



Ana Rita Nisa Pinto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esquizofrenia: Patologia e Estratégias Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Joana Carvalho, da Dra. Ana Sofia Ferreira e do Professor Doutor Carlos Alves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita Nisa Pinto

**Relatórios de Estágio e Monografia intitulada
“Esquizofrenia: Patologia e Estratégias
Terapêuticas”**

Sob a orientação da Dra. Joana Carvalho, Dra. Ana Sofia Ferreira e Professor Doutor Carlos Alves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita Nisa Pinto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2013147193, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo dos documentos Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esquizofrenia: Patologia e Estratégias Terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de setembro de 2018.



Ana Rita Nisa Pinto

Aos meus pais e aos meus avós pelo carinho e pelo apoio incondicional.

Ao Tiago pelo amor e por acreditar sempre que tudo é possível.

À Joana e ao Melo por serem mais do que lhes possa dizer.

A mim por ter visto sempre para lá da faculdade.

Parte I: Relatórios de Estágio em Farmácia Comunitária e Indústria Farmacêutica

1.	Introdução.....	10
2.	Farmácia Rodrigues da Silva.....	11
2.1.	Análise SWOT.....	11
2.1.1.	Pontos Fortes.....	12
2.1.2.	Pontos Fracos.....	14
2.1.3.	Oportunidades.....	15
2.1.4.	Ameaças.....	15
2.2.	Casos Práticos.....	17
3.	Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.	19
3.1.	Planeamento e Gestão de Produção.....	19
3.1.1.	Serialização.....	20
3.2.	Análise SWOT.....	22
3.2.1.	Pontos Fortes.....	22
3.2.2.	Pontos Fracos.....	23
3.2.3.	Oportunidades.....	24
3.2.4.	Ameaças.....	25
4.	Conclusão.....	26
	Referências Bibliográficas.....	27

Parte II: Monografia - Esquizofrenia: Patologia e Estratégias Terapêuticas

1.	Introdução.....	32
2.	A Esquizofrenia.....	33
2.1.	Sintomas.....	33
2.2.	Diagnóstico.....	35
2.3.	Etiologia.....	35
2.3.1.	Genética.....	36
2.4.	Epidemiologia.....	37
2.5.	Mecanismo de Doença.....	37
2.6.	Mudanças Estruturais no Cérebro.....	40

3.	Fármacos Antipsicóticos.....	41
3.1.	Formas Farmacêuticas.....	44
3.2.	Efeitos Adversos.....	44
3.3.	Comparação entre Antipsicóticos	47
4.	Estratégia Terapêutica na Fase Aguda	47
5.	Estratégia Terapêutica na Fase de Estabilização e Fase Estável	49
6.	Abordagem da Esquizofrenia Resistente ao Tratamento (ERT)	49
7.	Terapêutica Farmacológica Emergente	50
8.	Tratamento Não-Farmacológico	51
	Referências Bibliográficas	53
	Anexos	62

PARTE I

Relatórios de Estágio em Farmácia Comunitária e Indústria Farmacêutica

Farmácia Rodrigues da Silva e Bluepharma – Indústria
Farmacêutica, S.A.

Resumo

O estágio curricular, integrado no plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, representa a ligação entre o percurso académico e o exercício profissional. Nesta unidade curricular, tive a oportunidade de realizar o estágio na Bluepharma – Indústria Farmacêutica e na Farmácia Rodrigues da Silva entre janeiro e julho de 2018.

O presente relatório, apresentado sob a forma de uma análise SWOT, refere os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e ameaças que refletem a minha experiência pessoal nesta unidade curricular bem como uma avaliação crítica ao decorrer dos estágios, integração da aprendizagem e adequação do MICEF tanto ao estágio como às perspetivas profissionais futuras.

Palavras-Chave: Relatório de Estágio, Análise SWOT, Indústria Farmacêutica, Farmácia Comunitária.

Abstract

The curricular internship, integrated in the study plan of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences, represents the connection between the academic journey and the professional exercise, In this curricular unit, I had the chance of doing an internship at Bluepharma – Indústria Farmacêutica and at Farmácia Rodrigues da Silva between January and July 2018.

This report in the form of SWOT analysis refers the strengths, weaknesses, opportunities and threats that reflect my personal experience in the curricular unit as well as a critical assessment to the frequency of the internships, knowledge integration and adequacy of MICEF to the internship and to my future job perspectives.

KeyWords: Internship’s Report, SWOT Analysis, Pharmaceutical Industry, Community Pharmacy.

Lista de Abreviaturas

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária

FDA - *Food and Drug Administration*

FRS - Farmácia Rodrigues da Silva

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

MFDS (KFDA) - *Ministry of Food and Drug Safety (Korean Food and Drug Administration)*

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PGP - Planeamento e Gestão de Produção

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

Os cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culminam na realização do estágio curricular, uma importante etapa neste percurso que permite ao aluno ter contacto com o mercado de trabalho e a possibilidade de colocar em prática muitos dos conceitos até então assimilados. Para além da Farmácia Comunitária, componente obrigatória do estágio curricular, foi da minha opção realizar uma parte do estágio em indústria farmacêutica, mais concretamente na Bluepharma.

Entre janeiro e março de 2018, tive a oportunidade de integrar o departamento de Planeamento de Gestão de Produção sob a orientação da Dra. Ana Sofia Ferreira, diretora do departamento em questão. Durante este período foi-me dado a conhecer o funcionamento do departamento, a sua integração na empresa e com os restantes departamentos, a oportunidade de estar envolvida e compreender o processo de serialização de momento a ser implementado, como requerido pelas diretivas a nível europeu e norte-americano uma vez que existe um elevado volume de exportações para estas duas regiões.

Entre abril e julho de 2018, decorreu o estágio em farmácia comunitária realizado na Farmácia Rodrigues da Silva, em Coimbra, sob a orientação da Dra. Joana Carvalho. No contexto de farmácia comunitária, o farmacêutico não é um mero dispensador de medicamentos mas sim um profissional de saúde que desempenha um importante papel no uso responsável do medicamento, na promoção da saúde e no aconselhamento qualificado com o objetivo de suprimir as necessidades de cada utente uma vez que a farmácia é dos primeiros locais a que o utente recorre a fim de resolver uma dúvida ou pequena situação que requeira a intervenção de um profissional de saúde,

No decorrer do estágio pude constatar que a função do farmacêutico neste contexto vai para além do atendimento ao público, para que a farmácia funcione de maneira sustentável é fundamental que o farmacêutico se desdobre nas mais variadas funções, nomeadamente em tarefas que requerem competências ao nível da gestão e da negociação.

Com esta análise SWOT pretendo apresentar os locais de estágio, salientando os pontos fortes e pontos fracos decorridos do estágio assim como ameaças e oportunidades detetadas.

2. Farmácia Rodrigues da Silva

A Farmácia Rodrigues da Silva situa-se na Rua Ferreira Borges em Coimbra, a sua equipa técnica é constituída por três farmacêuticos (gestor, diretora técnica, farmacêutica) e um técnico de farmácia.

De acordo com as Boas Práticas de Farmácia, “*a principal responsabilidade do farmacêutico é para bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança*”, durante quatro meses pude observar a importância que o farmacêutico e que as farmácias assumem na sociedade ainda que por muitas vezes sofram alguma desvalorização por parte da mesma. ¹

A atividade principal da FRS assenta na dispensa de medicamentos, tanto MSRM maioritariamente a utentes que já são habituais como MNSRM por indicação farmacêutica com o objetivo de aliviar ou resolver um problema autolimitante de resolução rápida. Para além da dispensa de medicamentos, a FRS apresenta um volume significativo de vendas e aconselhamento de produtos de dermofarmácia e cosmética face a elevada procura. No entanto não é apenas da dispensa de produtos que a farmácia vive, a FRS disponibiliza aos seus utentes a determinação de parâmetros bioquímicos e administração de injetáveis.

2.1. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de planeamento estratégico que permite identificar Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) relativamente a uma organização ou modelo de negócio.

No âmbito do relatório de estágio curricular, irei debruçar-me sobre os aspetos que influenciaram positivamente e negativamente o decorrer do estágio (pontos fortes e pontos fracos) bem como os aspetos que constituíram uma melhoria no meu desenvolvimento pessoal e profissional (oportunidades), e por fim os aspetos que poderão ameaçar o seu progresso (ameaças).

Seguidamente serão apresentadas as análises SWOT dos estágios curriculares de farmácia comunitária e indústria farmacêutica, respetivamente, identificando os parâmetros atrás descritos.

Tabela I – Matriz SWOT do estágio em Farmácia Comunitária

Pontos Fortes	Pontos Fracos
Heterogeneidade de Utentes	Dimensão da farmácia
Dermofarmácia e Cosmética	MICF vs. Farmácia Comunitária
Aprendizagem faseada	Ausência da preparação de manipulados
O papel do farmacêutico	

Oportunidades	Ameaças
Projeto Kaizen	Concorrência
Rastreios	Falta de Informação dos Utentes
	Ceticismo em relação a medicamentos genéricos

2.1.1. Pontos Fortes

Heterogeneidade de Utentes

A FRS localiza-se em plena Baixa coimbrã e por isso beneficia de um leque bastante variado de utentes, desde os moradores da baixa e alta de Coimbra, trabalhadores dos estabelecimentos mais próximos aos turistas. O facto de existirem utentes de diferentes faixas etárias, diferentes poderes de compra e até de diferentes culturas constitui um ponto forte do estágio uma vez que para além da dispensa de MSRSM fui confrontada maioritariamente com situações que requerem aconselhamento e dispensa de MNSRM, aconselhamento ao nível de dermofarmácia e cosmética ou seja situações que obrigam o estagiário a ter um conhecimento mais abrangente dos produtos e de como os aconselhar de acordo com a situação.

