos dados da monitoração terapêutica do haloperidol em pacientes esquizofrênicos.

6.6.2- Risperidona

A risperidona é amplamente metabolizada em vários metabólitos inclusive 9-OH-risperidona o qual é o principal metabólito circulante em animais e humanos (Meuldermanns et al., 1994). A 9-hidroxisperidona parece ter potencia farmacológica semelhante a da risperidona (Huang et al., 1993). Portanto, *in vivo*, a soma das concentrações de risperidona 9-OH-risperidona, constituem o total da fração ativa responsável pelas respostas farmacológicas após a administração da risperidona (Aravagiri et al., 1998).

Os níveis séricos de risperidona e seu metabólito ativo têm sido associados com os sintomas parkinsonianos, enquanto parece não haver nenhuma correlação com a evolução clínica (Spina et al., 2001). O mesmo

resultado não foi encontrado por Mauri e colaboradores (2001) que observaram uma relação curvilínea entre a fração ativa da risperidona e a melhora clínica avaliada pela PANSS. No entanto correlação positiva entre sintomas extrapiramidais, induzidos por risperidona, e concentrações plasmáticas da fração ativa e da dose utilizada foram observados (Yoshimura et al., 2001).

Olesen e colaboradores (1998) não evidenciaram nenhuma associação entre sintomas extrapiramidais e a concentração sérica da fração ativa de risperidona. Spina e colaboradores (2001) observaram em pacientes esquizofrênicos crônicos na fase aguda ausência de qualquer correlação entre as concentrações plasmáticas de risperidona, 9-OH-risperidona e a fração ativa (risperidona + 9-OH-risperidona) com a resposta clínica, enquanto que os níveis plasmáticos da fração ativa se mostraram mais elevados naqueles indivíduos que desenvolveram sintomas parkinsonianos.

Embora Aravagiri e colaboradores (1998) recomendem a dosagem da fração ativa de risperidona no plasma de pacientes esquizofrênicos para avaliação de associação entre dose e concentração plasmática, e dose e resposta clínica ao invés de dosar somente risperidona, este estudo não dosou referente metabólito uma vez que o metabólito do haloperidol também não foi dosado.

6.7- Alterações de peso

O IMC tende a aumentar com a idade na população em geral independentemente de usar ou não antipsicóticos (Office of Population Censuses and Surveys, 1981), entretanto tem sido observado índice de IMC elevado em indivíduos mais jovem entre 25-29 anos (Silverstone et al., 1988).

O IMC tende a aumentar com a idade na população em geral independentemente de usar ou não antipsicóticos (Office of Population Censuses and Surveys, 1981), entretanto tem sido observado índice de IMC elevado em indivíduos mais jovens entre 25-29 anos (Silverstone et al., 1988).

Existem evidências de que pacientes esquizofrênicos frequentemente ganham peso durante tratamento farmacológico. O ganho de peso tem sido relatado durante tratamento com vários agentes típicos, particularmente com as fenotiazinas (Klett & Caffey, 1960) e tioxantinas (Amdisen, 1964). O mesmo tem acontecido com a maioria dos novos antipsicóticos atípicos como clozapina (Umbricht et al., 1994), risperidona (Claus et al., 1992), olanzapina (Tollefson et al., 1997), e quetiapina (Small et al., 1997).

O ganho de peso observado com o uso de antipsicóticos tem sido associado a apetite excessivo (Bernstein, 1987) e tem uma tendência a atingir um plateau com o decorrer do tempo (Lamberti et al., 1992; Kinon et al., 2001). Observou-se neste estudo aumento de peso em ambos os grupos estando, portanto os mesmos na faixa de sobrepeso. O fato de não ter sido observada diferença significativa entre o grupo tratado com haloperidol e risperidona não difere da literatura. Allison e colaboradores (1998) em uma metanálise observaram um ganho de peso médio de 2,1 Kg ao longo de 10 semanas de tratamento com a risperidona, e Wirshing e colaboradores (1999) encontraram um ganho de peso ao final de seis anos semelhante para haloperidol ($1,4 \pm 4,9$) e risperidona ($1,9 \pm 4,2$).

Por este estudo ser naturalístico transversal com pacientes fazendo uso da medicação há pelo menos seis meses, uma pesagem antes do início do uso dos antipsicóticos não foi feita. Conseqüentemente não se sabe se o peso atual é devido somente ao uso da medicação. É possível também que referidos pacientes tenham atingido um plateau no ganho de peso.

Enfim, a variabilidade na experiência individual de pacientes que apresentam ganho de peso durante tratamento com antipsicóticos sugere ser este um fenômeno multifatorial, permanecendo, portanto até o momento sem uma relação causa efeito bem definido (Basson et al., 2001).

CONCLUSÕES

7- CONCLUSÕES

7.1- Em relação à eficácia

O tratamento de manutenção da esquizofrenia com haloperidol e risperidona sugere eficácia semelhante para ambas às drogas no controle dos sintomas desta doença, que está de acordo com a literatura. O haloperidol mostrou provocar mais sintomas parkinsonianos e conseqüentemente necessidade maior de anticolinérgicos. Pacientes em tratamento com estas drogas não diferem quanto ao IMC, apesar de os dois grupos estarem na faixa de sobrepeso.

7.2- Em relação às funções cognitivas

A risperidona parece favorecer as funções cognitivas nos testes de semelhança, dígitos na ordem inversa, de código e de armar objetos, apesar do grupo tratado com esta droga possuir um nível de escolaridade superior. O uso de anticolinérgicos provavelmente interfere em atividades que utilizam a memória. A idade exerce uma influencia importante no desempenho de atividades neurocognitivas, pois o idoso tende a apresentar respostas mais lentas. Outros fatores que se mostraram importantes na avaliação neuropsicológica foi o tratamento com mais de um antipsicótico e doses elevadas de antipsicótico. A monoterapia assim como doses mais baixas favoreceram o desempenho nos testes utilizados.

7.3- Em relação ao ajustamento social

Os dois grupos de pacientes mostraram em geral um bom ajustamento social, pois mais de 90% destes indivíduos não apresentaram alterações no comportamento sexual, destrutivo, decorrente de idéias bizarras, auto-agressão e suicídio, nem contato social inapropriado ou inaceitável.

O grupo tratado com a risperidona pertence a uma classe socioeconômica mais favorecida e mostrou um melhor ajustamento ocupacional com 30,3% dos pacientes neste grupo realizando atividades semanais independentes, comparado com 3,6% do grupo de haloperidol.

7.4- Em relação aos níveis séricos

Os pacientes com pior ajustamento social recebiam doses mais elevadas de antipsicóticos e apresentaram alterações tipo distúrbio do pensamento, retraimento, retardo psicomotor, hostilidade e desconfiança.

O desempenho neurocognitivo mostrou-se inferior naqueles pacientes que apresentaram comportamento alterado por presença de postura inadequada e maneirismo.

Os pacientes tratados com haloperidol e possuíam os níveis séricos mais elevados mostraram pior desempenho no teste de dígitos na ordem inversa. Enquanto que os níveis séricos de risperidona estavam elevados naqueles pacientes tratados com doses mais altas, apresentavam mais sintomas de retraimento, lentificação e alterações do comportamento que dificultam o convívio social.

7.5- Futuras Pesquisas

Objetivando dar continuidade a este estudo pesquisas futuras deveriam avaliar:

- 1) Pacientes prospectivamente e comparar as variáveis clínicas, farmacocinéticas, cognitivas, e de comportamento social antes de usar a medicação e ao término do estudo.
- 2) Realizar avaliação cognitiva mais ampla observando função executiva.
- 3) Dosar os metabólitos ativos das drogas utilizadas.
- 4) Usar escalas de auto-avaliação de qualidade de vida, de satisfação com o tratamento e compara-las com as escalas de avaliação respondidas por cuidadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLISON, D.B.; HEO, M.; FAITH, M.S.; PIETROBELLI, A. Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the beta-3 adrenergic receptor with body mass index. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 22(6), p. 559-66, 1998.

ALTAMURA, C.; MAURI, M.; CAVALLARO, R.,; COLACURCIO, F.; GORNI, A.; BAREGGI, S. Reduced haloperidol/haloperidol ratio and clinical outcome in schizophrenia: preliminary evidences. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 12(5), p. 689-94, 1988.

AMDISEN, A. Drug-produced obesity: experiences with chlorpromazine, perphenazine and clopenthixol. **Dan Med Bull**, v. 11, p. 182-189, 1964.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, D.C, 1994.

ANAND, V.S.; DEWAN, M.J. Withdrawal-emergent dyskinesia in a patient on risperidone undergoing dosage reduction. **Ann Clin Psychiatry**, v. 8(3), p. 179-82, 1996.

ANDREASEN, N.C.; Grove, W. The relationship between schizophrenic language, manic language, and aphasia, in **Hemisphere Asymmetries of Function in Psychopathology**. Netherlands, F.H.P.; Gruzelier J. (Ed). Amsterdam: Elsevier, 1979, p. 373-390.

ANDREASEN, N.C.; OLSEN, S. Negative v. positive schizophrenia: definition and validation. **Arch of Gen Psychiatry**, v. 39, p. 789-794, 1982.

ARAP MENGECH, H.N.; WAZOME, E.G. Intramuscular haloperidol decanoate for neuroleptic maintenance therapy. **East Afr Med J**, v. 61(6), p. 435-8, 1984.

ARAVAGIRI, M.; MARDER, S.R.; WIRSHING, D.; WIRSHING, W.C. Plasma concentrations of risperidone and its 9-hydroxy metabolite and their relationship to dose in schizophrenic patients: simultaneous determination by a high performance liquid chromatography with electrochemical detection. **Pharmacopsychiatry**, v. 31(3), p. 102-9, 1998.

ARGYLE, M.F. The contribution of social interaction research to social skills training. In: Wine, J.D. and Srmnye, M.D. (Eds). **Social Competence**, Guilford, New York: 1981, pp. 261-286.

ARNT, J.; SKARSFELDT, T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. **Neuropsychopharmacology**, v. 18(2), p. 63-101, 1998.

ASARNOV, R.F.; WATKINS, J. Schizophrenic thought disorder: linguistic incompetence or information-processing impairment? **The Behavioral and Brain Sciences**, v. 5, p. 589-590, 1982.

AWAD, A.G. Quality of life of schizophrenic patients on medications and implications for new drug trials. **Hosp Community Psychiatry**, v. 43(3), p. 262-5, 1992.

AWAD, A.G.; HOGAN, T.P.; VORUGANTI, L.N.; HESLEGRA, V.E.R.J. Patients' subjective experiences on antipsychotic

medications: implications for outcome and quality of life. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 3(10), p. 123-32, 1995.

AWAD, A.G.; VORUGANTI, L.N.; HESLEGRAVE, R.J. A conceptual model of quality of life in schizophrenia: description and preliminary clinical validation. **Qual Life Res**, v. 6(1), p. 21-6, 1997.

AWAD, A.G.; VORUGANTI, L.N.; HESLEGRAVE, R.J. Measuring quality of life in patients with schizophrenia. **Pharmacoeconomics**, v. 11(1), p. 32-47, 1997.

AWAD, A.G.; VORUGANTI, L.N. Intervention research in psychosis: issues related to the assessment of quality of life. **Schizophr Bull**, v. 26(3), p. 557-64, 2000.

AYD, F.J.JR. Side effects of depot fluphenazines. **Adv Biochem Psychopharmacol**, v. 9, p. 301-9, 1974.

BAILER, J.; BRAUER, W.; REY, E.R. Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia: results of a prospective study. **Acta Psychiatr Scand**, v. 93(5), p. 368-77, 1996.

BAKER, F.; INTAGLIATA, J. Quality of life in the evaluation of community support systems. **Eval Program Plann**, v. 5(1), p. 69-79, 1982.

BALDESSARINI, R.J.; DAVIS, J.M. What is the best maintenance dose of neuroleptics in schizophrenia? **Psychiatry Res**, v. 3(2), p. 115-22, 1980.

BALDESSARINI, R.J.; KATZ, B.; COTTON, P. Dissimilar dosing with high-

potency and low-potency neuroleptics. **Am J Psychiatry**, v. 141(6), p. 748-52, 1984.

BARNES, T.R.E.; CHENG, L.Y.; AMARA, I.B. The withdrawal of benztropine mesylate in chronic schizophrenic patients. **Br J Psychiatry**, v. 143, p. 584-590, 1983.

BARNES, T.R.E.; CURSON, D.A. Long term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. **Drug Safety**, v. 10(6), p. 464-479, 1994.

BASSON, B.R.; KINON, B.J.; TAYLOR, C.C.; SZYMANSKI, K.A.; GILMORE, J.A.; TOLLEFSON, G.D. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. **J Clin Psychiatry**, v. 62(4), p. 231-8, 2001.

BECHELLI, L.P.C.; IECCO, M.C.; ACIOLI, A.; POINTES, M.C. A double-blind trial of haloperidol decanoate and pipothiazine palmitate in the maintenance treatment of schizophrenics in a public out-patient clinic. **Curr Ther Res**, v. 37, p. 662-671, 1985.

BEISER, M.; BEAN, G.; ERICKSON, D.; ZHANG, J.; IACONO, W.G.; RECTOR, N.A. Biological and psychosocial predictors of job performance following a first episode of psychosis. **Am J Psychiatry**, v. 151(6), p. 857-63, 1994.

BELLACK, A.S.; MORRISON, R.L.; WIXTED, J.T.; MUESER, K.T. An analysis of social competence in schizophrenia. **Br J Psychiatry**, v. 156, p. 809-18, 1990.

BELLACK, A.S.; MUESER, K.T.; WADE, J.; SAYERS, S.; MORRISON, R.L. The ability of schizophrenics to perceive and cope with negative affect. **Br J Psychiatry**, v. 160, p. 473-80, 1992.

BELLACK, A.S.; SAYERS, M.; MUESER, K.T.; BENNETT, M. Evaluation of social problem solving in schizophrenia. **Abnorm Psychol**, v. 103(2), p. 371-8, 1994.

BENDER, M.B. Defects in reversal of serial order of symbols. **Neuropsychologia**, v. 17(2), p. 125-38, 1979.

BERESFORD, R.; WARD, A. Haloperidol decanoate. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in psychosis. **Drugs**, v. 33(1), p. 31-49, 1987.

BERMAN, K.F.; ZEC, R.F.; WEINBERGER, D.R. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. **Arch Gen Psychiatry**, v. 43(2), p. 126-35, 1986.

BERMAN, I.; VIEGNER, B.; MERSON, A.; ALLAN, E.; PAPPAS, D.; GREEN, A.I. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 25(1), p. 1-10, 1997.

BERMAN, K.F.; ZEC, R.F.; WEINBERGER, D.R. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. **Arch Gen Psychiatry**, v. 43(2), p. 126-35, 1986.

BERNSTEIN, J.G. Induction of obesity by psychotropic drugs. **Ann N Y Acad Sci**, v. 499, p. 203-15, 1987.