Dermofarmácia e Cosmética

Aproveitando o leque de utentes da FRS, a área da dermofarmácia e cosmética é sem dúvida um dos componentes mais fortes da farmácia e um dos motivos pela qual é procurada. Ao longo do ano são várias as campanhas promocionais de cosméticos que a farmácia dispõe e que são maximizadas com colocação estratégica de lineares e exploração

das montras existentes. Para além disso, toda a equipa domina as marcas e gamas disponíveis prestando, assim, um aconselhamento de excelência concordante com a situação do utente.

Em suma, a área de dermofarmácia e cosmética que se apresenta como uma lacuna transversal na formação de futuros farmacêuticos, foi bastante explorada no decorrer do estágio. Toda a equipa se disponibilizou a explicar-me com detalhe as marcas e gamas disponíveis para além do incentivo a participar nas formações ministradas pelas marcas, de forma a melhorar o meu aconselhamento.

Aprendizagem Faseada

A aprendizagem por etapas constitui uma das mais-valias do estágio uma vez que pude compreender o funcionamento da farmácia e o ciclo de todos os produtos. O primeiro mês de estágio decorreu essencialmente no *back-office* com a receção de encomendas, a arrumação de medicamentos de acordo com a regra “*first in, first out*”, verificação de prazos de validade e realização de inventário. Ainda no início do estágio pude constatar quais as situações mais recorrentes apresentadas pelos utentes e que medicamentos ou produtos aconselhar de acordo com a necessidade.

Após o primeiro mês, foi a vez de passar para o atendimento ao público onde as tarefas principais se focam na dispensa de MSRM segundo prescrição médica, dispensa e aconselhamento de MNSRM e cosmética, sempre com supervisão e disponibilidade para esclarecer dúvidas com qualquer elemento da equipa técnica.

O Papel do Farmacêutico

Na FRS existem três farmacêuticos, como referido anteriormente. Durante o período de estágio pude verificar que o farmacêutico é um profissional multifacetado e face à situação que as farmácias enfrentam é cada vez mais necessário que o farmacêutico coloque em prática competências que superam a aprendizagem académica. Um exemplo disso é a existência de um farmacêutico que se ocupa, quase exclusivamente, da gestão comercial da farmácia a fim de garantir a sustentabilidade financeira da farmácia sem comprometer a qualidade do serviço prestado. É essencial ter uma visão do mercado, saber avaliar quais os produtos com mais expressão, quais as condições comerciais mais benéficas para além ter uma boa capacidade de negociação.

2.1.2. Pontos Fracos

Dimensão da Farmácia

A FRS é uma farmácia situada num edifício antigo e possui uma dimensão relativamente reduzida. Ainda que o espaço de atendimento ao público tenha uma dimensão que satisfaça as necessidades de atendimento e de organização de lineares, é no *back-office* que este problema é mais sentido, nomeadamente pela falta de espaço de arrumação e pela falta de um ou dois gabinetes que sirvam unicamente para a prestação de serviços como a medição do índice glicémico ou colesterol.

Hoje em dia é bastante comum encontrar farmácias que prestem serviços como as consultas de podologia, nutrição, cessação tabágica, serviços que na minha opinião distinguem uma farmácia e são uma forma de atrair mais utentes e uma oportunidade de aconselhamento e venda de produtos mais específicos que não possuem tanta saída numa farmácia que não apresente este tipo de serviços.

Ausência da Preparação de Manipulados

A preparação de medicamentos manipulados justifica-se devido a situações que requerem ajuste terapêutico como acontece o caso da pediatria ou caso não exista a forma farmacêutica ou associações de substâncias ativas. Como consequência do ponto referido anteriormente, da diminuição na prescrição de medicamentos manipulados e nos custos das matérias-primas, a FRS não faz preparação de manipulados e por isso não houve oportunidade se observar ou colocar em prática técnicas aprendidas nas unidades curriculares de Farmácia Galénica ou Tecnologia Farmacêutica.

MICF vs. Farmácia Comunitária

Ainda que o atual plano de estudos do MICF permita obter uma formação ampla em diversas áreas das Ciências Farmacêuticas, no decorrer do estágio pude constatar algumas falhas a nível curricular. Áreas como a puericultura, produtos capilares ou produtos de uso veterinário foram as áreas onde mais dúvidas surgiram, assim considero que o programa de algumas unidades curriculares necessite ser ajustado aos desafios que o estágio em farmácia comunitária propõe aos alunos.

Considero que a unidade curricular de Intervenção Farmacêutica em Autocuidados de Saúde e Fitoterapia deveria lecionada em unidades curriculares separadas uma vez que os conteúdos abordados acabam por ser lecionados de forma pouco aprofundada para além

dos conteúdos que não são abordados como a puericultura e alimentação infantil, afeções oculares e dermatológicas entre outras.

2.1.3. Oportunidades

Rastreios

No decorrer do estágio, a FRS em parceria com as marcas que comercializa realizou dois rastreios fruto da parceria estabelecida, em questão estão dois rastreios, um de pele e cabelo e outro apenas capilar.

A realização de rastreios surge como uma oportunidade, uma vez que ocorreram na presença de uma conselheira especializada que em função dos resultados aconselha produtos da marca que promove o rastreio. Ou seja, os rastreios funcionam como uma oportunidade de, não só vender produtos de determinada marca, mas também de fidelizar utentes à farmácia e à marca pela excelência do serviço prestado.

Projeto Kaizen

A filosofia Kaizen é um modelo de gestão que assenta na organização, produtividade, melhoria contínua e eficiência operacional. Apesar de, inicialmente, ter sido aplicada na indústria automóvel, hoje em dia aplica-se a qualquer modelo de negócio e as farmácias não são exceção.²

Quando aplicado às farmácias, o projeto Kaizen tem como objetivo melhorar o serviço logístico, minimizando os custos através da identificação e redução de desperdícios levando assim a uma otimização dos recursos da farmácia e conseqüentemente à manutenção da sustentabilidade da mesma. Sendo uma farmácia relativamente pequena, considero que a FRS poderia beneficiar bastante da implementação do projeto Kaizen.³

2.1.4. Ameaças

Proximidade de outras farmácias

Apesar de se situar em plena baixa de Coimbra e possuir a vantagem do tipo de utentes ser variado, num espaço de 400 metros existem quatro farmácias na qual se inclui a FRS. Ainda que Portaria n.º 352/2012, de 30 de Outubro requeira que as farmácias distem no mínimo 350 metros entre si, tal não era requerido anteriormente e por isso a existência de número “elevado” de farmácias numa curta distância.⁴

Exemplificando como esta ameaça se traduz no dia-a-dia da FRS, por uma questão de ética profissional e salvaguarda da saúde dos utentes, a FRS não dispensa, em qualquer situação, benzodiazepinas ou antibióticos sem prescrição médica, mesmo depois de uma explicação ao utente do porquê não ser possível ceder determinados medicamentos sem receita médica, os mesmos não se conformam afirmando que “noutra farmácia consigo arranjar sem receita”.

No entanto esta é uma ameaça que rapidamente se torna numa oportunidade, a de prestar um serviço de excelência e a obrigação da equipa técnica se manter atualizada para assim conquistar novos utentes e dar continuidade aos que já se encontram fidelizados.

Falta de Informação dos Utentes

Na minha opinião, a falta de informação relativa ao funcionamento de uma farmácia, da profissão farmacêutica e do medicamento constituem a maior ameaça a uma farmácia, não só à FRS mas a todas as farmácias em geral.

A facilidade de acesso aos medicamentos, a existência de locais de venda de MNSRM e a possibilidade de adquirir medicamentos e produtos de cosmética pela Internet são fatores que vieram, de certa forma, enfraquecer o papel da farmácia e do farmacêutico na sociedade. Por diversas vezes tive a percepção de que os utentes encaram a farmácia como um espaço onde adquirem os seus medicamentos como se de outro espaço comercial se tratasse e vêem os profissionais da farmácia não como agentes de promoção de saúde mas como meros vendedores.

Ceticismo em relação aos medicamentos genéricos

“Um medicamento genérico é um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca que serviu de referência” e está sujeito às mesmas disposições legais de outros medicamentos com a vantagem de terem um preço inferior a medicamento original.⁵

Embora maior parte dos utentes seja consumidor de medicamentos genéricos existem dois tipos de utente com os quais me deparei: os utentes que se recusam a consumir genéricos uma vez que têm a ideia que não têm o mesmo efeito que o medicamento original ou que existe alguma coisa de errado com os mesmos dado o preço reduzido, e os utentes que se recusam a levar a mesma substância ativa mas de um laboratório diferente (por exemplo, quando há medicamentos esgotados) referindo quase sempre “se a caixa não é igual não quero levar” mesmo depois de explicar que a substância ativa e forma farmacêutica são exatamente as mesmas.

Durante o estágio, o INFARMED decretou a retirada de Valsartan proveniente de vários lotes e laboratórios uma vez que foi detetada uma impureza, a abordagem desta questão pelos *media* acabou por gerar mais desconfiança nos utentes em relação aos medicamentos genéricos, uma vez que nos dias consequentes à retirada eram frequentes comentários em relação à qualidade e à segurança dos medicamentos genéricos.⁶

Ainda que haja um esforço quase diário por parte da equipa técnica em instruir e esclarecer os utentes em relação aos medicamentos genéricos, é sem dúvida uma tarefa complicada e é comum os próprios médicos inculcarem uma ideia errada nos utentes.

2.2. Casos Práticos

Pernas Cansadas

Uma utente, do sexo feminino, na faixa etária dos 40-50 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de pernas cansadas pedindo um gel que pudesse aliviar essa sensação. Quando questionada acerca de outros sintomas a utente referiu que ao fim do dia sentia algum inchaço, ligeiro formigueiro e sensação de calor, para além disto a utente referiu que passava maior parte do seu tempo de pé dada a sua profissão.

Depois de uma breve explicação sobre a causa, nomeadamente a dificuldade que as veias possuem de conduzir o sangue de volta ao coração realizando assim o refluxo venoso, cedi o Allestax Gel[®] que contém óleo de hortelã-pimenta e mentol para proporcionar uma sensação refrescante e tonificante, bem como extrato de folha de videira vermelha que favorece a circulação e reduz assim a sensação de peso e cansaço. Aconselhei a utente a realizar uma massagem com o gel à noite em movimentos circulares sempre de baixo para cima para favorecer a circulação sanguínea.⁷

Para além do gel, aconselhei a utente a tomar Daflon 500[®], um venotrópico constituído por fração flavonoíca purificada e micronizada que possui potencial na redução dos sintomas de dor e sensação de peso, sendo assim um excelente complemento ao gel quando tomados dois comprimidos por dia.⁸

Por fim, referi algumas medidas não farmacológicas que poderiam contribuir para a melhoria da situação tais como a prática de exercício físico e a elevação das pernas a fim de diminuir o edema.⁹

Rosácea

Uma utente dirigiu-se à farmácia com o intuito de adquirir os seus medicamentos, trazia em concreto uma prescrição médica de Doxiciclina 100mg com a posologia de um comprimido por dia. A face da utente apresentava vermelhidão acentuada para além de observar a presença de pápulas e pústulas na face central, face aos sinais e à prescrição associei os dois fatores a um quadro de rosácea pápulo-pustulosa.

Depois de ceder a doxiciclina e referir os cuidados a ter com a toma de antibióticos nomeadamente a importância da toma do comprimido aproximadamente à mesma hora e a necessidade da conclusão do tratamento como indicado pelo médico, surgiu a oportunidade de aconselhar dois produtos cosméticos como adjuvantes ao tratamento oral.

O primeiro produto aconselhado foi o Bioderma Sensibio AR[®] que reduz a vermelhidão característica da rosácea a reduz a sensação de desconforto graças a agentes calmantes como a enoxolona e alantoína, aconselha-se a aplicar este produto de manhã e à noite sobre a pele previamente limpa. O segundo produto aconselhado foi o Bioderma Sensibio Forte[®] que está indicado para os casos de exacerbação uma vez que possui ação anti-inflamatória e reestruturante do conforto cutâneo, este produto deve ser aplicado sempre que necessário até a pessoa sentir melhoras.^{10;11}

Ainda que confrontada com estes dois produtos a utente acabou por preferir levar apenas o Bioderma Sensibio AR[®], no entanto reforcei algumas medidas a ter como forma contribuir para a melhoria da situação como a utilização de protetor solar com fator de proteção elevada e a limpeza diária com produtos adequados à pele sensível, suaves, não abrasivos e que não contenham álcool, parabenos ou perfume.

3. Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica nacional sediada em Coimbra que produz formas farmacêuticas sólidas com portfólio nas áreas do sistema cardiovascular, sistema nervoso central, anti-infecciosos, sistema locomotor entre outras. A atividade da empresa desenvolve-se em três áreas: produção de medicamentos próprios e para terceiros, investigação e desenvolvimento, comercialização de medicamentos genéricos.

A missão da Bluepharma foca-se em fornecer ao mercado produtos farmacêuticos de qualidade a preços competitivos contribuindo assim para a racionalização das despesas com a saúde e ao mesmo tempo contribui para a melhoria da qualidade de vida da população.

O sector farmacêutico é caracterizado por ser um ambiente altamente competitivo e fortemente regulamentado, tornando-se fulcral assegurar os níveis máximos de profissionalismo, competência, integridade, transparência e diligência. Tratando-se de uma empresa farmacêutica seria indispensável o fator dos elevados padrões de qualidade requeridos ao sector. A Bluepharma tem implementado um sistema integrado de Qualidade, Ambiente, Higiene e Segurança apoiados nas normas ISO e OHSAS, bem como nas Boas Práticas de Fabrico. Para além disso, a Bluepharma é certificada pela FDA, ANVISA, MFDS (KFDA), DGAV e INFARMED.¹²

3.1. Planeamento e Gestão de Produção

O departamento de Planeamento e Gestão de Produção engloba quatro subdepartamentos: Planeamento e Compras, Produção, Embalagem e Manutenção.

A área de planeamento e compras, onde decorreu o estágio, agrega várias responsabilidades como:

- Gestão da carteira e encomendas de clientes, assegurar o lançamento de novos produtos e dar suporte ao fabrico de lotes piloto;
- Gestão do processo de planeamento da produção e gestão das atividades fabris de forma a articular as atividades produtivas assegurando o fabrico de acordo com os requisitos do cliente e dentro dos prazos estabelecidos;
- Gestão de atividades de aprovisionamento de todos os materiais necessários à produção e todo o processo de preparação de materiais de embalagens impressos;
- Suporte em processos de melhoria contínua e monitorização de indicadores associados.

3.1.1. Serialização

Em virtude do crescente mercado de medicamentos contrafeitos e do perigo que o consumo destes representa, foram instaurados na Europa, e noutras regiões do globo, um conjunto de regulamentos e diretivas que visam eliminar a possibilidade da introdução de medicamentos falsificados na cadeia de abastecimento legal.

Em 2011, o Parlamento Europeu publicou a Diretiva 2011/62/EU que visa estabelecer um código comunitário relativamente a medicamentos de uso humano com intuito de impedir a introdução de medicamentos falsificados na cadeia de abastecimento legal. A fim de cumprir com os requisitos descritos na legislação, a solução proposta para a eliminação de medicamentos contrafeitos do mercado legal divide-se em duas partes: a introdução de dispositivos de prevenção de adulteração e a colocação de um identificador único em todas as embalagens. Esta legislação aplica-se a todos os membros da União Europeia incluindo a Islândia, Liechtenstein e possivelmente Suíça. A Itália, Grécia e Bélgica terão uma data de implementação tardia por já haver um sistema de serialização similar ao que necessita ser implementado.¹³

Para complementar a Diretiva 2011/62/EU, em 2015 é publicado um Regulamento Delegado que “estabelece um sistema em que a identificação e autenticação dos medicamentos são garantidas por uma verificação de extremo a extremo de todos os medicamentos dotados de dispositivos de segurança, completada pela verificação pelos grossistas de certos medicamentos em maior risco de falsificação”. Por outras palavras, todas as embalagens necessitam de ter um identificador único impresso que será armazenado num repositório a nível Europeu, no momento de dispensa do medicamento, o código é lido por um sistema que desativa o identificador, ou seja, como não existem códigos iguais caso o mesmo código seja lido mais do que uma vez, ou se o código não for reconhecido, significa que o medicamento é falso. Para além do identificador, as embalagens devem vir acompanhadas de um dispositivo de prevenção de adulterações na embalagem, indicando que, se este dispositivo se encontrar danificado existe a possibilidade do conteúdo da embalagem ter sido adulterado.¹⁴

A Diretiva 2011/62/EU e o Regulamento Delegado abrangem todos os medicamentos sujeitos a receita médica com algumas exceções, por exemplo medicamentos homeopáticos ou gases medicinais, e ainda alguns medicamentos que não são sujeitos a receita médica, mas que apresentam grande suscetibilidade a que sejam contrafeitos.

Ainda que, a Internet seja a maior fonte de medicamentos falsificados é necessária a colaboração da indústria farmacêutica para que este flagelo seja reduzido. Neste sentido, a introdução destes regulamentos requer um grande investimento por parte da indústria

farmacêutica uma vez que é necessário adquirir novos equipamentos, *softwares*, alterar *artworks* e instruir colaboradores.