BERSANI, G., et al. Combined serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ antagonism in schizophrenia. **Hum Psychopharm**, v. 5, p. 225-31, 1990.

BERTILSSON, L.; DAHL, M.L.; EKQVIST, B.; LLERENA, A. Disposition of the neuroleptics perphenazine, zuclopenthixol, and haloperidol cosegregates with polymorphic debrisoquine hydroxylation. **Psychopharmacol Ser**, v. 10, p. 230-7, 1993.

BIANCHETTI, G.; ZARIFIAN, E.; POIRIER-LITRE, M.F.; MORSELLI, P.L.; DENIKER, P. Influence of route of administration on haloperidol plasma levels in psychotic patients. **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol**, v. 18(7), p. 324-7, 1980.

BIGELOW, D.A.; B.G.; STEWARD, L.; OLSON, M. The concept and measurement of quality of life as a dependent variable in evaluation of mental health services. **Innovative Approaches to Mental Health Evaluation**. Stahler GJ, T.W. (Ed). San Diego: Academic Press, 1982, p. 345-366.

BIGELOW, D.A.; MCFARLAND, B.H.; OLSON, M.M. Quality of life of community mental health program clients: validating a measure. **Commun Ment Health J**, v. 27(1), p. 43-55, 1991.

BILDER, R.M.; LIPSCHUTZ-BROCH, L.; REITER, G.; GEISLER, S.; MAYERHOFF, D.; LIEBERMAN, J.A. Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 5(3), p. 198-9, 1991.

BLYLER, C.R.; GOLD, J.M. Cognitive effects of typical antipsychotic treatment: another look. **Cognition in Schizophrenia**. Oxford University Press, Inc., New York, 2000.

BOGERTS, B., MEERTZ, E., SCHONFELDT-BAUSCH, R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. **Arch Gen Psychiatry**, v. 42(8), p. 784-91, 1985.

BORISON, R.; RATHIRAJA, A.; DIAMOND, B.; MEIBACH, R.C. Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. **Psychopharmacol Bull**, v. 28, p. 213-218, 1992.

BORISON, R.L. Clinical efficacy of serotonin-dopamine antagonists relative to classic neuroleptics. **J Clin Psychopharmacol**, v. 15, p. 24S-29S, 1995.

BOTWIMICK, J., STORANDT, M. **Memory Related Functions and Age**. Springfield IL: C.C. Thomas, 1974.

BOWDEN, C.R.; VOINA, S.J.; WOESTENBORGHS, R.; DE COSTER, R.; HEYKANTS, J. Stimulation by risperidone of rat prolactin secretion in vivo and in cultured pituitary cells in vitro. **Pharmacol Exp Ther**, v. 262(2), p. 699-706, 1992.

BOWEN, W.D.; MOSES, E.L.; TOLENTINO, P.J.; WALKER, J.M. Metabolites of haloperidol display preferential activity at sigma receptors compared to dopamine D-2 receptors. **Eur J Pharmacol**, v. 177(3), p. 111-8, 1990.

BRAFF, D.L.; HEATON, R.; KUCK, J.; CULLUM, M.; MORANVILLE, J.; GRANT, I.; ZISOOK, S. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. **Arch Gen Psychiatry**, v. 48(10), 891-8, 1991.

BRAY, G.A. Genetic, hypothalamic and endocrine features of clinical and experimental obesity. **Prog Brain Res**, v. 93, p. 333-40; discussion, p. 340-1, 1992.

BREIER, A.; BUCHANAN, R.W.; KIRKPATRICK, B.; DAVIS, O.R.; IRISH, D.; SUMMERFELT, A.; CARPENTER, W.T. JR. Effects of Clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 151, p. 20-26, 1994.

BREIER, A.; BERG, P.H. The psychosis of schizophrenia: prevalence, response to atypical antipsychotics, and prediction of outcome. **Biol Psychiatry**, v. 146(3), p. 361-4, 1999.

BREIER, A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. **Br J Psychiatry**, v. 37, p. 16-8, 1999.

BREKKE, J.S.; RAINE, A.; ANSEL, M.; LENCZ, T.; BIRD, L. Neuropsychological and psychophysiological correlates of psychosocial functioning in schizophrenia. **Schizophr Bull**, v. 23(1), p. 19-28, 1997.

BROWNE, S.; ROE, M.; LANE, A.; GERVIN, M.; MORRIS, M.; KINSELLA, A.; LARKIN, C.; CALLAGHAN, E.O. Quality of life in

schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. **Acta Psychiatr Scand**, v. 94(2), p. 118-24, 1996.

BRYSON, G.; BELL, M.; LYSAKER, P. Affect recognition in schizophrenia: a function of global impairment or a specific cognitive deficit. **Psychiatry Res**, v. 71(2), p. 105-13, 1997.

BUCHANAN, R.W.; STRAUSS, M.E.; KIRKPATRICK, B.; HOLSTEIN, C.; BREIER, A.; CARPENTER, W.T. JR. Neuropsychological impairments in deficit vs nondeficit forms of schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 51(10), p. 804-11, 1994.

BUSNELLO, E.A.; PEREIRA, M.O.; KANAPP, W.P.; SALGADO, C.A.T.; TABORDA, J.G.V., et al. Morbidade psiquiátrica na população urbana de Porto Alegre. **J. Bras Psiq**, v. 42(1), p. 55S-60S, 1993.

BUZAN, R.D. Risperidone-induced tardive dyskinesia. **Am J Psychiatry**, v. 153(5), p. 734-5, 1996.

CAETANO, D. Tratamento a longo prazo de pacientes psicóticos com a risperidona: um estudo brasileiro multicentrico aberto", **J Bras Psiq**, v. 44(5), p. 251-262, 1995.

CAETANO, R. Adimisiones de primer ingreso a los servicios psiquiátricos en Brasil., 1960 – 1974. **Bol Ofic Panamer**, v. 92 (2), p. 103-107, 1982.

CALEV, A. Recall and recognition in mildly disturbed schizophrenics: the use of matched tasks. **Psychol Med**, v. 14(2), p. 425-9, 1984.

CARPENTER, W.T.JR.; STRAUSS, J.S. The prediction of outcome in schizophrenia. IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. **J Nerv Ment Dis**, v. 179(9), p. 517-25, 1991.

CASEY, D.E. Serotonergic and dopaminergic aspects of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes in nonhuman primates. **Psychopharmacology**, v. 112(1), p. S55-9, 1993.

CASEY, D.E. What makes a neuroleptic atypical? In **Novel Antipsychotic Drugs**. Meltzer HY (Ed). New York: Raven, 1992, p. 241-251.

CASSENS, G.; INGLIS, A.K.; APPELBA, U.M.; GUTHEIL, T.G. Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. **Schizophr Bull**, v. 16(3), p. 477-99, 1990.

CASTELAO, J.F., FERREIRA, L., GELDERS, Y.G., HEYLEN, S.L. The efficacy of the D2 and 5-HT2 antagonist risperidone (R 64,766) in the treatment of chronic psychosis. An open dose-finding study. **Schizophr Res**, v. 2(4-5), p. 411-5, 1989.

CENTORRINO, F.; BALDESSARINI, R.J.; KANDO, J.C.; FRANKENBURG, F.R.; VOLPICELLI, S.A.; FLOOD, J.G. Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. **J Clin Psychopharmacol**, v. 14(2), p. 119-25, 1994.

CESKOVA, E; SVESTKA, J. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. **Pharmacopsychiatry**, v. 26(4), p. 121-4, 1993.

CHAN, T.L.; GERSHON, S. Chlorpromazine metabolism in humans. Part I. Quantitation of chlorpromazine and its metabolites in human plasma and urine by direct scan spectrodensitometry. **Mikrochim Acta**, v. (3), p. 435-52, 1973.

CHANG, W.H.; CHEN, T.Y.; LEE, C.F. Low plasma reduced haloperidol / haloperidol ratios in Chinese patients. **Biol Psychiatry**, v. 22, p. 1406-8, 1987.

CHAVES, A.C.; SHIARAKAWA, I. A clozapina é mais eficaz no tratamento da esquizofrenia do que os neurolépticos tradicionais? **Revista ABP-APAL**, v. 14, p. 51-56, 1993.

CHEN, C.N.; WONG, J.; LEE, N.; CHAN-HO, M.W.; LAU, J.T.; FUNG, M. The Shatin community mental health survey in Hong Kong. II. Major findings. **Arch Gen Psychiatry**, v. 50(2), p. 125-33, 1993.

CHENGAPPA, K.N.; SHETH, S.; BRAR, J.S.; PAREPALLY, H.; MARCUS, S.; GOPALANI, A.; PALMER, A.; BAKER, R.W.; SCHOOLER, N.R. Risperidone use at a state hospital: a clinical audit 2 years after the first wave of risperidone prescriptions. **J Clin Psychiatry**, v. 60(6), p. 373-8, 1999.

CHOUINARD, G.; JONES, B.; REMINGTON, G.; BLOOM, D.; ADDINGTON, D.; MACEWAN, G.W.; LABELLE, A.; BEAUCLAIR, L.; ARNOTT, W. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. **J Clin Psychopharmacol**, v. 13(1), p. 25-40, 1993.

CHOUINARD, G.; ANNABLE, L.; ROSS-CHOUINARD, A., KROPSKY, M.L. Ethopropazine and benzotropine in neuroleptic-induced parkinsonism. **J Clin Psychiatry**, v. 40(3), p. 147-52, 1979.

CITROME, L. New antipsychotic medications. What advantages do they offer? **Postgrad Med**, v. 101(2), p. 207-10; 213-4, 1997.

CLARK, D.; WHITE, F.J. D1 dopamine receptor--the search for a function: a critical evaluation of the D1/D2 dopamine receptor classification and its functional implications. **Synapse**, v. 1(4), p. 347-88, 1987.

CLAUS, A.; BOLLEN, J., DE CUYPER, H.; ENEMAN, M.; MALFROID, M.; PEUSKENS, J.; HEYLEN, S. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. **Acta Psychiatr Scand**, v. 85(4), p. 295-305, 1992.

CLEGHORN, J.M.; KAPLAN, R.D., SZECHTMAN, B.; SZECHTMAN, H.; BROWN, G.M. Neuroleptic drug effects on cognitive function in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 3(3), p. 211-9, 1990.

COHEN, B.M. The clinical utility of plasma neuroleptic levels, in **Guidelines for the Use of Psychotropic Drugs**. New York: Spectrum, 1984, 245-260.

COHEN, B.M.; KECK, P.E.; SATLIN, A.; COLE, J.O. Prevalence and severity of akathisia in patients on clozapine. **Biol Psychiatry**, v. 29(12), p. 1215-9, 1991.

COHEN, B.M.; WATERNAUX, C. Neuroleptic plasma levels: limitations and values. **Clinical Use of Neuroleptic Plasma Levels**. American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC, 1993.

COHEN, J.D.; FORMAN, S.D.; BRAVER, T.S.; CASEY, B.J.; SERVAN-SCHREIBER, D.; NOLL, D.C. Activation of the prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with functional MRI. **Human Brain Mapping**, v. 1, p. 293-304, 1994.

CORRIGAN, P.W.; GREEN, M.F. Schizophrenic patients' sensitivity to social cues: the role of abstraction. **Am J Psychiatry**, v. 150(4), p. 589-94, 1993.

CORRIGAN, P.W.; WALLACE, C.J.; GREEN, M.F. Deficits in social schemata in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 8(2), p. 129-35, 1992.

CROOKES, T.G. A cognitive peculiarity specific to schizophrenia. **J Clin Psychol**, 40(4), p. 893-6, 1984.

CROW, T.J.; BALL, J.; BLOOM, S.R.; BROWN, R.; BRUTON, C.J.; COLTER, N.; FRITH, C.D.; JOHNSTONE, E.C.; OWENS, D.G.; ROBERTS, G.W. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. **Arch Gen Psychiatry**, v. 46(12), p. 1145-50, 1989.

CROW, T.J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? **Brit Med J**, v. 280, p. 66-68, 1980.

CSERNANSKY, J.G.; MAHMOUD, R.; BRENNER, R. The Risperidone-Usa-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. **N Engl J Méd**, v. 346(1), p. 16-22, 2002.

CURRY, S.H. The determination and possible significance of plasma levels of chlorpromazine in psychiatric patients. **Agressologie**, v. 9(1), p. 115-21, 1968.

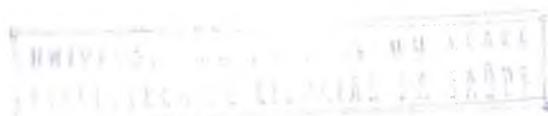
CURRY, S.H.; MARSHALL, J.H.; DAVIS, J.M.; JANOWSKY, D.S. Chlorpromazine plasma levels and effects. **Arch Gen Psychiatry**, v. 22(4), p. 289-96, 1970.

CZYRAK, A.; JAROS, T.; MORYL, E.; MAJ, J. Pharmacological effects of zotepine and other antipsychotics on the central 5-HT₂ receptors. **Pharmacopsychiatry**, v. 26(2), p. 53-8, 1993.

DAUPHINAIS, I.D.; DELISI, L.E.; CROW, T.J.; ALEXANDROPOULOS, K.; COLTER, N.; TUMA, I.; GERSHON, E.S. Reduction in temporal lobe size in siblings with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. **Psychiatry Res**, v. 35(2), p. 137-47, 1990.

DAVIS, J.M. Maintenance medication. In Barnes, T.R.E. (Ed.) **Depot Neuroleptics: a Consensus**. London: Mediscript, 1988, p.47.

DAVIS, M.M. Plasma levels of antipsychotic drugs and clinical response in **Psychopharmacology: a Generation of Progress**. In: Lipton M.A.; Killiam KF (Eds). New York, 1978, 905-916.



DE CUYPER, H.; BOLLEN, J.; VAN PRAAG, H.M.; VERSTRAETEN, D. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of haloperidol decanoate after loading dose administration. **Br J Psychiatry**, n. 6, v. 148, p. 560, 1986.

DE CUYPER, H.J.A. Risperidone in the treatment of chronic psychotic patients: an overview of the double-blind comparative trials, in **Thirty Years: Janssen Research in Psychiatry**. Ayd, F.J.(Ed); Baltimore. Medical Communications, 1989, p. 116-122.

DE LEON, J.; MORAL, L.; CAMUNAS, C. Clozapine and jaw dyskinesia: a case report. **J Clin Psychiatry**, v. 52(12), p. 494-5, 1991.

DEBERDT, R.; ELENS, P.; BERGHMANS, W.; HEYKANTS, J., WOESTENBORGHS, R.; DRIESENS, F.; REYNTJENS, A.; VAN WIJNGAARDEN, I. Intramuscular haloperidol decanoate for neuroleptic maintenance therapy. Efficacy, dosage schedule and plasma levels. **Acta Psychiat. Scand**, v. 62, p. 356-363, 1980.