A União Europeia requer que este sistema esteja operacional em fevereiro de 2019 (Bélgica, Itália e Grécia em 2025), como maior parte da produção da Bluepharma é para exportação foi necessário o contacto com todos os clientes com o objetivo de esclarecer os mesmos em relação ao uso de *softwares* para transferência de informação, quais os dispositivos anti-adulteração a utilizar bem como outras especificações a ter em conta para cumprir os regulamentos estabelecidos. Como a Bluepharma exporta também para os Estados Unidos da América é também necessário ter em conta a regulamentação a este respeito.

O *Drug Supply Chain Security Act (DSCSA)*, publicado pela FDA, corresponde ao conjunto de diretivas europeias relativamente à introdução de medicamentos falsificados na cadeia de abastecimento legal.

O DSCSA requer que exista um conjunto de documentos que permita rastrear qualquer produto que entre na cadeia de abastecimento legal. Esse conjunto de documentos é composto pelo *Transaction Information*, documento que descreve o produto, quem é o responsável pelo mesmo e quem passará a ser o responsável após cada movimento do produto, o *Transaction History* é um histórico de todas as transações relativas àquele produto e o *Transaction Statement*, uma declaração que atesta que as entidades envolvidas nas transações cumprem com os requisitos descritos no DSCSA e que atesta que a documentação envolvida na transação não é falsa e que o produto não está deliberadamente adulterado.

Relativamente à serialização, o DSCSA também requer que cada embalagem seja marcada com um *Data Matrix* que contém o código nacional do fármaco, um número de série (que ao contrário do exemplo europeu não requer aleatoriedade), número de lote e prazo de validade.

Ao contrário dos regulamentos europeus que definem uma data para implementação desta solução, o DSCSA tem uma implementação faseada para as partes envolvidas na cadeia de abastecimento (fabricantes, reembaladores, distribuidores e locais de dispensa) e para cada fase do processo. É requerido que todos requisitos descritos no DSCSA sejam cumpridos por todas as partes até novembro de 2023.^{15;16}

3.2. Análise SWOT

Tabela 2 – Matriz SWOT do estágio em Indústria Farmacêutica

Pontos Fortes	Pontos Fracos
Ambiente de Trabalho	Duração do estágio
Equipa Multidisciplinar	MICF vs. Indústria Farmacêutica
Formações	
Processo de Seleção	
Oportunidades	Ameaças
Competências Extracurriculares	Instabilidade político-económica dos países com negócios
O papel do farmacêutico	Competitividade entre profissionais

3.2.1. Pontos Fortes

Processo de Seleção

Ao contrário dos restantes locais de estágio, farmácias, hospitais e empresas, a Bluepharma realiza um processo de seleção de estagiários que consiste na avaliação do *Curriculum Vitae* e na realização de uma entrevista. Considero ser um ponto forte uma vez que são valorizados outros aspetos que não a média curricular e visto que no futuro todos passaremos por este processo torna-se útil, mesmo que os candidatos não sejam selecionados, compreender como uma entrevista se procede e as atitudes a tomar.

Ambiente de Trabalho

Considero este ponto bastante importante uma vez que contribuiu bastante para o sucesso do estágio. Desde o primeiro dia que houve predisposição da parte de todo o departamento para me integrar e criar um ambiente de compreensão, entajuda, confiança e cumplicidade. Aos novos colaboradores da Bluepharma, incluindo estagiários, é atribuído um tutor que o introduz à empresa e ao departamento, prática que se veio a demonstrar muito positiva.

Durante o período de estágio pude conhecer as distintas funções de cada um e acompanhar de perto o impacto que cada elemento tem no quotidiano do PGP, havendo sempre disponibilidade da parte dos colaboradores para esclarecimento de questões e dúvidas.

Equipa Multidisciplinar

A equipa do PGP é formada por profissionais com formações distintas nas áreas das ciências farmacêuticas, engenharias, química e gestão industrial.

O facto de nem todos serem farmacêuticos é destacado como ponto forte porque para além de ter a perspetiva do mesmo é possível compreender que, ao contrário do que se possa pensar, o papel que um engenheiro ou um químico podem assumir numa indústria farmacêutica é tão importante como o papel de um farmacêutico na mesma.

Formação inicial

É política da Bluepharma providenciar aos seus colaboradores tanto formações iniciais como formações contínuas que abordam temas relevantes para o desempenho da função de cada um.

No período inicial do meu estágio tive a oportunidade de frequentar formações sobre o funcionamento e estrutura da empresa bem como formações que abordavam as atividades de diversos departamentos, por exemplo “Ambiente, Saúde e Segurança no Trabalho”, “Melhoria Contínua” e “Sistema de Gestão Integrado”.

3.2.2. Pontos Fracos

Duração do Estágio

O estágio em indústria farmacêutica teve a duração de 3 meses, considero um período de tempo curto uma vez que é despendido grande parte desse período na integração dos estagiários na empresa e no departamento o que impossibilita a execução de tarefas que tenham impacto significativo ou que produzam resultados a longo prazo. Desta forma, a potencialidade e a aprendizagem do estagiário ficam condicionadas impedindo o mesmo de demonstrar as suas totais capacidades de trabalho podendo levar à desmotivação.

MICF vs. Indústria Farmacêutica

Apesar de um plano de estudos elaborado em várias áreas do conhecimento, com este estágio apercebi-me que existe uma lacuna na formação dos alunos a nível de indústria

farmacêutica. Durante estes 3 meses apercebi-me da quantidade de funções e a versatilidade que o farmacêutico pode ter na indústria farmacêutica e que não é transmitida na sua plenitude aos alunos. A indústria farmacêutica transcende em larga escala o que é aprendido em unidades curriculares como as tecnologias farmacêuticas, ideia que maior parte dos alunos não tem presente.

3.2.3. Oportunidades

Competências Extracurriculares

A realização do estágio curricular pressupõe a aplicação de conhecimentos adquiridos durante o decorrer do curso, no entanto pude constatar que as competências extracurriculares e *soft-skills* são um elemento-chave que conduzem ao sucesso de qualquer função. Uma vez que todas as funções do PGP se encontram interligadas é necessária a aptidão para o trabalho em equipa, comunicação, gestão de tempo e prioridades, capacidades que são adquiridas com o decorrer da experiência profissional. O domínio da língua inglesa e das ferramentas informáticas são competências essenciais e transversais a toda a indústria farmacêutica.

Deste modo considero que o investimento na aquisição de competências extracurriculares é sem dúvida uma mais-valia e a oportunidade de nos destacarmos e desempenharmos a nossa função de forma mais eficiente.

O papel do farmacêutico

Ao longo do estágio pude constatar a importância e a versatilidade do farmacêutico na indústria farmacêutica. Desde funções associadas a trabalho laboratorial como controlo de qualidade, investigação e desenvolvimento a funções associadas ao desenvolvimento de negócio, planeamento e fabricação, o farmacêutico assume um papel de relevo e distinto de outras profissões visto ter vasto conhecimento em diversas áreas do medicamento.

Desde assistente a funções de chefia e coordenação, o farmacêutico é um elemento chave e daí a oportunidade de crescimento e desenvolvimento profissional na indústria farmacêutica para os mesmos.

3.2.4. Ameaças

Instabilidade político-económica dos países com negócios

A Bluepharma exporta uma parcela significativa da sua produção para mais de 40 mercados espalhados por todo mundo. Face aos acontecimentos atuais em territórios como o Médio Oriente ou a América Latina, a economia destas regiões ressenete-se e o impacto é sentido também na indústria farmacêutica.

A instabilidade político-económica leva a que o rumo e as prioridades das indústrias farmacêuticas se alterem, no caso da Bluepharma reflete-se no cancelamento ou alterações de encomendas o que representa custos ou desperdícios de recursos.

Competitividade entre Profissionais

Como referido anteriormente, no decorrer do estágio tive oportunidade de contactar com profissionais das mais variadas áreas de formação. É perceptível que na indústria farmacêutica muitos dos profissionais que não têm formação base na área do medicamento conseguem responder às necessidades requeridas. Assim, é visível a competitividade e a concorrência neste setor colocando em causa a permanência do farmacêutico na indústria.

A afirmação do farmacêutico na indústria é necessária e pode ser conseguida através de um investimento na sua formação contínua e especialização tomando vantagem do seu conhecimento nas várias áreas do medicamento.

4. Conclusão

Os dois estágios curriculares realizados foram o culminar de cinco anos de aprendizagem e a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo de todo o plano de estudos. Tanto o estágio em indústria farmacêutica como em farmácia surgiram como oportunidade de consolidar esses conhecimentos e desenvolver novas competências através do contacto com novas realidades e profissionais.

O estágio em indústria farmacêutica permitiu-me compreender o funcionamento da indústria e a diversidade de papéis que o farmacêutico pode desempenhar, foi sem dúvida uma experiência superadora das minhas expectativas e bastante enriquecedora devido aos assuntos e profissionais com que pude contactar e que se mostraram sempre disponíveis para me ensinar.

O estágio em farmácia comunitária permitiu-me perceber o papel e o impacto que o farmacêutico tem na sociedade. A farmácia comunitária é a face mais visível da atividade farmacêutica e a função do farmacêutico comunitário supera a dispensa de medicamentos. Face os desafios do quotidiano, o farmacêutico comunitário teve de saber reinventar-se e apostar na sua formação a fim de prestar um serviço de excelência e afirmar a sua singularidade entre os profissionais de saúde ainda que por diversas vezes não receba o reconhecimento merecido por parte dos utentes e alguns profissionais de saúde.