DELISI, L.E.; HOFF, A.L.; SCHWARTZ, J.E., SHIELDS, G.W.; HALTHORE, S.N.; GUPTA, S.M.; HENN, F.A.; ANAND, A.K. Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. **Biol Psychiatry**, n. 15, v. 29(2), p. 159-75, 1991.

DETTLING, M.; SACHSE, C.; BROCKMOLLER, J.; SCHLEY, J.; MULLER-OERLINGHAUSEN, B.; PICKERSGILL, I.; ROLFS, A.; SCHAUB, R.T.; SCHMIDER, J. Long-term therapeutic drug monitoring of

clozapine and metabolites in psychiatric in- and out-patients. **Psychopharmacology** (Berl), v. 152(1), p. 80-6, 2000.

DONAHOE, C.P.; CARTER, M.J., BLOEM, W.D.; HIRSCH, G.L.; LAASI, N.; WALLACE, C.J. Assessment of interpersonal problem-solving skills. **Psychiatry**, v. 53(4), p. 329-39, 1990.

DRACHMAN, D.A. Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role? **Neurology**, v. 27(8), p. 783-90, 1977.

study of the Hutterites and other populations. **Free Press: Glencoe, IL**, 1955.

ELVEVAG, B.; GOLDBERG, T.E. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. **Crit Rev Neurobiol**, v. 14(1), p. 1-21, 2000.

EMSLEY, R.A.; MCCREADIE, R.; LIVINGSTON, M.; DE SMEDT, G.; LEMMENS, P. Risperidone in the treatment of first-episode patients with schizophreniform disorder: a double-blind, multicentre study. **Schizophrenia conference: critical issues in treatment**. Florence, 1995.

ERBER, J.T.; BOTWINICK, J.; STORANDT, M. The impact of memory on age differences in digit symbol performance. **J Gerontol**, v. 36(5), p. 586-90, 1981.

FABER, R.; REICHSTEIN, M.B. Language dysfunction in schizophrenia. **Br J Psychiatry**, v. 139, p. 519-22, 1981.

FABER, R.; ABRAMS, R.; TAYLOR, M.A.; KASPRISON, A.; MORRIS, C.; WEISZ, R. Comparison of schizophrenic patients with formal thought disorder and neurologically impaired patients with aphasia. **Am J Psychiatry**, v. 140(10), p. 1348-51, 1983.

FLOR-HENRY, P., YEUDALL, L., STEFANYK, W., et al. The neuropsychological correlates of the functional psychoses. **IRCS Medical Science**, 3;34, 1975.

FLOR-HENRY, P.Y.L. Neuropsychological investigation of schizophrenia and manic-depressive psychoses. **Hemisphere Asymmetries of Function in Psychopathology**. Netherlands, F.H.P.; Gruzelier J. (Eds). Amsterdam: Elsevier, 1979, p. 41-362.

FORSMAN, A.; OHMAN, R. Pharmacokinetic studies on haloperidol in man. **Curr Ther Res Clin Exp**, v. 20(3), p. 319-36, 1976.

FORSMAN, A.; OHMAN, R. Studies on serum protein binding of haloperidol. **Curr Ther Res Clin Exp**, v. 21(2), p. 245-55, 1977.

FORSMAN, A. OHMAN.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of haloperidol in man. **Neuro-psychopharmacology**, p. 559-563, 1979.

FRANZ, M.; LIS, S.; PLUDDMANN, K.; GALLHOFER, B. Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. **Br J Psychiatry**, v. 170, p. 422-5, 1997.

FREUD, S. Civilization and its discontents, in **Complete Psychological Works of Sigmund Freud**. Translated and edited by Strachey. J. London: Hogarth Press, 1930/1953, v 21, 54-145.

FRITH, C.; ALLEN, H. Language disorders in schizophrenia and their implications for neuropsychology, in **Schizophrenia**. Bebbington P. (Ed). Heinemann Medical Books, Oxford, 1988.

FRITH, C.D. Schizophrenia, memory, and anticholinergic drugs. **Abnorm Psychol**, v. 93(3), p. 339-41, 1984.

FRITH, C.D.; LEARY, J.; CAHILL, C.; JOHNSTONE, E.C. Performance on psychological tests. Demographic and clinical correlates of the results of these tests. **Br J Psychiatry**, S. 13, p. 26-9, 1991.

FUJIAN, S. Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. **J Psychopharmacol**, v. 11, p. 65-71, 1997.

FULTON, B.; GOA, K.L. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. **Drugs**, v. 53(2), p. 281-98, 1997.

GAEBEL, W.; WOLWER, W. Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 242(1), p. 46-52, 1992.

GALLETLY, C.A.; CLARK, C.R.; MCFARLANE, A.C.; WEBER, D.L. Relationships between changes in symptom ratings, neurophysiological test

performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine. **Psychiatry Res**, n. 10, v. 72(3), p. 161-6, 1997.

GALLHOFER, B.; BAUER, U.; LIS, S.; KRIEGER, S.; GRUPPE, H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. **Eur Neuropsychopharmacol**, v, 6, p. S13-20, 1996

GARVER, D.L., HIRSCHOWITZ, J., GLICKSTEEN, G.A., KANTER, D.R., MAVROIDIS, M.L. Haloperidol plasma and red blood cell levels and clinical antipsychotic response. **J Clin Psychopharmacol**, 4(3):133-7, 1984.

GAUTIER, J.; JUS, A.; VILLENEUVE, A.; JUS, K.; PIRES, P.; VILLENEUVE, R. Influence of the antiparkinsonian drugs on the plasma level of neuroleptics. **Biol Psychiatry**, v. 12(3), p. 389-99, 1977.

GEDDES, J. Prevention of relapse in schizophrenia. **N Engl J Med**, n. 3, v. 346(1), p. 56-8, 2002.

GEDDES, J.; FREEMANTLE, N.; HARRISON, P.; BEBBINGTON, P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. **BMJ**, v. 321, p. 1371-1376, 2000.

GELDERS, Y. First clinical experience with R 64 766, a new antipsychotic. **Janssen Clinical Research Report R 64 766/1**, 1987.

GILBERTSON, M.W.; VAN KAMMEN, D.P. Recent and remote memory dissociation: medication effects and hippocampal function in schizophrenia. **Biol Psychiatry**, n. 1, v. 42(7), 585-95, 1997.

GILBODY, S.M.; B.A.; DUGGAN, L.; TUUNAINEN, A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, 2002, v.1.

GILL, T.M.; FEINSTEIN, A.R. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. **JAMA**, v. 272(8), p. 619-26, 1994.

GLICK, I.D.; LEMMENS, P.; VESTER-BLOKLAND, E. Treatment of the symptoms of schizophrenia: a combined analysis of double-blind studies comparing risperidone with haloperidol and other antipsychotic agents. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 16(5), p. 265-74, 2001.

GLOSSER, G.; BUTTERS, N.; KAPLAN, E. Visuo-perceptual processes in brain damaged patients on the digit symbol substitution test. **Int J Neurosci**, v. 7(2), p. 59-66, 1977.

GOLDBERG, T.E., B.K.; WEINBERGER, D.R. An orientation to work on the prefrontal cortex in schizophrenia In: **Schizophrenia. A Scientific Focus**. Schultz Sc (Ed). New York: Oxford University Press, 1989.

GOLDBERG, T.E.; GOLD, J.M. **Neurocognitive Deficits in Schizophrenia**, Hirsch, S.R.; Weinberger, D.R.; Cambridge, M.A. (Eds). Blackwell Science, 1995, p 146-162.

GOLDBERG, T.E.; GREENBERG, R.D.; GRIFFIN, S.J.; GOLD, J.M.; KLEINMAN, J.E.; PICKAR, D.; SCHULZ, S.C.; WEINBERGER, D.R. The effect of clozapine on cognitive and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. **Br J Psychiatry**, v. 162, p. 43-48, 1993.

GOLDBERG, T.E.; WEINBERGER, D.R.; BERMAN, K.F.; PLISKIN, N.H.; PODD, M.H. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. **Arch Gen Psychiatry**, v. 44, p. 1008-1014, 1987.

GOLDMAN, R.P.S. Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. **Prog Brain Res**, v. 85, p. 325-35; d. 335-6, 1990.

GOLDMAN, R.S.; AXELROD, B.N.; TOMPKINS, L.M. Effect of instructional cues on schizophrenic patients' performance on the Wisconsin Card Sorting Test. **Am J Psychiatry**, v. 149(12), p. 1718-22, 1992.

GOLDMAN, R.S.; AXELROD, B.N.; TANDON, R.; RIBEIRO, S.C.; CRAIG, K.; BERENT, S. Neuropsychological prediction of treatment efficacy and one-year outcome in schizophrenia. **Psychopathology**, v. 26(3-4), p. 122-6, 1993.

GOTTESMAN, I.I.; SHIELDS, J. A polygenic theory of schizophrenia. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 58(1), p. 199-205, 1967.

GOTTESMAN, I.I. **Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness**. New York: Freeman, 1991.

GRANT, S.; FITTON, A. Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. **Drugs**, v. 48(2), 253-73, 1994.

GRAWE, R.W.; LEVANDER, S. Neuropsychological impairments in patients with schizophrenia: stability and prediction of outcome. **Acta Psychiatr Scand**, Suppl (408), p. 60-4, 2001.

GREEN, M.E. **Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective: Probing the Impenetrable Darkness**. Boston: Allyn & Bacon, 1998.

GREEN, M.E. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? **Am J Psychiatry**, v, 153(3), p. 321-330, 1996.

GREEN, M.F.; MARSHALL, B.D.JR.; WIRSHING, W.C.; AMES, D.; MARDER, S.R.; MCGURK, S.; KERN, R.S.; MINTZ, J. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? **Am J Psychiatry**, v. 154, p. 799-804, 1997.

GREEN, M.F.; SATZ, P.; GANZELL, S.; VACLAV, J.F. Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: remediation of a stubborn deficit. **Am J Psychiatry**, v. 149(1), p. 62-7, 1992.

GRUZELIER, J.; SEYMOUR, K.; WILSON, L.; JOLLEY, A.; HIRSCH, S. Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. **Arch Gen Psychiatry**, v. 45(7), p. 623-9, 1988.

GUY, W. **ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology**. Washington, US: Department of Health, Education and Welfare, 1976. Publication, 76-338.

HAASE, H.J.; JASSEN, A. **The Action of Neuroleptic Drugs**. Chicago, I.L., 1965.

HAGGER, C.; BUCKLEY, P.; KENNY, J.T.; FRIEDMAN, L.; UBOGY, D.; MELTZER, H.Y. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. **Biol Psychiatry**, n. 15, v. 34(10), p. 702-12, 1993.

HALPERN, H.; MCCARTIN-CLARK, M. Differential language characteristics in adult aphasic and schizophrenic subjects. **J Commun Disord**, v. 17(5), p. 289-307, 1984.

HAMILTON, S.H.; REVICKI, D.A.; GENDUSO, L.A.; BEASLEY, C.M. JR. Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. **Neuropsychopharmacology**, v. 18(1), p. 41-9, 1998.

HARDING, C.M.; ZUBIN, J.; STRAUSS, J.S. Chronicity in schizophrenia: fact, partial fact, or artifact? **Hosp Community Psychiatry**, v. 38(5), p. 477-86, 1987.

HARING, C.; MEISE, U.; HUMPEL, C. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. **Psychopharmacology**, v. 99, p. S38-S40, 1989.

HARVEY, I.; MURRAY, R.M. Why Kraepelin was wrong: the neurodevelopmental view of dementia praecox. In **Psychiatry: a World**

Prospective. Stephanis, C.N. (ed.). Amsterdam: Elsevier, 1990, v. 1, pp. 223-233.

HASEGAWA, M.; GUTIERREZ ESTEINOU, R.; WAY, L. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. **J Clin Psychopharmacol**, v. 13, p. 383-90, 1993.

HEATON, R.K. **The Wisconsin Card Sorting Test**. Psychological Assessment Resources inc., Odessa, 1981.

HEINRICHS, D.W.; HANLON, T.E.; CARPENTER, W.T. JR. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. **Schizophr Bull**, v. 10(3), p. 388-98, 1984.

HERZ, M.I.; MARDER, S.R. Schizophrenia comprehensive treatment and management. **Lippincott Williams & Wilkins**, 2002.

HEYKANTS, J.; HUANG, M.L.; MANNENS, G.; MEULDERMANS, W.; SNOECK, E.; VAN BEIJSTERVELDT, L.; VAN PEER, A.; WOESTENBORGH, R. The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. **J Clin Psychiatry**, v. 55, p. 13-7, 1994.

HO, B.C.; MILLER, D.; NOPOULOS, P.; ANDREASEN, N.C. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. **J Clin Psychiatry**, v. 60(10), p. 658-63, 1999.

HOFF, A.L., FAUSTMAN, W.O., WIENEKE, M., ESPINOZA, S., COSTA, M., WOLKOWITZ, O., CSERNANSKY, J.G. The effects of

clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. **Neuropsychopharmacology**, 15(4):361-9, 1996.

HONG, K.S.; KIM, J.G.; KOH, H.J.; KOO, M.S.; KIM, J.H.; LEE, D.; KIM, E. Effects of risperidone on information processing and attention in first-episode schizophrenia. **Schizophr Res**, n. 1, v.53(1-2), p. 7-16, 2002.

HOYBERG, O.J.; FENSBO, C.; REMVIG, J.; LINGJAERDE, O.; SLOTH-NIELSEN, M.; SALVESEN, I. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. **Acta Psychiatr Scand**, v. 88(6), p. 395-402, 1993.

HUANG, M.L. Intravenous pharmacokinetics and absolute bioavailability of risperidone after intramuscular and oral administration in healthy volunteers. **Janssen Clinical Research Report HIS-HOL-9005**, 1992.

HUANG, M.L. Steady-state tolerance and pharmacokinetics of orally administered risperidone (R 64 766) in healthy male volunteers. A pharmacokinetic report based on revised assay procedures. **Janssen Clinical Research Report RIS-FRG-9002**, 1991.

HUANG, M.L.; VAN PEER, A.; WOESTENBORGHS, R.; DE COSTER, R.; HEYKANTS, J.; JANSEN, A.A.; ZYLICZ, Z.; VISSCHER, H.W.; JONKMAN, J.H. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. **Clin Pharmacol Ther**, v. 54(3), p. 257-68, 1993.

IKEBUCHI, E.; NAKAGOME, K.; TUGAWA, R.; ASADA, Y.; MORI, K.; TAKAHASHI, N.; TAKAZAWA, S.; ICHIKAWA, I.; AKAHO, R. What influences social skills in patients with schizophrenia? Preliminary study using the role play test, WAIS-R and event-related potential. **Schizophr Res**, n. 15, v. 22(2), p. 143-50, 1996.

JABLENSKY, A.; KORTEN, A.; ERNBERG, G.; ANKER, M.; COOPER, J.; DAY, R. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. **Psychol Med**, v. 16(4), p. 909-28, 1986.

JABLENSKY, A.; SCHWARTZ, R.; TOMOV, T. WHO collaborative study on impairments and disabilities associated with schizophrenic disorders. **Acta Psychiatr Scand**, v. 62(285), p. 152-163, 1980.

JAEGER, J.; DOUGLAS, E. Neuropsychiatric rehabilitation for persistent mental illness. **Psychiatr Q Spring**, v. 63(1), p. 71-94, 1992.

JANICAK, P.G. The relevance of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring: anticonvulsant mood stabilizers and antipsychotics. **Clin Psychiatry**, v. 54, p. 35-41; d. 55-6, 1993.

JANSSEN, P.A.; NIEMEGERERS, C.J.; AWOUTERS, F.; SCHELLEKENS, K.H.; MEGENS, A.A.; MEERT, T.F. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-S2 and dopamine-D2 antagonistic properties. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 244(2), p. 685-93, 1988.

JANN, M.W.; SAKLAD, S.R.; ERESHEFSKY, L.; RICHARDS, A.L.; HARRINGTON, C.A.; DAVIS, C.M. Effects of smoking on haloperidol and

reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. **Psychopharmacology**, v. 90(4), p. 468-70, 1986.

JESTE, D.V.; LACRO, J.P.; BAILEY, A.; ROCKWELL, E.; HARRIS, M.J.; CALIGIURI, M.P. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. **J Am Geriatr Soc**, v. 47(6), p. 716-9, 1999.

JINKS, M.J. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. In **Geriatric Therapy**. San Francisco and Spokane, 1983.

JOHNSTONE, E.C.; MACMILLAN, J.F.; FRITH, C.D.; BENN, D.K.; CROW, T.J. Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes. **Br J Psychiatry**, v. 157, p. 182-9, 1990.

JONSSON, H.; NYMAN, A.K. Predicting long-term outcome in schizophrenia. **Acta Psychiatr Scand**, v. 83(5), p. 342-6, 1991.

KANE, J.M.; LIEBERMAN, J.; POLLACK, S. Clozapine and tardive dyskinesia: prospective data. **Schizophr Res**, v. 4, p. 364-365, 1991.

KAUFMAN, A.S.; MCLEAN, J.E.; REYNOLDS, C.R. Sex, race, residence, region, and education differences on the 11 WAIS-R subtests. **J Clin Psychol**, v. 44(2), p. 231-48, 1988.

KAUFMAN, A.S.; REYNOLDS, C.R.; McLEAN, J.E. Age and WAIS-R intelligence in a national sample of adults in the 20 to 74-year age range: A cross-sectional analysis with educational level controlled. **Intelligence**, v. 13, p. 234-253, 1989.

KAUFMAN, J.; GLANTZ L.H.; GRODIN, M.A.; BERSOFF, D.N. Case vignette: Niki goes to school - autonomy, control, and psychiatric hospitalization. **Ethics Behav**, v. 1(4), p. 273-81, 1991.

KAY, S.R., FISZBEIN, A., OPLER, L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. **Schizophr Bull**, 13;261-76, 1987.

KEEFE, R.S.; SILVA, S.G.; PERKINS, D.O.; LIEBERMAN, J.A. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. **Schizophr Bull**, v. 25(2), p. 201-22, 1999.

KEEFE, R.S.E. negative symptoms and the assessment of neurocognitive treatment response. **Negative Symptom and Cognitive Deficit Treatment Response in Schizophrenia**. Inc. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 2001.

KEITH, S.J.; MATTHEWS, S.M. The diagnosis of schizophrenia: a review of onset and duration issues. **Schizophr Bull**, v. 17(1), p. 51-67, 1991.

KELLEY, M.E.; GILBERTSON, M.; MOUTON, A.; VAN KAMMEN, D.P. Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: a developmental model of negative symptoms in drug-free patients. **Am J Psychiatry**, v. 149(11), p. 1543-8, 1992.

KELLY, M.W.; PERRY, P.J.; CORYELL, W.H.; MILLER, D.D.; ARNDT, S.V. Reduced haloperidol plasma concentration and clinical response in acute exacerbations of schizophrenia. **Psychopharmacology**, v. 102(4), 514-20, 1990.

KENDELL, R.E. What is a case? Food for thought for epidemiologists. **Arch Gen Psychiat**, v. 45(4), p. 374-6, 1988.

KENNEDY, E.; SONG, F.; HUNTER, R.; CLARKE, A.; GILBODY, S. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2, p. CD000440, 2002.

KENNY, J.T.; MELTZER, H.Y. Attention and higher cortical functions in schizophrenia. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, Summer, v. 3(3), p. 269-75, 1991.

KERN, R.S.; GREEN, M.F.; SATZ, P. Neuropsychological predictors of skills training for chronic psychiatric patients. **Psychiatry Res**, v. 43(3), p. 223-30, 1992.

KING, D.J. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. **Br J Psychiatry**, v. 157, p. 799-811, 1990.

KING, M.; COKER, E.; LEAVEY, G.; HOARE, A.; JOHNSON-SABINE, E. Incidence of psychotic illness in London: comparison of ethnic groups. **Br Med J**, v. 309(6962), p. 1115-9, 1994.

KINON, B.J.; BASSON, B.R.; GILMORE, J.A.; TOLLEFSON, G.D. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. **J Clin Psychiatry**, v. 62(2), p. 92-100, 2001.

KLETT, C.J.; CAFFEY, E.M.J. Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives. **J Neuropsychiatry**, v. 2, p. 102-108, 1960.

KO, G.N.; KORPI, E.P.; KIRCH, D.G. Haloperidol and reduced haloperidol concentrations in plasma and red blood cells from chronic schizophrenic patients. **J Clin Psychopharmacol**, v. 9(3), p. 186-90, 1989.

KOLAKOWSKA, T.; WILLIAMS, A.O.; ARDERN, M.; REVELEY, M.A.; JAMBOR, K.; GELDER, M.G.; MANDELBROTE, B.M. Schizophrenia with good and poor outcome. **Br J Psychiatry**, v. 146, p. 229-246, 1985.

KOLB, B.; WHISHAW, I.Q. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. **J Nerv Ment Dis**, v. 171(7), p. 435-43, 1983.

KOLLER, W.C. Disturbance of recent memory function in parkinsonian patients on anticholinergic therapy. **Cortex**, 20(2):307-11, 1984.

KORPI, E.R.; WYATT, R.J. Reduced haloperidol: effects on striatal dopamine metabolism and conversion to haloperidol in the rat. **Psychopharmacology**, (Berl) v. 83(1), p. 34-7, 1984.

LAMBERTI, J.S.; BELLNIER, T.; SCHWARZKOPF, S.B. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. **Am J Psychiatry**, v. 149(5), p. 689-90, 1992.

LANDRE, N.; T.M.; KEARNS, K. Language functioning in schizophrenic and aphasic patients. **Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology**, v. 5, p. 7-14, 1992.

LANE, H.Y.; CHANG, W.H. Risperidone-carbamazepine interactions: is cytochrome P450 3A involved? **J Clin Psychiatry**, v. 59(8), p. 430-1, 1998.

LARSSON, M.; JAGENBURG, R.; LANDAHL, S. Renal function in an elderly population. A study of S-creatinine, ⁵¹Cr-EDTA clearance, endogenous creatinine clearance and maximal tubular water reabsorption. **Scand J Clin Lab, Invest**, v. 46(6), p. 593-8, 1986.

LEE, M.A.; THOMPSON, P.A.; MELTZER, H.Y. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. **J Clin Psychiatry**, v. 55(B), p. 82-7, 1994.

LEHMAN, A.F.; POSSIDENTE, S.; HAWKER, F. The quality of life of chronic patients in a state hospital and in community residences. **Hosp Comm Psychiat**, v. 37(9), p. 901-7, 1986.

LEHMAN, A.F.; WARD, N.C.; LINN, L.S. Chronic mental patients: the quality of life issue. **Am J Psychiatry**, v. 139(10), p. 1271-6, 1982.

LEHMANN, H.E.; HANRAHAN, G.E. Chlorpromazine: New Inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states. **Arch Neurol Psychiatr**, v. 71, p. 227-237, 1954.

LEUCHT, S.; PITSCHEL-WALZ, G.; ABRAHAM, D.; KISSLING, W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidona, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Schizophr Res**, v. 35, p.51-68, 1999.

LEVIN, S. Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia--II. Impairments of psychological and brain functions. **J Psychiatr Res**, v. 18(1), p. 57-72, 1984.

LEVIN, S.; YURGELUN-TODD, D.; CRAFT, S. Contributions of clinical neuropsychology to the study of schizophrenia. **J Abnorm Psychol**, v. 98(4), p. 341-56, 1989.

LEYSEN, J.E.; GOMMEREN, W.; EENS, A.; DE CHAFFOY,; DE COURCELLES D.; STOOFF, J.C.; JANSSEN, P.A. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 247(2), p. 661-70, 1988.

LEYSEN, J.E.; JANSSEN, P.M.; MEGENS, A.A.; SCHOTTE, A. Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. **J Clin Psychiatry**, v. 55, p. 5-12, 1994.

LEZAK, M. **Neuropsychological Assessment**. New York: Oxford University Press, 1995.

LIBERMAN, R.P.; MUESER, K.T.; WALLACE, C.J. Social skills training for schizophrenic individuals at risk for relapse. **Am J Psychiatry**, v. 143(4), p. 523-6, 1986.

LIDDLE, P.F. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. **Br J Psychiatry**, v. 151, p. 145-51, 1987.

LIDDLE, P.F.; BARNES, T.R.; MORRIS, D.; HAQUE, S. Three syndromes in chronic schizophrenia. **Br J Psychiatry**, v. 119-22, 1989.

LIDDLE, P.F., MORRIS, D.L. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. **Br J Psychiatry**, 158:340-5, 1991.

LOBANA, A.; MATTOO, S.K.; BASU, D.; GUPTA, N. Quality of life in schizophrenia in India: comparison of three approaches. **Acta Psychiatr Scand**, v. 104(1), p. 51-5, 2001.

MAHMOUD, R., ENGELHART, L., OLLENDORF, D., OSTER, G. The Risperidone Outcomes Study of Effectiveness (ROSE): a model for evaluating treatment strategies in typical psychiatric practice. **J Clin Psychiatry**, v. 60(3), p. 42-7, d. 48, 1999.

MANN, D.L.; MURRAY, C. HLA Alloantigens: disease association and biologic significance. **Semin Hematol**, v. 16(4), p. 293-308, 1979.

MANNENS, G. Absorption, excretion and metabolism of risperidone in volunteers after a single oral dose of 1mg. **Janssen Clinical Research Report R64 766/25**, 1990.

MANNENS, G.; HUANG, M.L.; MEULDERMANS, W.; HENDRICKX, J.; WOESTENBORGH, R.; HEYKANTS, J. Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans. **Drug Metab Dispos**, v. 21(6), p. 1134-41, 1993.

MARCOLIN, M.A.; RATZE, R. O impacto do uso de risperidona na qualidade de vida de pacientes esquizofrênicos. **Psiquiatria Biológica**, v. 8, p. 103-107, 2000.

MARDER, S.R., DAVIS, J.M., JANICAK, P.G. **Clinical Use of Neuroleptic Plasma Levels**. American Psychiatric Press, Washington, 1993.

MARDER, S.R.; MEIBACH, R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 151, p. 825-835, 1994.

MAREJÓN, A.J.; GARCIA, V. Problemas de conducta y esquizofrenia: Estudio mediante el SBS (Social Behaviour Schedule) en el distrito de Ecija. **Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr**, v. 17, p. 281-293, 1989.

MATO, A.M.; BOULLOSA, L. Transtorno cognoscitivos nas esquizofrenia. **Acta suplemento psicofarmacológico**, v. 2, p. 11-18, 1998.

MATSUNO, Y., T.N. General pharmacological studies on haloperidol decanoate (KD-136), a long-acting neuroleptic. **Oyo Yakuri**, v. 29, p. 783-801, 1985.

MAURER, K.; BENTZ, C.; LOFFLER, W.; HAFNER, H. Psychiatric handicap--precursor or social sequelae of schizophrenia? **Gesundheitswesen**, v. 58(1), p. 79-85, 1996.

MAURI, M.C.; LAINI, V.; BOSCATI, L.; RUDELLI, R., SALVI, V.; ORLANDI, R.; PAPA, P. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: a study with plasma levels. **Eur Psychiatry**, v. 16(1), p. 57-63, 2001.

MAVROIDIS, M. Clinical response and plasma haloperidol levels in schizophrenia. **Psychopharmacology**, v. 81, p. 354-356, 1983.

MAY, P.R.A. Chlorpromazine levels and outcome of treatment in schizophrenic patients. **Arch Gen Psychiatry**, v. 38, p. 202-207, 1981.

MCCREADIE, R.G.; WILLIAMSON, D.J.; ATHAWES, R.W.; CONNOLLY, M.A.; TILAK-SINGH, D. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIII. Parental rearing patterns, current symptomatology and relatives' expressed emotion. **Br J Psychiatry**, v. 165(3), p. 347-52, 1994.

MCEVOY, J.P.; HOGARTY, G.E.; STEINGARD, S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. **Arch Gen Psychiat**, v. 48(8), p. 739-45, 1991.

MCGURK, S.R.; GREEN, M.F.; WIRSHING, W.C.; AMES, D.; MARSHALL, B.D.; MADER, S.R. The effects of risperidone vs. haloperidol on spatial working memory in treatment-resistant schizophrenia. **Fifty-first Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry**. New York, 1996.

MCKAY, G.; HALL, K.; EDOM, R.; HAWES, E.M.; MIDHA, K.K. Subnanogram determination of fluphenazine in human plasma by gas chromatography mass spectrometry. **Biomed Mass Spectrom**, v. 10(10), p. 550-5, 1983.

MCKENNA, P.J.; TAMLYN, D.; LUND, C.E.; MORTIMER, A.M.; HAMMOND, S., BADDELEY, A.D. Amnesic syndrome in schizophrenia. **Psychol Med**, v. 20(4), p. 967-72, 1990.

MECO, G.; CASACCHIA, M.; ATTENNI, M.; IAFRATE, A.; CASTELLANA, F., ECARI, U. Haloperidol decanoate in schizophreniform disorders. Clinical and neuroendocrine aspects. **Acta Psychiatr Belg**, v. 83(1), p. 57-68, 1983.

MEDALIA, A.; MERRIAM, A. The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. **Arch Clin Neuropsych**, v. 3, p. 249-271, 1988.

MEERT, T.F.; DE HAES, P.L.A.J.; VERMOTE, P.C.M. Pharmacological validation of ritanserin and risperidone in the drug discrimination test procedure in the rat. **Drug Dev Res**, v. 19, p. 353-73, 1990.

MEERT, T.F.; NIEMEGEREERS, C.J.E.; AWOUTERS, F. Partial and complete blockade of 5-hydroxytryptophan (5-HTO)-induced head twitches in the rat: a study of ritanserin (R 55667), risperidone (R 64766), and related compounds. **Drug Rev Res**, v. 13, p. 237-44, 1988.