A profissão farmacêutica é sem dúvida uma profissão de exceção, hoje em dia o farmacêutico é capaz de atuar nas mais diversas áreas, desde as análises clínicas à farmácia hospitalar, da farmácia comunitária à indústria farmacêutica. Do decorrer dos dois estágios a lição mais importante que retiro é a de que para se ser um farmacêutico de excelência a aposta na formação contínua e especialização são indubitavelmente uma mais-valia e um fator decisivo no que toca à diferenciação dos restantes profissionais de saúde.

Resta-me apenas agradecer aos profissionais do Planeamento e Gestão de Produção e da Farmácia Rodrigues da Silva pelas oportunidades concedidas, pela paciência, disponibilidade e acima de tudo por marcarem positivamente uma etapa decisiva no meu percurso enquanto futura farmacêutica.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. 2009. [Acedido a 10 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
2. REVISTA SAÚDA – **Kaizen**. 2016. [Acedido a 11 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Kaizen.aspx>
3. ALLIANCE HEALTHCARE – **Kaizen: Melhorar, todos os dias, em todos os locais por todas as pessoas**. [Acedido a 11 de julho de 2018]. Disponível na Internet: http://www.alliance-healthcare.pt/en/home2/-/asset_publisher/zK9n/content/kaizen-melhorar-todos-os-dias-em-todos-os-locais-por-todas-as-pessoas-1?redirect=http%3A%2F%2Fwww.alliance-healthcare.pt%2Fen%2Fhome2%3Fp_p_id%3D101_INSTANCEzK9n%26p_p_lifecycle%3D
4. **Portaria n.º 352/2012, de 30 de outubro**; Diário da República, 1ª. Série - N.º 210 - 30 de outubro de 2012 [Acedido a 12 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/a/191598>
5. INFARMED – **Perguntas Frequentes, Medicamentos de Uso Humano, Medicamentos Genéricos**. [Acedido a 12 de julho de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_medicamentos_genericos
6. INFARMED – **Circular Informativa N.º 096/CD/550.20.001, de 04-07-2018**, [Acedido a 13 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2409555/Recolha+de+lotas+de+medicamentos+contendo+valsartan/dcb07240-171e-4ab4-8c8e-4931b333f2b9>
7. **Como funciona o Allestax Gel™? - Antistax™**. [Acedido a 13 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.antistax.pt/como-funciona-antistax/allestax>
8. Folheto Informativo: **Daflon 500**. [Acedido a 14 de julho de 2018]. Disponível na

Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51743&tipo_doc=fi

9. MENDES, A. – **Doença venosa crónica**. Centro de Informação do Medicamento. 2017. [Acedido a 14 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_doenca_venosa_cronica_581032585a1ff7444ee21.pdf
10. **Bioderma Sensibio AR**. [Acedido a 15 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bioderma.pt/produtos/sensibio/ar>
11. **Bioderma Sensibio Forte**. [Acedido a 15 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bioderma.pt/produtos/sensibio/forte>
12. Bluepharma, **Quem somos**. [Acedido 22 de março de 2018], Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
13. **Directiva 2011/62/EU**; Jornal Oficial da União Europeia, 8 de Junho de 2011. [Acedido a 22 de março de 2018]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_pt.pdf
14. **Regulamento Delegado (EU) 2016/161**; Jornal Oficial da União Europeia, 2 de outubro de 2015. [Acedido em 22 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0161&from=PT>
15. **FDA. - Title II of the Drug Quality and Security Act. US Department of Health and Human Services**. [Acedido a 23 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugIntegrityandSupplyChainSecurity/DrugSupplyChainSecurityAct/ucm376829.htm>
16. Brechtelsbauer, E. D., Pennell, B., Durham, M., Hertig, J. B. and Weber, R. J. **Review of the 2015 Drug Supply Chain Security Act**. Hosp. Pharm. 51, (2016) 493–500

Parte II

Monografia

Esquizofrenia: Patologia e Estratégias Terapêuticas

Resumo

Estima-se que a esquizofrenia atinja cerca de 1% da população mundial. Esta patologia caracterizada pela presença marcada de perturbações de percepção, pensamento e emocionais engloba uma variedade de sintomas com grande impacto na vida do doente.

Ainda que a esquizofrenia seja uma doença sem cura e nem sempre de diagnóstico fácil, o recurso à terapêutica com fármacos antipsicóticos demonstra-se essencial no tratamento de episódios psicóticos bem como no posterior controlo de sintomas. Contudo, a utilização de fármacos antipsicóticos acarreta efeitos adversos a diversos níveis que determinam a escolha do fármaco tendo em conta a situação clínica do doente.

Na presente monografia irá ser abordada a fisiopatologia da esquizofrenia bem com as estratégias terapêuticas delineadas para o tratamento da doença nas suas fases.

Palavras-Chave: esquizofrenia, fisiopatologia, farmacoterapia, fármacos antipsicóticos.

Abstract

It is estimated that schizophrenia affects 1% of the world's population. This pathology characterized by the marked presence of perception, thought and emotional disorders, comprises a wide variety of symptoms with great impact in patient's life.

Although schizophrenia is a disease without cure and not always with an easy diagnosis, the use of antipsychotic drugs remains essential in the treatment of psychotic episodes as well as in the subsequent control of symptoms. However the use of antipsychotic medication originates adverse effects at many levels and that determine the choice of the drug taking into account the patient's clinical situation.

In this monograph it will be discussed schizophrenia's physiopathology as well as the therapeutic strategies outlined for the disease treatment on its stages.

Key-words: schizophrenia, physiopathology, pharmacotherapy, antipsychotic drugs.

Abreviaturas

AA – Antipsicóticos Atípicos

APA – American Psychiatric Association

AT – Antipsicóticos Típicos

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EA – Efeitos Adversos

EMA – *European Medicines Agency*

ERT – Esquizofrenia Resistente ao Tratamento

FDA – *Food and Drug Administration*

IMC – Índice de Massa Corporal

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PANSS – *Positive and Negative Syndrome Scale*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SNC – Sistema Nervoso Central

I. Introdução

Cerca de 12% das doenças em todo mundo são do foro mental. Cinco das dez causas de incapacidade são neuropsiquiátricas: depressão (11,8%), problemas com o álcool (3,3%), esquizofrenia (2,8%), transtorno bipolar (2,4%) e demência (23,1%).¹

Portugal é o segundo país com maior prevalência de doenças psiquiátricas na Europa, sendo que mais de um quinto dos portugueses sofre de uma perturbação psiquiátrica e o consumo de ansiolíticos, antipsicóticos e antidepressivos tem registado um aumento nos últimos anos.²

Segundo a OMS, a esquizofrenia é uma doença mental severa que atinge aproximadamente 1% da população, associada a distorções de pensamento, emoções e comportamento com vários fatores de risco associados.³

Apesar de em Portugal não haver dados concretos, um estudo efetuado em 2015 revela que existem cerca de 48 mil doentes com esquizofrenia sendo que 8 mil não são acompanhados de forma regular o que se traduz num gasto de 436,35 milhões de Euros em gastos diretos (consultas, internamentos, terapêutica) e em gastos indiretos (produtividade reduzida, não participação no mercado de trabalho), o que leva a concluir que ainda existe muito a fazer nesta área.⁴

Associada à esquizofrenia e frequentemente às doenças mentais está o estigma social que representa um dos maiores desafios à integração do doente mental na sociedade. O estigma pode constituir uma barreira ao tratamento, é comum os profissionais de saúde terem atitudes negativas perante os doentes o que leva a que o estigma permaneça podendo influenciar a adesão à terapêutica e o sucesso dos tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos.⁵

A escolha deste tema recai sobre o facto das doenças mentais e a intervenção do farmacêutico nesta área serem fracamente abordadas ao longo do MICF tendo em conta o impacto da saúde mental na sociedade e o crescente consumo de fármacos relacionados com estas perturbações. Na presente monografia será abordada a fisiopatologia da esquizofrenia bem como as alternativas terapêuticas e as suas principais características.

2. A Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença crônica, bastante complexa caracterizada por perturbações de percepção, pensamento, linguagem e emocionais e por uma variedade de sintomas que incluem alucinações, distúrbios de pensamento e concentração entre outros que têm grande impacto na vida afetiva e social dos doentes. Usualmente a esquizofrenia manifesta-se no final da adolescência ou no início da vida adulta e ao contrário do que se possa pensar, desenvolver esquizofrenia não significa necessariamente desenvolver múltiplas personalidades ou ser-se violento.^{6,7}

Ainda que seja uma doença mental, a esquizofrenia está associada a uma redução da esperança média de vida em 12-15 anos comparativamente à esperança média de vida da população geral.