MEGENS, A.A., NIEMEGEREERS, C.J., AWOUTERS, F.H. Behavioral disinhibition and depression in amphetaminized rats: a comparison of risperidone, ocaperidone and haloperidol. **J Pharmacol Exp Ther**, 260(1):160-7, 1992.

MELTZER, H.Y.; BURNETT, S.; BASTANI, B.; RAMIREZ, L.F. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. **Hosp Community Psychiatry**, v. 41(8), p. 892-7, 1990.

MELTZER, H.Y.; THOMPSON, P.A.; LEE, M.A.; RANJAN, R. Neuropsychologic deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. **Neuropsychopharmacology**, v. 14(3), p. 27S-33S, 1996.

MERCIER, C.; PELADEAU, N.; TEMPIER, R. Age, gender and quality of life. **Community Ment Health J**, v. 34(5), p. 487-500, 1998.

MEULDERMANS, W.; HENDRICKX, J.; MANNENS, G.; LAVRIJSEN, K.; JANSSEN, C.; BRACKE, J.; LE JEUNE, L.; LAUWERS, W.; HEYKANTS, J. The metabolism and excretion of risperidone after oral administration in rats and dogs. **Drug Metab Dispos**, v. 22(1), p. 129-38, 1994.

MILLER, B. Semantic misinterpretations of ambiguous communications in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, 30(4):435-40, 1974.

MILLER, D.D.; KELLY, M.W.; PERRY, P.J.; CORYELL, W.H. The influence of cigarette smoking on haloperidol pharmacokinetics. **Biol Psychiatry**, v. 28(6), p. 529-31, 1990.

MOORE, N.A.; TYE, N.C.; AXTON, M.S.; RISIUS, F.C. The behavioral pharmacology of olanzapine, a novel "atypical" antipsychotic agent. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 262(2), p. 545-51, 1992.

MORICE, R.D.; IGRAM, J.C. Language complexity and age of onset of schizophrenia. **Psychiatry Res**, v. 9(3), p. 233-42, 1983.

MORICE, R.; MCNICOL, D. Language changes in schizophrenia: a limited replication. **Schizophr Bull**, v. 12(2), p. 239-51, 1986.

MORITZ, S.; KRAUSZ, M.; GOTTWALZ, E.; LAMBERT, M.; PERRO, C.; GANZER, S.; NABER, D. Cognitive dysfunction at baseline predicts symptomatic 1-year outcome in first-episode schizophrenics. **Psychopathology**, v. 33(1), p. 48-51, 2000.

MORITZ, S.; WOODWARD, T.S.; KRAUSZ, M.; NABER, D.; PERSIST STUDY GROUP. Relationship between neuroleptic dosage and

subjective cognitive dysfunction in schizophrenic patients treated with either conventional or atypical neuroleptic medication. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 17(1), p. 41-4, 2002.

MORRIS, R.G.; RUSHE, T.; WOODRUFFE, P.W.; MURRAY, R.M. Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. **Schizophr Res**, v. 14(3), p. 235-46, 1995.

MORRISON, R.L.; BELLACK, A.S.; MUESER, K.T. Deficits in facial-affect recognition and schizophrenia. **Schizophr Bull**, v. 14(1), p. 67-83, 1988.

MORTIMER, A.M. Cognitive function in schizophrenia - do neuroleptics make a difference? **Pharmacol Biochem Behav**, v. 56(4), p. 789-95, 1997.

MUESER, K.T. Cognitive functioning, social adjustment and long-term outcome in schizophrenia. **Cognition in schizophrenia**. Sharma, T., Harvey, P. (Eds). New York: Oxford University Press, 2000.

MUESER, K.T.; BELLACK, A.S.; DOUGLAS, M.S.; WADE, J.H. Prediction of social skill acquisition in schizophrenic and major affective disorder patients from memory and symptomatology. **Psychiatry Res**, v. 37(3), p. 281-96, 1991.

MUESER, K.T.; BELLACK, A.S.; MORRISON, R.L.; WIXTED, J.T. Social competence in schizophrenia: premorbid adjustment, social skill, and domains of functioning. **J Psychiatr Res**, v. 24(1), p. 51-63, 1990.

MURRAY, R.M.; LEWIS, S.W. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? **Br Med J**, v. 295(6600), p. 681-2, 1987.

NEGRON, A.E.; LEIDERMAN, E.A.; PARKADAVIL, M.; CIENFUEGOS, A.; JAVITT, D.C. A naturalistic outcome study of risperidone treatment among hospital patients. **Psychiatr Serv**, v. 47(10), p. 1118-20, 1996.

NESTOR, P.G.; FAUX, S.F.; MCCARLEY, R.W.; SANDS, S.F.; HORVATH, T.B.; PETERSON, A. Neuroleptics improve sustained attention in schizophrenia. A study using signal detection theory. **Neuropsychopharmacology**, v. 4(2), p. 145-9, 1991.

NEUMANN, C.S.; GRIMES, K.; WALKER, E.F.; BAUM, K. Developmental pathways to schizophrenia: behavioral subtypes. **Abnorm Psychol**, v. 104(4), p. 558-66, 1995.

NIEMEGERERS, C.J.E., COLPAERT, F.C., AWOUTERS, F.H.L. Pharmacology and antidiarrheal effect of loperamide. **Drug Dev. Res.**, 1:1-20, 1981.

NORMA, R.M.G.; MALLA, A.K.; CORTESE, L.; CHENG, S.; DIAZ, K.; MCINTOSH, E.; MCLEAN, T.E.; RICKWOOD, A.; VORUGANTI, L.P. Symptoms and cognitive as predictors of community functioning: a prospective analysis. **Am J Psychiatry**, v. 156, p. 400-405, 1998.

NEUCHTERLEIN, K.H.; DAWSON, M.E. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. **Schizophr Bull**, v. 10(2), p. 160-203, 1984.



NYBERG, S.; FARDE, L.; ERIKSSON, L.; HALLDIN, C. ERIKSSON B.5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. **Psychopharmacology** (Berl), v. 110(3), p. 265-72, 1993.

OFFICE OF POPULATION CENSUSES AND SURVEYS. Adult heights and weights survey. OPCS Monitor, Ref. SS 81/1, 1981.

OGAWA, K.; MIYA, M.; WATARAI, A.; NAKAZAWA, M.; YUASA, S.; UTENA H. A long-term follow-up study of schizophrenia in Japan-with special reference to the course of social adjustment. **Br J Psychiatry**, v. 151, p. 758-65, 1987.

OLESEN, O.V.; LICHT, R.W.; THOMSEN, E.; BRUUN, T.; VIFTRUP, J.E.; LINNET, K. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. **Ther Drug Monit**, v. 20(4), p. 380-4, 1998.

OLTMANN, T.F.; NEALE, J.M. Abstraction and schizophrenia: problems in psychological deficit research. **Prog Exp Pers Res**, v. 8, 197-243, 1978.

OVERALL, J.E.; GORHAM, D. The Brief Psychiatric Rating Scale. **Psychol Rep**, v. 10, p. 799-812, 1962.

OVERALL, J.E.; KLETT, C.J. **Applied multivariate analysis.** McGraw-Hill. New York, 1972.

PAKES, G.E. Haloperidol decanoate: dosage and administration. In **Haloperidol Decanoate and the Treatment of Chronic Schizophrenia**. Johnson (Ed.). New York: Adis Press, 1982, pp.103-105,

PALAO, D.J.; ARAUXO, A.; BRUNET, M.; BERNARDO, M.; HARO, J.M.; FERRER, J., GONZALEZ-MONCLUS, E. Haloperidol: therapeutic window in schizophrenia. **J Clin Psychopharmacol**, v. 14(5), p. 303-10, 1994.

PARK, S.; HOLZMAN, P.S. Schizophrenics show spatial working memory deficits. **Arch Gen Psychiatry**, v. 49(12), p. 975-82, 1992.

PERALTA, V.; CUESTA, M.J.; DE LEON, J. Positive and negative symptoms/syndromes in **schizophrenia: reliability and validity of different diagnostic systems**. **Psychol Med**, v. 25(1), p. 43-50, 1995.

PERLICK, D.; MATTIS, S.; STASTNY, P.; SILVERSTEIN, B. Negative symptoms are related to both frontal and nonfrontal neuropsychological measures in chronic schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 49(3), p. 245-6, 1992.

PERLICK, D.; STASTNY, P.; KATZ, I.; MAYER, M.; MATTIS, S. Memory deficits and anticholinergic levels in chronic schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 143(2), p. 230-2, 1986.

PETRIDES, M.; ALIVISATOS, B.; MEYER, E.; EVANS, A.C. Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 90, p. 878-882, 1993.

PEUSKENS, J. The risperidone study group. Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients: a multi-national, multicentre, double-blind, parallel-group study vs haloperidol. **Br J Psychiatry**, v. 166, p. 712-726, 1995.

POTKIN, S.G.; FLEMING, K.; JIN, Y.; GULASEKARAM, B. Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standard neuroleptics. **J Clin Psychopharmacol**, v. 21(5), p. 479-83, 2001.

POTKIN, S.G.; SHEN, Y. Does a therapeutic window for plasma haloperidol exist? Preliminary Chinese data. **Psychopharmacol Bull**, v. 21, p. 59-61, 1985.

PURDON, S.E.; JONES, B.D.; STIP, E.; LABELLE, A.; ADDINGTON, D.; DAVID, S.R.; BREIER, A.; TOLLEFSON, G.D. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian collaborative group for research in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 57(3), p. 249-58, 2000.

PURDON, S.E.; SNATERSE M. Selective serotonin reuptake inhibitor modulation of clozapine effects on cognition in schizophrenia. **Can J Psychiatry**, v. 43(1), p. 84-5, 1998.

REICH, T.; CRONINGER, R.C.; GUZE, S.B. The multifactorial model of disease transmission I: description of the model and its use in psychiatry. **Br J Psychiatry**, v. 127, p. 1-10, 1975.

KEMINGTON, G.J.; F.R.C.P.C. Dopaminergic and novel antipsychotic drugs in schizophrenia. **Contemporary Issues in the Treatment of Schizophrenia**. Washington, DC. American Psychiatric Press, Inc. 1995.

REVICKI, D.A.; GENDUSO, L.A.; HAMILTON, S.H.; GANOCZY, D.; BEASLEY, C.M.JR. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. **Qual Life Res**, v. 8(5), p. 417-26, 1999.

RIFKIN, A.; DODDI, S.; KARAJGI, B.; BORENSTEIN, M.; WACHSPRESS, M. Dosage of haloperidol for schizophrenia. **Arch Gen Psychiat**, v. 48(2), p. 166-70, 1991.

RITCHELL, W.A. Drug disposition in the elderly: gerontokinetics. **Methods Find Exp Clin Pharmacol**, v. 14, p. 555-572, 1992.

RIVERA-CALIMLIM, L.; CASTANEDA, L.; LASAGNA, L. Effects of mode of management on plasma chlorpromazine in psychiatric patients. **Clin Pharmacol Ther**, v. 14(6), p. 978-86, 1973.

RIVERA-CALIMLIM, L.; NASRALLAH, H.; STRAUSS, J.; LASAGNA, L. Clinical response and plasma levels: effect of dose, dosage schedules, and drug interactions on plasma chlorpromazine levels. **Am J Psychiatry**, v. 133(6), p. 646-52, 1976.

RODER-WANNER, U.U.; OLIVER, J.P.; PRIEBE, S. Does quality of life differ in schizophrenic women and men? An empirical study. **Int J Soc Psychiatry**, Summer v. 43(2), p. 129-43, 1997.

ROOSE, K.; GELDERS, Y.; HEYLEN, S. Risperidone (R64 766) in psychotic patients. A first clinical therapeutic exploration. **Acta Psychiatr Belg**, v. 88(3), p. 233-41, 1988.

ROXBOROUGH, H.; MUIR, W.J.; BLACKWOOD, D.H., WALKER, M.T.; BLACKBURN, I.M. Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives. **Psychol Med**, v. 23(2), p. 305-14, 1993.

ROZENTHAL, M.; CARVALHO, L.A.V.; LAKS, J.; ALMEIDA, A.F.C.; MACIEL, C.; ENGELHARDT, E. Neuropsicologia da esquizofrenia e redes neurais artificiais. **Ver Bras Psiquiatr** v. 34(4), p. 139-44, 1998.

ROZENTHAL, M.; LAGES, D.D.; ENGELHARDT, E.; MACULAN, N.; Desenvolvimento de aplicativo usando inteligência artificial para classificação de pacientes esquizofrênicos segundo perfis neuropsicológicos. **Arq Bras Psiquiatr Neurol Méd Legal** v. 6(7), p. 38-42, 2000.

RUSSO, J.; ROY-BYRNE, P., REEDER, D., ALEXANDER, M., DWYER-O'CONNOR, E., DAGADAKI, C., RIES, R., PATRICK, D. Longitudinal assessment of quality of life in acute psychiatric inpatients: reliability and validity. **Nerv Ment Dis**, v. 185(3), p. 166-75, 1997.

SANDERS, R.D.; LEHRER, D.S. Edema associated with addition of risperidone to valproate treatment. **J Clin Psychiatry**, v. 59(12), p. 689-90, 1998.

SANTOS, J.L.; CABRANES, J.A.; ALMOGUERA, I.; RAMOS, J.A.; VAZQUEZ, C.; ANGELES, F. Clinical implications of determination of plasma haloperidol levels. **Acta Psychiatr Scand**, v. 79(4), p. 348-54, 1989.

SCHOOLER, N.R.; LEVINE, J.; SEVERE, J.B., BRAUZER, B.; DIMASCIO, A.; KLERMAN, G.L.; TUASON, V.B. Prevention of relapse in schizophrenia. An evaluation of fluphenazine decanoate. **Arch Gen Psychiatry**, v. 37(1), p. 16-24, 1980.

SERVAN-SCHREIBER, D.; COHEN, J.D.; STEINGARD, S. Schizophrenic deficits in the schizophrenia. **Arch Gen Psychiat**, v. 53, p. 1105-1112, 1996.

SHENTON, M.E.; KIKINIS, R.; JOLESZ, F.A.; POLLAK, S.D.; LEMAY, M., WIBLE, C.G.; HOKAMA, H., MARTIN, J., METCALF, D.; COLEMAN, M. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. **N Engl J Med**, n. 27, v. 327(9),p. 604-12, 1992.

SHERR, J.D.; THAKER, G. Progression of abnormal involuntary movements during risperidone treatment. **Clin Psychiatry**, v. 59(9), p. 478-9, 1998.

SHIMAMURA, A.P. Memory and frontal lobe function, in the cognitive neurosciences. Edited by Gazzaniga, M.S. Cambridge, Mass, MIT press, p. 803-815, 1995.

SHIRAKAWA, Itiro. **O ajustamento social na esquizofrenia**. São Paulo: Editora Lemos, 1992. 160 p.

SILVERSTONE, T.; SMITH, G.; GOODALL, E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. **Br J Psychiatry**, v. 153, p. 214-7, 1988.

SIMPSON, G.M.; LINDENMAYER, J.P. Extrapyramidal symptoms in patients treated with risperidone. **J Clin Psychopharmacol**, v. 17(3), p. 194-201, 1997.

SKANTZE, K. Defining subjective quality of life goals in schizophrenia: **the quality of life self-assessment inventory, QLS-100, a New Approach to Successful Alliance and Service Development**. Gothenburg, Sweden: Department of Psychiatry, University of Gothenburg, 1993.

SMALL, J.G.; HIRSCH, S.R.; ARVANITIS, L.A.; MILLER, B.G., LINK, C.G. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. **Arch Gen Psychiatry**, v. 54(6), p. 549-57, 1997.

SMITH, R.C.; BAUMGARTNER, R.; MISRA, C.H. Haloperidol plasma levels and prolactin response as predictors of clinical improvement in schizophrenia: chemical v radioreceptor plasma level assays. **Arch Gen Psychiatry**, v. 41, p. 1044-1049, 1984.

SMITH, R.C.; CHUA, J.W.; LIPETSKER, B.; BHATTACHARYYA, A. Efficacy of risperidone in reducing positive and negative symptoms in

medication-refractory schizophrenia: an open prospective study. **J Clin Psychiatry**, v. 57(10), p. 460-6, 1996.

SNOECK, E.; VAN PEER, A.; SACK, M.; HORTON, M.; MANNENS, G.; WOESTENBORGH, R.; MEIBACH, R.; HEYKANTS, J. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. **Psychopharmacology**, v. 122(3), p. 223-9, 1995.

SNOW, W.G.; WEINSTOCK, J. Sex differences among non-brain-damaged adults on the Wechsler Adult Intelligence Scales: a review of the literature. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 12(6), p. 873-86, 1990.

SONG, F. Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. **J Psychopharmacol**, ;11(1):65-71, 1997.

SOUZA, V.B.; MUIR, W.J.; WALKER, M.T.; GLABUS, M.F.; ROXBOROUGH, H.M.; SHARP, C.W.; DUNAN, J.R.; BLACKWOOD, D.H. Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. **Biol Psychiatry**, v. 37(5), p. 300-10, 1995.

SPIPKER, B. **Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials**. Spilker, B. (Ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, 1-10.

SPINA, E.; AVENOSO, A.; FACCIOLA, G.; SALEMI, M.; SCORDO, M.G.; GIACOBELLO, T.; MADIA, A.G.; PERUCCA, E. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. **Ther Drug Monit**, v. 22(4), p. 481-5, 2001.

SPOHN, H.E.; STRAUSS, M.E. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. **J Abnorm Psychol**, v. 98(4), p. 367-80, 1989.

STEVENS, A.; STEVENS, I.; MAHAL, A. Haloperidol and lorazepam combined: clinical effects and drug plasma levels in the treatment of acute schizophrenic psychosis. **Pharmacopsychiatry**, v. 25, p. 273-7, 1992.

STEWART, R.B., KARAS, B., SPRINGER, P.K. Haloperidol excretion in human milk. **Am J Psychiatry**, v. 137(7), p. 849-50, 1980.

STIMMEL, G.L.; FALLOON, I.R. Chlorpromazine plasma levels, adverse effects, and tobacco smoking: case report. **J Clin Psychiatry**, v. 44(11), p. 420-2, 1983.

STIP, E.; LUSSIER, I. The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. **Can J Psychiatry**, v. 41(2), p. S35-40, 1996.

STRAUSS, J.S.; CARPENTER, W.T. JR. The prediction of outcome in schizophrenia: I characteristics of outcome. **Arch Genl Psychiat**, v. 27, p. 739-746, 1974.

STRAUSS, J.S.; CARPENTER, W.T. JR. The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. **Arch Gen Psychiat**, v. 27(6), 739-46, 1972.

SUMMERFELT, A.T.; ALPHS, L.D.; FUNDERBURK, F.R.; STRAUSS, M.E.; WAGMAN, A.M. Impaired Wisconsin Card Sort

performance in schizophrenia may reflect motivational deficits. **Arch Gen Psychiatry**, v. 48(3), p. 282-3, 1991.

TANDON, R.; JIBSON, M.D.; TAYLOR, S.F.; DEQUARDO, J.R. **Conceptual Models of the Relationship Between Positive and Negative Symptoms**. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc. 1995.

TAYLOR, M.; ABRAMS, R. Cognitive impairment in schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 141, p. 196-201, 1984.

TEMPIER, R.; PAWLIUK, N. Influence of novel and conventional antipsychotic medication on subjective quality of life. **J Psychiatry Neurosci**, v. 26(2), p. 131-6, 2001.

TEMPIER, R. Quality of life and schizophrenia: the impact of novel antipsychotic medications. **Can Psychiatr Assoc Bull**, 31;144-6, 1999.

TEMPIER, R.; SPRENG, S. Quality of life and cost-utility of risperidone: a Canadian study. **Quality of Life Newsletter**, v. 24, p. 17, 2000.

TOLLEFSON, G.D.; ANDERSEN, S.W. Should we consider mood disturbance in schizophrenia as an important determinant of quality of life? **J Clin Psychiatry**, v. 60(5), p. 23-9, d. 30, 1999.

TOLLEFSON, G.D.; BEASLEY, C.M. JR.; TRAN, P.V.; STREET, J.S.; KRUEGER, J.A.; TAMURA, R.N.; GRAFFEO, K.A.; THIEME, M.E. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. **Am J Psychiatry**, v. 154(4), p. 457-65, 1997.

TROWER, P.; BRYANT, B.M.; ARGYLE, M. **Social Skills and Mental Health**. Methuen, London, 1978.

TRUMBETTA, S.L.; MUESER, K.T. **Social Functioning and its Relationship to Cognitive Deficits over the Course of Schizophrenia**. Washington, DC. American Psychiatric Press, Inc, 2001.

TSUANG, M.T.; WOOLSON, R.F.; FLEMING, J.A. Long-term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. **Arch Gen Psychiat**, v. 36(12), p. 1295-301, 1979.

TUNE, L.E.; STRAUSS, M.E.; LEW, M.F.; BREITLINGER, E.; COYLE, J.T. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. **Am J Psychiatry**, v. 139(11), p. 1460-2, 1982.

ULRICH, S.; NEUHOF, S.; BRAUN, V.; MEYER, F.P. Reduced haloperidol does not interfere with the antipsychotic activity of haloperidol in the treatment of acute schizophrenia. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 14(4), p. 219-28, 1999.

ULRICH, S.; WURTHMANN, C.; BROSZ, M.; MEYER, F.P. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. **Clin Pharmacokinet**, v. 34(3), p. 227-63, 1998.

UMBRICHT, D.S.; POLLACK, S.; KANE, J.M. Clozapine and weight gain. **J Clin Psychiatry**, v. 55(B), p. 157-60, 1994.

VAN BEIJSTERVELDT, L.E.; GEERTS, R.J.; LEYSEN, J.E.; MEGENS, A.A.; VAN DEN EYNDE, H.M.; MEULDERMANS, W.E.; HEYKANTS, J.J. Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat. **Psychopharmacology**, v. 114(1), p. 53-62, 1994.

VAN DER VELDE, V. Oral bioavailability and dose-proportionality of 0.5, 1 and 2mg risperidone in healthy volunteers. **Janssen Clinical Research Report R 64 766/4**, 1987.

VAN PUTTEN, T.; MARDER, S.R.; MAY, P.R.; POLAND, R.E.; O'BRIEN, R.P. Plasma levels of haloperidol and clinical response. **Psychopharmacol Bull**, v. 21(1), p. 69-72, 1985.

VAN PUTTEN, T.; MARDER, S.R.; MINTZ, J.; POLAND, R.E. Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. **Psychopharmacol Bull**, v. 24(1), p. 172-5, 1988.

VAN PUTTEN, T.; MARDER, S.R.; MINTZ, J.; POLAND, R.E. Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. **Am J Psychiatry**, v. 149(4), p. 500-5, 1992.

VERDOUX, H.; MAGNIN, E.; BOURGEOIS, M. Neuroleptic effects on neuropsychological test performance in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 14(2), p. 133-9, 1995.

VESTAL, R.E. Aging and determinants of hepatic drug clearance. **Hepatology**, v. 9(2), p. 331-4, 1989.

VOLAVKA, J.; COOPER, T.B. Review of haloperidol blood level and clinical response: looking through the window. **J Clin Psychopharmacol**, v. 7(1), p. 25-30, 1987.

VORUGANTI, L.; CORTESE, L.; OYEWUMI, L.; CERNOVSKY, Z.; ZIRUL, S.; AWAD, A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. **Schizophr Res**, v. 43(2-3), p. 135-45, 2000.

VORUGANTI, L.; HESLEGRAVE, R.; AWAD, A.G.; SEEMAN, M.V. Quality of life measurement in schizophrenia: reconciling the quest for subjectivity with the question of reliability. **Psychol Med**, v. 28(1), p. 165-72, 1998.

VORUGANTI, L.N.; HESLEGRAVE, R.J.; AWAD, A.G. Quality of life measurement during antipsychotic drug therapy of schizophrenia. **J Psychiatry Neurosci**, v. 22(4), p. 267-74, 1997.

WALDO, M.C.; CAREY, G.; MYLES-WORSLEY, M.; CAWTHRA, E.; ADLER, L.E.; NAGAMOTO, H.T.; WENDER, P.; BYERLEY, W.; PLAETKE, R.; FREEDMAN, R. Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. **Psychiatry Res**, v. 39(3), p. 257-68, 1991.

WALDO, M.C.; CAWTHRA, E.; ADLER, L.E.; DUBESTER, S.; STAUNTON, M.; NAGAMOTO, H.; BAKER, N.; MADISON, A.; SIMON, J.; SCHERZINGER, A. Auditory sensory gating, hippocampal volume, and

catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. **Schizophr Res**, v. 12(2), p. 93-106, 1994.

WALLACE, C.J.; NELSON, C.J.; LIBERMAN, R.P.; AITCHISON, R.A.; LUKOFF, D.; ELDER, J.P.; FERRIS, C. A review and critique of social skills training with schizophrenic patients. **Schizophr Bull**, v. 6(1), p. 42-63, 1980.

WALSH, D. Mental illness in Dublin – First admissions. **Brit J Psychiat**, v. 115, p. 449-56, 1969.

WECHSLER, D. **WAIS-R Manual**. Psychological Corporation, New York, 1981.

WECHSLER, D. **Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised**. San Antonio: Psychological Corporation, 1987.

WECHSLER, D.: **Wechsler Memory Scale-Revised**. San Antonio, Psychological Corporation, 1987.

WEINBERG, H. The contingent negative variation: its relation to feedback and expectant attention. **Neuropsychologia**, v. 10(3), p. 299-306, 1972.

WEINBERGER, D.R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 44(7), p. 660-9, 1987.

WEINBERGER, D.R.; BERMAN, K.F.; ZEC, R.F. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. **Arch Gen Psychiatry**, v. 43(2), p. 114-24, 1986.

WEISSMAN, M.M. The assessment of social adjustment. A review of techniques. **Arch Gen Psychiatry**, v. 32(3), p. 357-65, 1975.

WETZEL, L.; MURPHY, S.G. Validity of the use of a discontinue rule and evaluation of the hooper visual organization test. **Neuropsychology**, v. 5: p. 119-122, 1991.

WIRSHING, D.A.; WIRSHING, W.C.; KYSAR, L.; BERISFORD, M.A.; GOLDSTEIN, D.; PASHDAG, J.; MINTZ, J.; MARDER, S.R. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. **J Clin Psychiatry**, v. 60(6), p. 358-63, 1999.

WIRSHING, D.A.; PIERRE, J.M.; EYELER, J.; WEINBACH, J.; WIRSHING, W.C. Risperidone-associated new-onset diabetes. **Biol Psychiatry**, n. 15, v. 50(2), p. 148-9, 2001.

WIRSHING, W.C.; M.S.; PUTTEN, T.V.; AMES, D. Acute treatment of schizophrenia. In **Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress** K,D. Bloom F (Ed).. New York: Raven Press, 1995, v. 106, p. 1259-1266.

WODE-HELGODT, B.; BORG, S.; FYRO, B.; SEDVALL, G. Clinical effects and drug concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in psychotic patients treated with fixed doses of chlorpromazine. **Acta Psychiatr Scand**, v.58(2), p. 149-73, 1978.

WOOLLEY, D.W.; SHAW, E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. **Proc Natl Acad Sci**, v. 40, p. 228-231, 1954.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic**. Geneva, WHO/NUT/NCD/98.1, 1998.

WYKES, T.; STURT, T.E. The measurement of social behaviour in psychiatric patients: an assessment of the reliability and validity of the SBS schedule. **Br J Psychiatry**, v. 148, p. 1-11, 1986.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders**. Geneva: World Health Organization, 1992.

WYKES, T.; STURT, E.; KATZ, R. The prediction of rehabilitative success after three years. The use of social, symptom and cognitive variables. **Br J Psychiatry**, v. 157, p. 865-70, 1990.

YOSHIMURA, R.; NAKAMURA, J.; UEDA, N.; TERAOKA, T. Effect of risperidone on plasma free 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (pMHPG) levels in schizophrenic patients: relationship among plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone, pMHPG levels, and clinical improvement. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 15(3), p. 175-80, 2000.

YOSHIMURA, R.; UEDA, N.; NAKAMURA, J. Possible relationship between combined plasma concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone and extrapyramidal symptoms. Preliminary study. **Neuropsychobiology**, v. 44(3), p. 129-33, 2001.

ZEVIN, S.; BENOWITZ, N.L. Drug interactions with tobacco smoking. An update. **Clin Pharmacokinet**, v. 36(6), p. 425-38, 1999.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY
SERIALS ACQUISITION DEPARTMENT

ANEXOS

9.1- Anexo 1- Diagnóstico de esquizofrenia pelo DSM-IV

A. Sintomas característicos: dois (ou) mais dos seguintes, cada qual presente por uma porção significativa de tempo, durante o período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso):

- (1) delírios
- (2) alucinações
- (3) discurso desorganizado (por ex., freqüente descarrilamento ou incoerência)
- (4) comportamento amplamente desorganizado ou catatônico
- (5) sintomas negativos, isto é, embotamento afetivo, alogia ou avolição

Nota: apenas um sintoma do critério A é necessário se os delírios são bizarros ou as alucinações consistem de vozes que comentam o comportamento ou os pensamentos da pessoa, ou duas ou mais vozes conversando entre si.

B. Disfunção social/ocupacional: por uma porção significativa do tempo, desde o início da perturbação, uma ou mais áreas importantes do funcionamento, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais, estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou adolescência, fracasso em atingir o nível esperado de aquisição interpessoal, acadêmica ou ocupacional).

C. Duração: sinais contínuos da perturbação persistem por pelo menos seis meses. Esse período deve incluir pelo menos um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que satisfazem o critério A (isto

é, sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais de perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas relacionados no critério A, presentes de uma forma acentuada (por ex., crenças estranhas, experiências perceptuais incomuns).