Apesar de não existir cura, o tratamento farmacológico melhora os sintomas e permite que os doentes tenham uma qualidade de vida melhorada e se enquadrem na sociedade.⁸

2.1. Sintomas

A esquizofrenia é caracterizada pela presença de dois tipos de sintomas. Os sintomas positivos: alucinações (ver, ouvir, sentir coisas inexistentes), delírios (ideias marcadamente bizarras), mudanças comportamentais (agitação constante, *stress*) e distúrbios de pensamento. E os sintomas negativos que englobam expressão emocional muito restrita, perda da capacidade de sentir prazer (anedonia), pobreza de discurso (alogia) e falta de motivação, ou seja perda ou diminuição das capacidades emocionais e de expressão. O tratamento dos sintomas negativos pode ser difícil não só porque são menos óbvios que os sintomas positivos, mas também porque podem ser mascarados por estes.^{9,10}

A manifestação dos sintomas positivos tende a atenuar com a idade. Relativamente aos sintomas negativos, estes predominam num terço dos doentes e têm uma fraca resposta ao tratamento farmacológico.⁷

A esquizofrenia pode ser vista como uma doença que se desenvolve em três fases: pré-mórbida, prodromal e psicótica.

A **fase pré-mórbida** compreende a ocorrência de eventos que possam contribuir para o desencadear da doença como as complicações durante o parto ou os traumas durante a infância e a adolescência.¹¹

A **fase prodromal** pode durar desde semanas a anos. Nesta fase o indivíduo manifesta sintomas não específicos como distúrbios de sono, ansiedade, isolamento social, estados depressivos entre outros.¹²

A **fase psicótica** compreende três fases, a fase aguda, a fase de estabilização e a fase estável. Na fase aguda há exacerbação dos sintomas positivos e os negativos tornam-se mais severos. A fase de estabilização surge 6 a 18 meses após o tratamento da fase aguda, os sintomas positivos e negativos continuam presentes embora de forma residual.¹¹

Durante a fase de estabilização do primeiro episódio esquizofrênico, e até aos 5 anos seguintes, é o período em que a maioria dos doentes tem uma recaída com agravamento dos sintomas. Antes de um novo estado psicótico, durante um período de aproximadamente 4 semanas o doente atravessa novamente a fase prodromal. Na fase estável a presença de sintomas positivos é quase inexistente ao contrário dos sintomas negativos, que persistem.¹¹

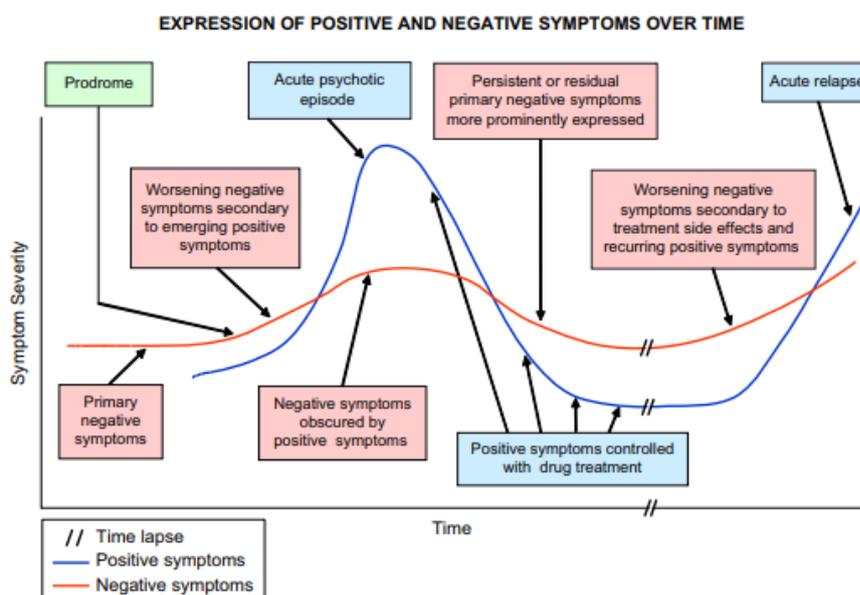


Figura 1: Expressão dos sintomas positivos e negativos relativamente ao tempo¹⁰

Dada a importância de efetuar uma avaliação dos sintomas nos doentes esquizofrênicos de forma rigorosa e precisa, são usadas escalas de sintomas como por exemplo a PANSS.¹⁰

A *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) possibilita a avaliação da resposta ao tratamento farmacológico sendo bastante utilizada em ensaios clínicos.

Esta escala é constituída por trinta itens divididos por três subescalas independentes, a de sintomas positivos, de sintomas negativos e de psicopatologia geral (ansiedade,

sentimentos de culpa, falta de discernimento). Cada item é avaliado de 1 (ausente) a 7 (extremo) e a pontuação varia entre 30 e 210 pontos.^{13,14}

Contudo, também a PANSS tem as suas limitações, a relação entre a pontuação da PANSS e os resultados clínicos a longo prazo não é clara ainda que uma redução de 20% na pontuação seja usada para avaliar a resposta ao tratamento com antipsicóticos em vários ensaios clínicos.¹⁵

2.2. Diagnóstico

O diagnóstico da esquizofrenia é realizado com base na história clínica e pela avaliação do estado mental do doente.¹⁶

A esquizofrenia pode apresentar diversos sintomas sendo que não existe um que seja específico da doença.

O diagnóstico da esquizofrenia é feito de acordo com a avaliação dos sinais e sintomas do doente descritos no DSM-5. O DSM-5 refere que “os critérios de diagnóstico incluem a persistência de dois ou mais sintomas da fase aguda, cada um com duração significativa ou pelo menos durante o período de um mês”, os sintomas incluem: alucinações, delírios, discurso desorganizado, comportamento catatônico e sintomas negativos.^{6,17}

São seis os critérios que servem de diagnóstico à esquizofrenia, segundo o DSM – 5: sintomas característicos, disfunção social, duração, exclusão de transtornos de humor e esquizoaffectivos, exclusão de abuso de substâncias, relação com atraso no desenvolvimento global ou transtorno do espectro do autismo.¹⁸

Existem ainda características associadas que apoiam o diagnóstico de esquizofrenia tais como padrões de sono alterados, falta de interesse na alimentação e mudanças repentinas de humor.¹⁷

2.3. Etiologia

As causas da esquizofrenia são ainda pouco claras, a única certeza que existe é que o cérebro dos doentes esquizofrênicos possui alterações estruturais e bioquímicas em relação a indivíduos saudáveis. Pensa-se que a esquizofrenia pode desenvolver-se devido a um conjunto de variações genéticas, mas em grande parte influenciada por acontecimentos durante o desenvolvimento do indivíduo ou ainda por características psicossociais.¹⁹

Uma das hipóteses postuladas é que a doença pode desenvolver-se durante a gestação. Condições como a diabetes gestacional, asfixia e baixo peso corporal do recém-

nascido foram associadas ao aparecimento da doença na vida adulta ainda que com baixa incidência. Infecções, complicações no segundo trimestre de gravidez e excesso de *stress* podem também ser fatores de risco para a doença. Existe evidência que demonstra os adultos diagnosticados com esquizofrenia, quando comparados com indivíduos saudáveis, tiveram durante a infância maior incidência de distúrbios não-específicos emocionais e comportamentais e alterações intelectuais.^{6,20}

O abuso de substâncias também se encontra relacionado com o aparecimento de esquizofrenia. Mais de 50% dos doentes é dependente de álcool ou outras drogas ilícitas, mais de 70% é fumador. Entre os doentes esquizofrênicos é a cannabis a substância ilícita mais frequentemente consumida e está associada a piores resultados clínicos, foi observado que a perda de matéria cinzenta cerebral comum na esquizofrenia, desenvolve-se duas vezes mais rápido nos doentes esquizofrênicos consumidores de cannabis num período de estudo de 5 anos.^{21,22}

Fatores como a pobreza, o isolamento ou a convivência com situações geradoras de altos níveis de *stress* em indivíduos vulneráveis também estão associados ao desenvolvimento da doença.¹¹

2.3.1. Genética

As evidências genéticas da esquizofrenia surgem a partir de estudos realizados com gémeos, famílias e adoções. Estes estudos revelaram que existe uma maior ocorrência de esquizofrenia entre membros de família em primeiro grau (de pais para filhos) e que no caso de gémeos idênticos (monozigóticos) há maior prevalência, embora ligeira, da doença em relação a gémeos não idênticos (dizigóticos). No caso dos estudos em que foram avaliadas famílias com filhos adotados em que um dos pais adotivos era esquizofrênico e famílias com filhos adotivos e pais sem esquizofrenia, concluiu-se que no primeiro caso a taxa de filhos adotivos que acabaram por desenvolver esquizofrenia era mais alta em relação ao controlo fortalecendo assim premissa que aponta que os fatores externos estão na origem da doença.²³

Estudos de *linkage* e associação encontraram *loci* que possivelmente estão associados à esquizofrenia. Os genes identificados encontram-se envolvidos na neurotransmissão, genes codificadores de recetores, enzimas e neurotransmissores.²⁴

Por exemplo, a deleção na região 22q11 no cromossoma 22 está associada ao aparecimento de distúrbios psiquiátricos, verificou-se uma interligação entre esta mutação e

a esquizofrenia uma vez que se observou que 1 em cada 100 doentes apresentava esta mutação.²⁵