D. Exclusão de transtorno esquizoafetivo e transtorno do humor: o transtorno esquizoafetivo e o transtorno do humor com aspectos psicóticos foram descartados, porque (1) nenhum episódio depressivo maior, maníaco ou misto ocorreu concomitantemente aos sintomas da fase ativa; ou (2) se os episódios do humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve relativamente à duração dos períodos ativo e residual.

E. Exclusão de substância/condição médica geral: a perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., uma droga de abuso, um medicamento) ou a uma condição médica geral.

F. Relação com um transtorno invasivo do desenvolvimento; se existir uma história de transtorno autista ou um outro transtorno invasivo do desenvolvimento, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é feito apenas se delírios ou alucinações proeminentes também estão presentes por pelo menos um mês (ou menos se tratados com sucesso).

9.2- Anexo 2- Diagnóstico de esquizofrenia (F-20) pela CID-10

Para diagnóstico de esquizofrenia, deve-se ter pelo menos um mês um sintoma claro ou dois, se são menos claros, de (a) a (d) ou sintomas de pelo menos dois dos grupos (e) a (h). Essa duração mínima de um mês não se aplica à fase prodrômica não-psicótica, cujos sintomas estão no critério (i).

(b) Eco, inserção, roubo ou irradiação do pensamento.

(c) Delírios de controle, influência ou passividade claramente referindo-se ao corpo ou movimento dos membros ou pensamentos específicos, ações ou sensações, percepção delirante.

(d) Vozes alucinatórias comentando o comportamento do paciente ou discutindo entre elas sobre o paciente ou discutindo outros tipos de vozes alucinatórias vindas de alguma parte do corpo.

(e) Delírios de outros tipos que são culturalmente inapropriados ou totalmente impossíveis, tais como identidade política ou religiosa ou poderes ou capacidades sobre-humanos.

(f) Alucinações persistentes de qualquer modalidade, quando acompanhadas de delírios superficiais ou parciais, sem claro conteúdo afetivo, ou por idéias sobrevaloradas persistentes ou quando ocorrem todos os dias durante se,anãs ou meses continuamente.

(g) Intercepções ou interpolações no curso do pensamento resultando em discurso incoerente, irrelevante ou neologismos.

(h) Comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada ou flexibilidade cérea, negativismo, mutismo e estupor.

(i) Sintomas negativos, tais como apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais, usualmente

resultando em retraimento social e diminuição do desempenho social: deve ficar claro que esses sintomas não são decorrentes de medicação neuroléptica.

(j) Uma alteração significativa e consistente na qualidade global de alguns aspectos do comportamento pessoal, manifestada por perda de interesse, falta de objetivos, inatividade, uma atitude ensimesmada e retraimento social.

9.3- Anexo 3- Escala para Avaliação do Comportamento Social

Editada por T. Wykes e E. Sturt (para administração de membros da equipe interdisciplinar)

Em todos os casos, registre o comportamento típico durante o mês passado - continue recordando o informante sobre este espaço de tempo.

Para os itens de 1 a 25, faça uma descrição dos comportamentos registrados na folha de avaliação e registre a tentativa do membro da equipe para modificar o comportamento, como:

Nenhuma tentativa para modificar o comportamento.....0

Tentativas para modificar.....1

Nota: O grau de severidade do comportamento e a frequência com que este ocorre devem ser levados em consideração na avaliação. Quando houver dúvida, a frequência deverá ter um peso maior que o grau.

Escreva na folha de avaliação: o ambiente, a data e o informante.

Não escreva o nome do paciente nem o endereço.

Deixe as tentativas do membro da equipe para modificar o comportamento para o final, tenha cautela para não induzir respostas e evite comentários irônicos. Avalie somente aquelas que parecem ser uma conduta consistente da para o paciente.

(1) Comunicação: tomando a iniciativa

O paciente “x” inicia conversas? Ele se aproxima de um membro da equipe para fazer perguntas ou iniciar uma conversa? Se o paciente se aproxima, ele mantém a conversa depois dos comentários iniciais?

0. Boa quantidade de contatos espontâneos. É capaz de iniciar uma conversa e mantê-la espontaneamente. Se alguém inicia uma conversa, o paciente responde adequadamente, e frequentemente mantém a conversa (i.e. com respostas passivas e ativas).

1. É capaz de algumas vezes iniciar ou manter uma conversa, porém com pouca frequência ou com assuntos de abrangência muito limitada. Se outra pessoa inicia contato, “x” usualmente responde de forma adequada, mas por pouco tempo, cessando as respostas.

2. Ocasionalmente fala com espontaneidade, mas isto é incomum e limitado a cumprimentos, contatos breves, etc. Frequentemente ignora a tentativa de contato feita por outras pessoas, ou se retira.

3. Normalmente responde de forma negativa a tentativas para iniciar conversas (ex. afasta-se ou retira-se do recinto). O contato espontâneo iniciado por “x” é não-verbal (ex. sorrisos, gestos ou contato agressivo).

4. “x” não diz absolutamente nada. Ele não responde quando é cumprimentado ou abordado. Ele inicia uma quantidade extremamente pequena de contatos verbais ou não verbais.

(2) Conversação: incoerência

Qual o grau de incapacitação do paciente para engajar-se em conversas com outras pessoas, decorrente da incoerência de seu discurso?

(OBS.: esta escala não avalia o grau de articulação nem a inteligência do paciente. A incoerência da fala aqui avaliada é associada a doença psicóticas incoerentes, etc - ex. fugas das idéias, respostas.) (Dê exemplo de discurso incoerente).

0. Nenhuma incoerência na fala.

1. Alguma incoerência ocasional na fala (ex. uma ou duas vezes ao mês)

2. Incoerência da fala ocorre mais freqüentemente (ex. uma vez por semana). O conteúdo da fala é, na maioria das vezes, coerente.

3. Incoerência freqüente de fala (ex. mais de uma vez por semana).

4. Conversação de “x” sempre ou quase sempre é caracterizada por incoerência de fala. É muito difícil entender qualquer coisa que ele diz.

(3) Conversação: esquisitices/impropriedades

O quanto o paciente mostra preocupação com assuntos bizarros e excêntricos em sua conversa, a qual a maioria das pessoas (não só os especialistas) consideraria extremamente estranhos. Dê exemplos.

0. O comportamento acima descrito não ocorre.

1. O comportamento descrito ocorre ocasionalmente (ex. uma ou duas vezes ao mês).

2. O comportamento descrito ocorre com maior frequência (ex. uma vez por semana), mas a maior parte da conversa não contém nenhum dos exemplos acima citados.

3. O comportamento descrito ocorre com muita frequência (ex. diariamente).

4. Toda a conversa de “x” é como o comportamento descrito acima.

OBS.: *Interação Social*

As três avaliações seguintes, são concernentes a três aspectos diferentes da habilidade do paciente para relacionar-se com os outros. Estas avaliações dão idéia do grau de esforço que as pessoas precisam fazer para se relacionarem com ele, ou das dificuldades sociais para interagir com ele. Assim, as avaliações nestas três perguntas indicam o quanto o paciente está limitado por suas deficiências que restringem seus relacionamentos somente a familiares mais próximos ou os profissionais que o assistem.

(4) Interação social: habilidade para fazer contatos sociais de uma maneira apropriada

Se “x” estivesse parado num ponto de ônibus e alguém lhe perguntasse quando o próximo ônibus viria, “x” poderia responder adequadamente? Ele se portaria de uma maneira estranha?

0. “x” comporta-se adequadamente em sua maneira de fazer contatos sociais com outras pessoas. Ou “x” não está interessado em estabelecer contatos sociais com outros.

1. “x” estabelece contatos sociais de forma apropriada até certo ponto, mas é incapaz de distinguir que é e o que não é socialmente aceitável (ex. comportou-se inapropriadamente em uma ou duas ocasiões no último mês).

2. “x” pode abordar os outros de uma maneira socialmente adequada por algum tempo, mas com frequência apresenta lapsos de comportamento inapropriado (ex. uma vez por semana).

3. A maioria das tentativas de “x” para estabelecer contato com os outros é de natureza inapropriada (ex. mais de uma vez por semana, mas o comportamento não é tão extremo quanto o do subitem 4).

4. “x” está bastante inapto para comportar-se adequadamente, gerando situações embaraçosas decorrentes de seu comportamento. Ele nunca se aproxima dos outros de um modo apropriado.

(5) Interação social: frequência de contatos sociais de natureza hostil

Esta avaliação se preocupa com os tipos de contatos que o paciente faz com outras pessoas. A ênfase nesta avaliação está na hostilidade verbal ou física. Só registre a hostilidade se é imprópria ou mais extrema que a situação exige. A hostilidade verbal inclui palavrões, etc., mas não inclui apatia ou deficiências para responder a uma aproximação social. Só registre hostilidade física se o paciente teve contato físico com outra pessoa, o qual foi de natureza hostil.

0. Os contatos são quase todos de natureza amigável.

1. Os contatos são, em sua maioria, amigáveis. Ocasionalmente, os contatos são inapropriadamente hostis (ex. um ou dois incidentes no último mês).

ou mais que isto, porém de menor natureza).

2. Incidentes mais freqüentes de contatos hostis, ou um sério incidente envolvendo um comportamento ameaçador no mês passado, mas a maioria dos contatos foi amigável.

3. A maioria dos contatos é verbalmente hostil (ex. palavrões, acusações, etc. mais de uma vez por semana).

4. Os contatos são, com freqüência, verbalmente hostis, ou “x”, no último mês, tem sido fisicamente hostil a qualquer momento.

(6) Interação social: comportamento para chamar a atenção

O paciente tenta monopolizar a atenção das pessoas? Ele fica ressentido se membros da equipe, parentes, etc. dão atenção a outros?

0. “x” não chama a atenção de maneira inapropriada.

1. “x” às vezes busca monopolizar atenção, mas não se mostra chateado se é dada atenção a outros (ex. aconteceu algum incidente uma vez no mês passado, quando “x” tentou monopolizar a atenção de outros).

2. “x” às vezes tenta monopolizar atenção de outros, e também tende a ficar chateado e ressentido se a atenção é dada a outros.

3. “x” constantemente busca a atenção de outros (ex. mais de uma vez na semana).

4. “x” constantemente está exigindo a atenção dos outros (de um parente em particular, ou de um membro da equipe de saúde ou outras pessoas em

geral). “X” também freqüentemente torna-se irritado ou ressentido, se é dada atenção aos outros.

(7) Comportamento e idéias de auto-agressão e de suicídio

As avaliações neste item devem ser feitas de forma conservadora e compatível com a realidade. O registro dos subítemos 3 e 4 só deverão ser feito se o informante estiver seguro de que as tentativas de auto-agressão por parte do paciente eram de natureza e intenção suicida.

0. “x” não falou em suicídio ou fez qualquer tentativa.

1. “x” fez alusão indireta ao suicídio, no mês passado.

2. “x” falou claramente em suicídio no mês passado.

3. “x” fez algum tipo de gesto suicida no mês passado (ex. escoriou os pulsos); ou falou em suicídio várias vezes no mês passado.

4. “x” apresentou uma tentativa séria de suicídio ou automutilação grave no mês passado.

(7) Episódios de crises de pânico e fobias

Esta avaliação diz respeito a quanto o paciente está comprometido pela ansiedade, relacionada a situações particulares (ex. estar com pessoas, viajar, sair de casa), ou sintomas de ansiedade generalizada e tensão. A preocupação com problemas de saúde só deve ser incluída na ausência de um quadro clínico que as justifique .

0. “x” está sem ansiedade o suficiente para capacitá-lo de participar de

qualquer atividade, mesmo social que ele deseje. Tem uma ansiedade mínima, que o capacita a participar de qualquer atividade social que ele deseje.

1. “x” é incomodado por ansiedade ocasional. Ou a ansiedade de “x” não é extremamente incapacitante, porque é limitada a pequenas áreas. Ou o nível de ansiedade é baixo o suficiente para “x” conter-se e conviver com ela.

2. “x” está tenso e ansioso na maior parte do tempo, impedindo-o de ter um nível funcional em certas áreas básicas da vida. Apesar disso, “x” pode, em geral, conviver com sua ansiedade.

3. “x” sofre ansiedade a maior parte do tempo. Ou “x” tem ataques de ansiedade com muita frequência (ex. duas vezes por semana). Há algumas áreas onde “x” pode manter um nível funcional sem que a mesma o incapacite.

4. “x” está extremamente tenso e ansioso praticamente todo o tempo. Sua ansiedade o impede de fazer qualquer coisa, ou quase tudo, e o aborrece constantemente.

(9) Hiperatividade e agitação

A hiperatividade deve ser registrada se um, ou mais, dos seguintes aspectos estão presentes: o paciente encontra-se – sem propósito – andando de um lado para o outro, entrando e saindo de ambientes, com movimentos desnecessários freqüentes, agitação generalizada, inquietação. Se o paciente movimenta-se sem propósito de um lado para outro ou, mais de um, dos outros comportamentos está presente, então registre como hiperatividade intensa.

0. Nenhum sinal de hiperatividade ou agitação.

1. Períodos ocasionais de agitação ou hiperatividade (ex. uma ou duas vezes no mês passado).
2. A hiperatividade ocorre com frequência (ex. semanalmente).
3. "x" apresenta hiperatividade freqüentemente intensa (ex. diariamente, ou toda noite).
4. "x" apresenta hiperatividade marcante por períodos prolongados, com regularidade (ex. principalmente no período noturno a maioria das noites passa andando prá lá e prá cá.)

(10) Rindo e falando sozinho

Só registre aqui se for óbvio para o informante que o paciente não está rindo socialmente, isto é, se há evidências de risos, quando só é murmúrio incompreensível, é o suficiente para se registrar.

0. Não fala nem ri só.
1. Episódios ocasionais de risos ou murmúrios a sós (ex. uma ou duas vezes no mês passado). Pode controlar seu comportamento se for lembrado.
2. Episódios mais freqüentes de risos ou murmúrios sozinhos (ex. três vezes no mês passado). "X" tem alguma dificuldade em controlar seu comportamento quando lembrado.
3. Os risos ou falas a sós acontecem freqüentemente (ex. se semanalmente).
4. Ri ou fala sozinho com muita freqüência (ex. diariamente). Ou, não

diariamente, mas os episódios duram muito tempo.

(11) Atos decorrentes de idéias bizarras

Esta avaliação refere-se às ações do paciente decorrentes de seus delírios, como por exemplo: (a) indo para a cena de alguma grande catástrofe porque acha que sua presença é necessária; (b) “x” presume que tem muito dinheiro e tenta ou gasta em artigos caros.

0. O comportamento citado não ocorre
1. O comportamento citado ocorreu uma vez no mês passado.
2. O comportamento ocorreu mais de uma vez no mês passado.

(12) Postura e maneirismos

(Dê exemplos)

Esta avaliação aplica-se a movimentos estranhos, estilizados, ou posturas incômodas ou inapropriadas.