Em suma, ter uma genética favorável ao desenvolvimento de esquizofrenia não significa que é certo que a doença surja, os fatores psicossociais e externos têm um grande peso o que leva a crer que a esquizofrenia não é só definida geneticamente mas certamente definida por um conjunto de acontecimentos que geram desregulações em várias vias.²⁴

2.4. Epidemiologia

Estima-se que a prevalência da esquizofrenia a nível mundial se aproxime de 1%, enquanto a incidência é de 1,5 em 10000 pessoas, sendo que existem mais homens diagnosticados em relação às mulheres. A idade em que são registados os primeiros sinais e sintomas da esquizofrenia varia entre os 18 e os 25 anos nos homens e os 25 e 35 anos nas mulheres.^{26,27}

Em Portugal existe falta de informação epidemiológica sobre a doença. Um estudo conduzido em 2015 recorreu à determinação da incidência e prevalência da esquizofrenia através de dados sobre o consumo de antipsicóticos, estima-se que existam cerca de 50 mil doentes com esquizofrenia em Portugal.⁴

2.5. Mecanismo de Doença

Existem várias hipóteses que tentam explicar o aparecimento da doença sendo que nenhuma engloba todos os aspetos fisiológicos da doença e por isso tem-se em conta um conjunto de hipóteses estudadas:

- **Hipótese do Desenvolvimento Neurológico**

Esta teoria considera que a esquizofrenia pode ser resultado de desenvolvimento neurológico alterado na fase de embrião e fetal que geram conexões neurais defeituosas e funcionamento bioquímico alterado que leva a disfunções cognitivas e emocionais na vida adulta. A análise *post-mortem* de cérebros de doentes esquizofrénicos revelou que a doença produz alterações estruturais como o alargamento ventricular, a redução de volume cerebral e alterações na espessura cortical que sugerem alterações no desenvolvimento neurológico precoce.

A contração de uma infeção pela mãe, em particular no 2º trimestre de gravidez, ou a ocorrência de complicações peri ou pós-natais foi relacionada com o aparecimento de

esquizofrenia assim como existe um maior risco para desenvolver psicose se houver infecções que atinjam o SNC na infância ou se ocorrer hipoxia durante o parto.^{24,28}

- **Hipótese da Serotonina**

A descoberta de que o LSD e a mescalina são agonistas dos recetores 5-HT, levou à pesquisa de alucinogénios endógenos em amostras biológicas de doentes esquizofrénicos. Apesar não se ter chegado a nenhuma conclusão, identificaram-se vários subtipos de recetores 5-HT e concluiu-se que o estímulo dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} está na base dos efeitos alucinogénios do LSD e da mescalina.²⁹

O antagonismo dos recetores 5-HT_{2A} é o mecanismo de ação base para os antipsicóticos atípicos que demonstraram ter maior afinidade com recetores 5-HT_{2A} em relação aos recetores D₂. Dependendo das áreas onde estão presentes, a ocupação dos recetores 5-HT_{2A} pode estar associada à melhoria das capacidades cognitivas, da depressão e dos sintomas extrapiramidais mediados pelos recetores D₂.²³

- **Hipótese da Dopamina**

A hipótese da dopamina surgiu de forma indireta. Estudos demonstraram que a administração de anfetaminas ou de outros agentes que aumentam a concentração extracelular de dopamina induziam o aparecimento de sintomas psicóticos similares aos verificados na esquizofrenia. A dopamina é o neurotransmissor mais estudado no caso da esquizofrenia, a evidência para esta hipótese surge do facto de todos os antipsicóticos disponíveis terem efeito antagonista sobre os receptores dopaminérgicos D₂.^{24,30}

A neurotransmissão dopaminérgica excessiva na região do corpo estriado está associada ao aparecimento dos sintomas positivos, os sintomas negativos estão relacionados com o défice de dopamina nas regiões pré-frontais que é responsável pelo aparecimento de sintomas negativos.³¹

Vários estudos sugerem que atividade dopaminérgica excessiva na região límbica desempenha um papel na psicose. Em pesquisas *post-mortem* em doentes esquizofrénicos verificou-se que a densidade de recetores de dopamina está aumentada quando não existe tratamento com antipsicóticos.²⁹

Estudos mais recentes vieram suportar esta teoria, foi demonstrado que a tirosina hidroxilase (enzima envolvida na síntese de dopamina) está substancialmente aumentada na substância nigra de doentes esquizofrénicos em relação a doentes com depressão e indivíduos saudáveis, o que indica que a capacidade de produção de dopamina é maior em regiões como os terminais estriatais.³⁰

A formulação desta hipótese conduziu à descoberta e a um interesse crescente pelos recetores D₁, D₃, D₄ e D₅. Foi demonstrado que os níveis de recetores dopaminérgicos D₁-like também estão reduzidos no córtex pré-frontal de doentes esquizofrénicos incluindo aqueles a quem nunca foram administrados antipsicóticos, o que pode explicar a origem da disfunção cognitiva e dos sintomas negativos.²³

Contudo existem algumas limitações, a maioria dos estudos, em que se verificam as alterações descritas, é conduzida em *post mortem* e por isso não é possível verificar as alterações pré e pós sinápticas que são provocadas pelos antipsicóticos para além de que não é possível interligar a expressão das alterações com o desenvolvimento da doença. Outra evidência que limita a hipótese da dopamina é o facto de a clozapina (antipsicótico atípico) ser dos fármacos mais eficazes no tratamento da doença mas também é aquele que possui os níveis mais baixos de ocupação de recetores D₂.^{23,30}

- **Hipótese do Glutamato**

O glutamato é um dos principais neurotransmissores excitatórios, mais de metade dos neurónios contém glutamato e este contribui para o desenvolvimento cerebral, aprendizagem e memória.³²

Inicialmente, a hipótese do glutamato sugeria que apenas existia um défice na sua neurotransmissão no entanto outras evidências demonstraram que o glutamato pode desempenhar um papel mais ativo na doença.³⁰

A fenciclidina e a cetamina são inibidores não-competitivos nos recetores NMDA que produzem estados psicóticos similares aos de esquizofrenia e são o ponto de partida para o desenvolvimento de fármacos antipsicóticos e também o início da hipótese de que um défice no funcionamento dos recetores NMDA poderia contribuir para a doença.²⁹

Os recetores NMDA assumem um papel importante na ligação dos axónios ao seu destino final durante o desenvolvimento neurológico. A transmissão glutamatérgica reduzida nos recetores NDMA especialmente no córtex límbico, hipocampo e no estriado ventral, áreas críticas para a esquizofrenia, é mais um dado que suporta o papel do glutamato na doença.²³

Outra evidência é que os recetores NMDA necessitam de glicina para estarem ativos, foi sugerido que no caso dos doentes com esquizofrenia o local de ligação da glicina nos recetores não se encontrava totalmente saturado e por isso é também considerado um alvo no desenvolvimento de fármacos.²⁹

No entanto existem algumas limitações a esta teoria, por exemplo os ensaios em que se utilizaram fármacos que têm como alvo as vias glutamatérgicas mostraram-se inconclusivos e ao momento não existe nenhum fármaco cujo mecanismo de ação envolva o glutamato.

2.6. Mudanças Estruturais no Cérebro

De acordo com a observação e comparação de imagens de ressonância magnética e tomografia foi possível verificar que existem alterações estruturais no cérebro de doentes esquizofrênicos.

As alterações estruturais incluem diminuição do volume da substância cinzenta na região temporal medial, superior e pré-frontal, para além de alterações na substância branca e do aumento do volume ventricular.^{33,34}