0. Não apresenta posturas ou maneirismos inadequados.
1. Apresenta, ocasionalmente, algumas posturas e/ou maneirismo estranhos e/ou incômodos, (ex. uma ou duas vezes no mês passado).
2. O comportamento acima citado apresenta-se com uma maior freqüência (ex. uma vez na semana).
3. O comportamento apresenta-se freqüentemente (ex. mais de uma vez por semana).

4. O comportamento está presente muito freqüentemente (ex. “x” adota posturas estranhas ou maneirismos a maior parte do tempo e todo dia).

(13) Hábitos ou maneiras socialmente inaceitáveis

Esta avaliação concerne-se a hábitos inaceitáveis, como por exemplo, coçar os genitais, flatular alto, pôr o dedo no nariz, etc. Pergunte, particularmente, sobre problemas na hora das refeições, como modos grosseiros e deselegantes à mesa.

0. Tem boas maneiras e seu comportamento é socialmente aceitável.

1. O comportamento não é notoriamente inaceitável, mas “x” tem qualidades positivas em suas maneiras.

2. O comportamento inaceitável é ocasional (ex. hábitos pouco atrativos, mau humor, rudeza). Porém, na maior parte do tempo, “x” tem comportamento aceitável.

3. Episódios freqüentes de comportamento inaceitável, como em 2 (ex. uma vez por semana).

4. Comportamento notoriamente inaceitável, na maioria das vezes.

(14) Comportamento destrutivo

No item abaixo, registre somente o comportamento que resulte em destruição de propriedade. Se um incidente inclui algum comportamento ameaçador para outros, como também destruição de propriedade, então registre somente o item 5.

0. “x” tem tolerância razoável à provocação, seus sentimentos e atos agressivos estão sob controle, de maneira socialmente apropriada.

1. Ameaça destruir propriedades ocasionalmente, mas não age de fato.

2. Frequentemente ameaça destruir propriedades.

3. Danificou propriedades com raiva durante o mês passado, como por exemplo, janelas quebradas, roupas rasgadas.

(15) Depressão

Esta avaliação é concernente a períodos em que o paciente permaneceu absorto, indiferente, isolado, parecendo miserável (a cabeça entre as mãos), fazendo observações como: “eu gostaria de nunca ter nascido” ou “viver não tem importância”, etc. Somente o comportamento suicida não é uma indicação de depressão, outros sinais necessitam estar presentes para serem registrados aqui.

0. Tal comportamento não ocorre.

1. Tal comportamento ocorre ocasionalmente (ex. um ou dois breves incidentes no mês passado).

2. Tal comportamento ocorre com bastante frequência ou por períodos muito longos (ex. uma vez por semana)

3. Tal comportamento ocorre frequentemente (ex. diariamente).

(16) Comportamento sexual inapropriado

Esta avaliação refere-se à atividade sexual voltada para outra pessoa. Não inclua auto-estimulação, onde o paciente poderá estar desprovido de constrangimento social, como por exemplo, se masturbando num lugar público, mas sem se dirigir para qualquer pessoa em particular. Se não está claro que o comportamento constitui-se de uma tentativa sexual, então registre no item 13, como um hábito socialmente inaceitável. Inclua discussões de natureza sexual somente quando estas têm como objetivo provocar os outros. Se não são provocativas, então registre no item 3, referente a conversas estranhas ou inapropriadas.

0. Ausência de conversa ou comportamento sexual inapropriados.

1. “x” é um tanto preocupado com questões sexuais (ex. falou uma ou duas vezes sobre sexo num contexto inapropriado, no mês passado).

2. “x” exhibe um comportamento sexual inapropriado com mais frequência (ex. faz tentativas sexuais que não são bem-vindas).

3. “x” exhibe um comportamento sexual inapropriado, de forma marcante, com bastante frequência (ex. exhibe-se, realiza tentativas sexuais que não são bem-vindas, de uma maneira embaraçosa).

4. “x” exhibe um comportamento como no subitem 3, freqüentemente (ex. semanalmente). O comportamento de “x” é suficientemente marcante e freqüente para causar problemas em seu domicílio ou comunidade.

(17) Aparência pessoal e higiene

Fazendo esta avaliação, considere asseio, cabelos, troca de roupa íntima, incontinência. Também considere aparência estranha. Leve em conta a quantidade de supervisão que o paciente recebe. Por exemplo, se está numa pensão protegida; considere como o paciente cuidaria de si mesmo se não fosse supervisionado. (Não considere vestimenta exótica na sua forma de vestir-se).

0. Capaz de cuidar da aparência e do asseio adequadamente.

1. Normalmente sua aparência é satisfatória, mas ocasionalmente, precisa ser lembrado disso, ou se interessa por certos aspectos da aparência e negligenciam outros.

2. Precisa ser lembrado sobre sua aparência muito freqüentemente (ex. três vezes no mês passado). Ou cuida da aparência, mas de forma inapropriada, de maneira que sua aparência é estranha ou bizarra.

3. É considerado auto-negligente e descuidado na maioria das vezes. Necessita com freqüência ser lembrado (ex. mais de uma vez por semana) e de alguma supervisão.

4. Acentuada auto-negligência e auto-descuido. Sem cuidado espontâneo com suas vestimentas (ex. roupa íntima limpa), lavagem dos cabelos, higiene. Precisa de supervisão em todos os aspectos. Cheiraria mal se não fosse supervisionado. Apresentaria incontinência se não fosse lembrado.

(18) Lentificação

Este item se preocupa com a lentidão anormal, por exemplo, se o paciente

sentado e permanece parado anormalmente, caminha lentamente de maneira anormal ou é lentificado quando executa movimentos. Considerar a idade e condição física.

0. Ausência de lentificação.

1. Moderadamente lento em certas ocasiões, mas na maior parte do tempo não se apresenta lento.

2. Moderadamente lento a maior parte do tempo, mesmo quando estimulado.

3. Moderadamente lento a maior parte do tempo, apresentando períodos de lentidão extrema como no subitem 4.

4. Extremamente lento. Ele se sentará ou deitará, não fazendo nada se não for estimulado, e é sempre muito lento para se mover.

(19) Hipoatividade

Esta avaliação refere-se somente à hipoatividade. Tenha em mente que o paciente pode estar lento (item 18) e hipoativo, ou apenas hipoativo. A hipoatividade aqui, é definida como ausência de atividade espontânea. Se o paciente não for estimulado, sentará sem fazer nada (hipoatividade moderada). Quando não é possível estimulá-lo a levar a cabo uma tarefa, então registre como hipoatividade extrema.

0. Ausência de hipoatividade anormal.

1. Hipoatividade moderada ocasionalmente, mas na maioria do tempo mantém-se ativo.

2. Hipoatividade moderada na maioria do tempo, até mesmo quando

estimulado.

3. Hipoatividade moderada na maioria do tempo, com períodos de extrema hipoatividade como no subítem 4.

4. Extremamente hipoativo. Se senta ou deita e não faz nada se não for estimulado, e é sempre muito lento para mover-se.

(20) Concentração

Observações: o paciente encontra dificuldade em se concentrar numa tarefa mesmo quando ele realmente quer fazê-la? Ao assistir um programa de TV, ao ler um livro? O paciente é distraído? Consegue fixar sua mente em algo e fazê-lo, ou acha impossível se concentrar por um período necessário para realizar o que deseja?

0. Ausência de problemas de concentração.
1. “x” apresenta períodos de incapacidade para se concentrar.
2. “x” só é capaz de se concentrar durante alguns minutos a cada vez.

(21) Comportamentos não especificados em outros itens, que impedem a melhora***

Não especifique previamente qualquer outro comportamento ou atitude não mencionada anteriormente, que pareça impedir o progresso do paciente (ex. fumo, comer em excesso, anorexia, roubo, obsessões, distúrbios no padrão do sono). Seja conservador ao avaliar. Não avalie aqui comportamentos que deveriam ser avaliados em outros itens.

0. Ausência de tais comportamentos (além dos que foram avaliados nos

outros itens).

1. Os comportamentos não ocorreram no mês passado, mas o informante teme que eles tivessem ocorrido.
2. Os comportamentos ocorreram poucas vezes durante o mês passado.
3. Os comportamentos ocorreram com uma certa frequência. (rever nos outros)
4. Os comportamentos foram muito freqüentes.

(22) Tipo de ocupação semanal

0. Trabalho independente (autônomo).
1. Trabalho supervisionado, protegido.
2. Realiza algum trabalho em alguma instituição (centro comunitário ou social), com bom padrão de trabalho e pontualidade. Recebe alguma forma de remuneração.
3. Realiza um trabalho como no subitem 2, mas com padrão e pontualidade pobres.
4. Terapia Ocupacional.
5. Nenhuma ocupação diária.

(23) Atividades de lazer

Registre o quanto o paciente é capaz de ocupar o seu tempo livre,

interessa-se ativamente pelo lazer e sai da casa ou dos locais de moradia (hospital-dia, pensão protegida, etc.) para busca-lo.

0. “x” tem um interesse, ou interesses, em ocupar seu tempo livre, o qual procura sem o incentivo de outras pessoas.

1. “x” mostra um pouco de interesse ativo em algumas coisas, mas oscila consideravelmente, ou seus interesses são de natureza bizarra.

2. “x” prefere interessar-se por lazer "passivo" (ex. assistir TV), que o ocupa somente até um certo limite.

3. “x” pode responder instantaneamente se alguém trabalhar para engajá-lo na busca de interesse por lazer, mas não mantém esse interesse se for deixado que ele próprio tome iniciativa.

4. “x” não tem nenhum interesse em qualquer coisa. Mesmo que um parente ou profissional tenta engajá-lo em atividades interessantes de lazer, ele rejeita.

(24) Restrições de atividade

Há algumas restrições feitas por cuidadores ou parentes às atividades do paciente? (ex. com relação a dinheiro, saídas, alimentação, cigarros, etc.). Especifique na folha de registro.

(25) Objetivos irreais

Este item refere-se às expectativas do paciente com relação a sua habilidade para efetuar mudanças em sua própria vida. Enfoque sua visão no que ele pode objetivar realisticamente para ser alcançado num futuro próximo

(por exemplo: 3 meses). A área em questão poderia incluir trabalho, atividades domésticas, relacionamentos pessoais, habilidade para superar dificuldades, cuidado com crianças, etc. (o que é relevante para o indivíduo).

Sugestões propostas: nos últimos meses, o quanto “x” tem sido realista sobre o que ele pode alcançar num futuro próximo? Ele espera muito ou muito pouco de suas realizações? Acerca de empregos, vida doméstica? Supervaloriza suas deficiências ou limitações?

0. Os objetivos de “x” são realistas.

1. “x” é indiferente a qualquer objetivo.

2. “x” não é realista em seus objetivos e metas. Ele supervaloriza suas habilidades.

3. “x” não é realista em seus objetivos e metas. Ele subestima suas habilidades.

(26) Razão para estar neste local

(Especifique na folha de registro, incluindo o local).

(27) O problema mais difícil

Dentre todos os problemas mencionados, qual você acha o mais difícil de lidar?

Registre de 1 a 25 (número de itens desta escala)

(28) Deficiências físicas

Registre: 0 para nenhuma deficiência.

1 para presença de deficiências físicas (especifique)

(29) Outras deficiências (não psiquiátricas)

O paciente tem outra deficiência, que não está associada diretamente com a doença psiquiátrica, mas que impede seu progresso? (ex. analfabetismo)

Registre: 0 para nenhuma deficiência

1 para a presença de deficiências (especifique)

(30) Trabalho: qualidade e atitudes

Veja a folha de registro.

Obtenha esta informação de outra pessoa, por exemplo, membro da unidade de reabilitação se for mais apropriado.

9.4- Anexo 4 – Folha de Resposta da Escala para Avaliação do Comportamento Social

ESCALA PARA AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO SOCIAL

IDENTIFICAÇÃO: _____ CÓDIGO; _____

DATA: _____ LOCAL _____

INFORMANTE: _____

ENTREVISTADOR: _____

1-) **Comunicação:** tomando iniciativa 0 1 2 3 4

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

2-) **Conversa**ção: incoerencia 0 1 2 3 4

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

3-) **Conversa**ção: esquisita e inapropriada 0 1 2 3 4

Comentários _____



Tentativas de modificação 0 1

4-) **Interação Social:** 0 1 2 3 4

capacidade para contatos sociais apropriados

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

5-) **Interação Social:** 0 1 2 3 4

proporção de contatos sociais de natureza hostil

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

6-) **Interação Social:** 0 1 2 3 4

comportamento para chamar atenção

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

7-) **Idéias e Comportamento Auto-agressão,**

Suicídio 0 1 2 3 4

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

8-) **Crises de Pânico e Fobias** 0 1 2 3 4

Comentários _____

	Tentativas de modificação	0	1			
9-)	Hiperatividade e Agitação	0	1	2	3	4
	Comentários	_____				

	Tentativas de modificação	0	1			
10-)	Rir e Falar sozinho	0	1	2	3	4
	Comentários	_____				

	Tentativas de modificação	0	1			
11-)	Atos Baseados em idéias bizarras	0	1	2		
	Comentários	_____				

	Tentativas de modificação	0	1			
12-)	Postura e maneirismos	0	1	2	3	4
	Comentários	_____				

	Tentativas de modificação	0	1			
13-)	Hábitos e					
	Maneiras Socialmente Inaceitáveis	0	1	2	3	4
	Comentários	_____				

	Tentativas de modificação	0	1			
--	---------------------------	---	---	--	--	--

14-) **Comportamento Destrutivo** 0 1 2 3
 Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

15-) **Depressão** 0 1 2 3
 Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

16) **Comportamento Sexual Inapropriado** 0 1 2 3 4
 Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

17) **Higiene e Aparência** 0 1 2 3 4
 Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

18-) **Lentificação** 0 1 2 3 4
 Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

19-) **Hipoatividade** 0 1 2 3 4
 Comentários _____

	Tentativas de modificação	0	1			
20-)	Concentração	0	1	2		

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

21-)	Comportamentos não especificados em outros itens, que impedem a melhora	0	1	2	3	4
------	------------------------------------------------------------------------------------	---	---	---	---	---

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

22-)	Tipo de ocupação semanal	0	1	2	3	4	5
------	---------------------------------	---	---	---	---	---	---

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

23-)	Atividades de Lazer	0	1	2	3	4
------	----------------------------	---	---	---	---	---

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

24-)	Restrições em atividades					
------	---------------------------------	--	--	--	--	--

Comentários _____

Tentativas de modificação 0 1

25-)	Objetivos Irreais	0	1	2	3
------	--------------------------	---	---	---	---

Comentários _____

	Tentativas de modificação	0	1
26-)	Motivo para Estar Neste Local _____		
27-)	O Problema mais difícil _____		
28-)	Deficiências Físicas	0	1
29-)	Outras Deficiências (Não Psiquiátricas)	0	1
30-)	Trabalho: Qualidade e Atitude _____		