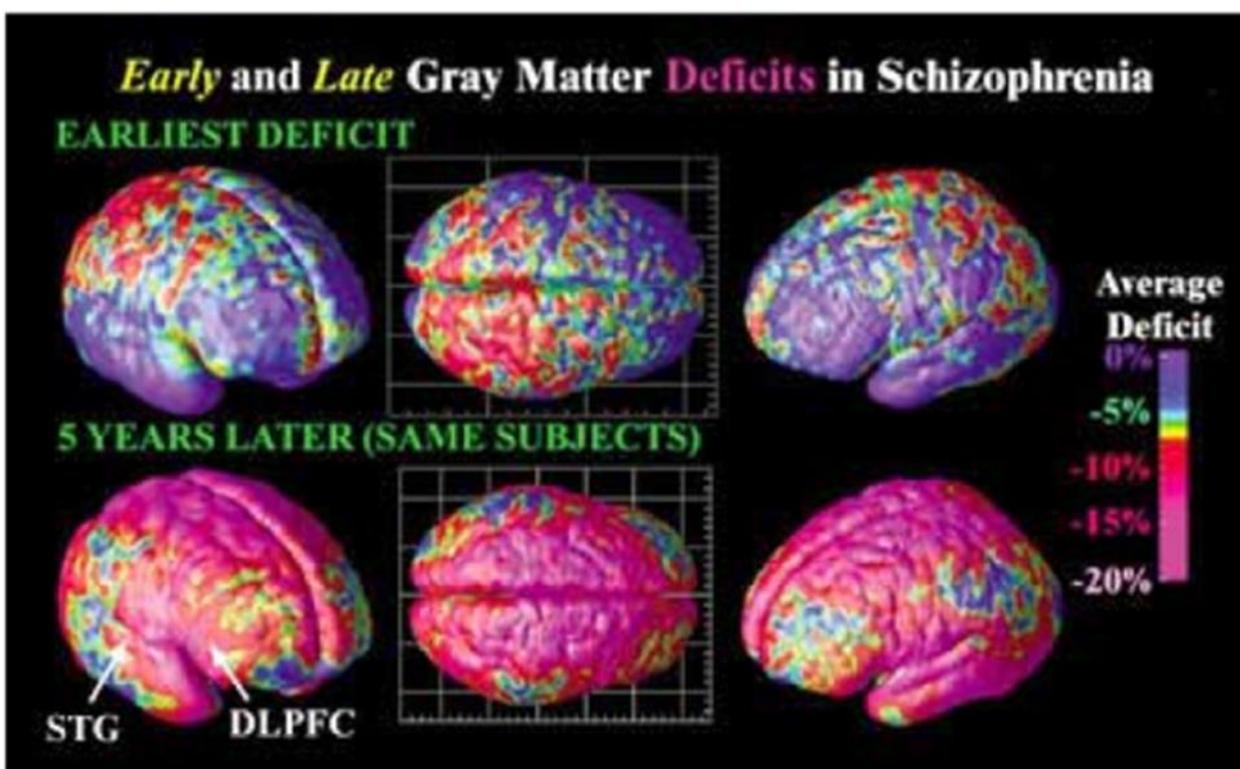


Figura 2: Evolução da substância cinzenta no decurso da esquizofrenia³⁵

A imagem acima resulta de um estudo que consistiu em verificar se existia alguma mudança ao longo de 5 anos comparando indivíduos esquizofrênicos a indivíduos controlo. A diminuição da substância cinzenta é indicada pelos tons rosa e vermelho enquanto as zonas estáveis se encontram a azul.³⁵

3. Fármacos Antipsicóticos

Os antipsicóticos são terapêutica comum a vários transtornos mentais como a esquizofrenia, transtorno bipolar e outros transtornos psicóticos. Este grupo de fármacos reduz os sintomas psicóticos para além de melhorar o humor e reduzir distúrbios de sono.²⁹

A introdução dos antipsicóticos típicos (AT), ou de primeira geração, demonstrou resultados satisfatórios no controlo dos sintomas positivos dado que o seu mecanismo de ação está essencialmente relacionado com o antagonismo dos recetores D_2 .

Os antipsicóticos atípicos (AA), ou de segunda geração, surgiram mais tarde e para além da afinidade com os recetores D_2 ser “mais rápida” em comparação aos típicos, também apresentam afinidade para os recetores de serotonina $5-HT_{2A}$.³⁶

Ainda que pertençam ao mesmo grupo de fármacos existem algumas diferenças entre os AT e os AA que podem influenciar a escolha da terapêutica. Por exemplo, os AT têm maior afinidade para os recetores D_2 em relação aos AA o que traduz na ocorrência de efeitos extrapiramidais mais frequentemente (movimentos distónicos, síndromes parkinsónicas).³⁷

No entanto, apesar menor ocorrência de efeitos extrapiramidais os AA têm tendência para causar efeitos adversos a nível metabólico tais como aumento de peso, hiperlipidémia e diabetes.³⁸

No caso da esquizofrenia, os antipsicóticos são mais eficazes no tratamento dos sintomas positivos do que nos sintomas negativos e défices cognitivos.³⁹

Em seguida é apresentada uma tabela com os antipsicóticos que até ao momento estão autorizados e são comercializados em Portugal.

Tabela 3: Fármacos antipsicóticos autorizados e comercializados em Portugal

Tipo	Fármaco/Formas Farmacêuticas	Mecanismo de Ação	Indicações Terapêuticas
Típicos	Ciamemazina ⁴⁰ (comprimidos e solução oral)	Marcada atividade anti-histamínica	- Estados ansiosos das evoluções psicóticas - Estados neuróticos de evolução grave - Estados de agressividade em psicóticos, epilépticos e outros
	Clorpromazina ⁴¹ (comprimidos e solução oral)	Atividade dopaminérgica moderada e propriedades anti-histamínicas, adrenolíticas e anticolinérgicas marcadas	- Psicoses agudas: agitação psicomotora, excitação maníaca, síndromes confusionais - Psicoses crónicas: estados esquizofrénicos, estados delirantes crónicos
	Flufenazina ⁴² (solução injetável)	Desconhecido	Tratamento de longa duração de doenças psicóticas
	Flupentixol ⁴³ (solução injetável)	Efeito bloqueador dos recetores dopaminérgicos e possivelmente dos recetores serotoninérgicos 5-HT	Tratamento de manutenção da esquizofrenia
	Haloperidol ⁴⁴ (comprimidos, solução oral e solução injetável)	Antagonista dos recetores D ₂ com baixa atividade α -1-adrenérgica e sem atividade anti-histamínica ou anti-colinérgica	- Tratamento da esquizofrenia - Tratamentos agudos de <i>delirium</i> em caso de falha de tratamentos não farmacológicos - Tratamento de episódios maníacos associados à perturbação bipolar - Tratamento de agitação psicomotora aguda associada a doença psicótica
	Levomepromazina ⁴⁵ (comprimidos, solução oral e solução injetável)	Atividade anticolinérgica acentuada com potente ação sedativa central	- Tratamento da esquizofrenia quando é desejada redução da atividade psicomotora
	Melperona ⁴⁶ (comprimidos)	Baixa afinidade para recetores D ₂ do corpo estriado (menos efeitos extrapiramidais)	- Esquizofrenia aguda e crónica - Síndrome de abstinência alcoólica - Estados confusionais, ansiedade, agitação e inquietação noturna no doente idoso
	Pimozida ⁴⁷ (comprimidos)	Bloqueio dos recetores dopaminérgicos centrais	- Tratamento antipsicótico de manutenção a longo prazo a fim de melhorar a integração social
	Zuclopentixol ⁴⁸ (solução injetável)	Bloqueio dos recetores dopaminérgicos e possível bloqueio dos 5-HT	Tratamento inicial de psicoses agudas e exacerbação de psicose crónica.
Atípicos	Amisulprida ⁴⁹ (comprimidos e solução oral)	Antagonismos dos recetores D ₂ e D ₃ . Não possui afinidade para recetores serotoninérgicos, α -adrenérgicos, histamínicos e colinérgicos	Tratamento de perturbações esquizofrénicas agudas e crónicas, dos sintomas positivos e negativos.
	Aripiprazol ⁵⁰ (comprimidos, comprimidos orodispersíveis, pó e veículo para suspensão injetável, solução oral)	Agonista parcial dos recetores D ₂ e 5-HT _{1A} , antagonista dos recetores serotoninérgicos 5-HT _{2A}	- Tratamento da esquizofrenia - Tratamento de episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar e prevenção de novos episódios.

Tabela 3: Fármacos antipsicóticos autorizados e comercializados em Portugal (Continuação)

Tipo	Fármaco/Formas Farmacêuticas	Mecanismo de Ação	Indicações Terapêuticas
Atípicos	Clozapina ⁵¹ (comprimidos)	Fracá atividade bloqueadora dos recetores D ₁ , D ₂ , D ₃ e D ₅ mas elevada potência para bloquear os D ₄ . Antagonista adrenérgico, serotoninérgico, colinérgico e histaminérgico	<ul style="list-style-type: none"> - Doentes esquizofrénicos resistentes ao tratamento - Doentes esquizofrénicos que tenham reações adversas neurológicas graves
	Olanzapina ⁵² (comprimidos, comprimidos orodispersíveis)	Antagonista dos recetores 5-HT, dopaminérgicos e colinérgicos. Maior afinidade para os recetores 5-HT do que dopaminérgicos,	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento da esquizofrenia - Tratamento de episódio maníaco moderado a grave
	Paliperidona ⁵³ (comprimidos, suspensão injetável)	Ligação forte aos recetores 5-HT ₂ e D ₂ . Bloqueio dos recetores α -1 e, em menor extensão, dos H1 e 2	Tratamento de esquizofrenia em adultos
	Quetiapina ⁵⁴ (comprimidos)	Antagonismo dos recetores 5-HT ₂ , D ₁ e D ₂ . Alta afinidade para recetores histaminérgicos e adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento da esquizofrenia - Tratamento da perturbação bipolar
	Risperidona ⁵⁵ (comprimidos, comprimidos orodispersíveis, solução oral, pó e veículo para suspensão injetável)	Antagonista dos recetores 5-HT e D ₂	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento da esquizofrenia - Tratamento de episódios maníacos moderados a graves na doença bipolar - Tratamento de curta duração de agressão persistente em crianças e adolescentes com função intelectual abaixo da média.
	Sulpirida ⁵⁶ (comprimidos e cápsulas)	Antagonista dos recetores dopaminérgicos sobretudo no hipotálamo	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de estados depressivos, psicoses agudas e crónicas. - Inibição psicomotora nas depressões e psicoses.
	Tiaprida ⁵⁷ (comprimidos e solução injetável)	Antagonista dos recetores dopaminérgicos	<ul style="list-style-type: none"> - Perturbações do comportamento em doentes com demência e em caso de abstinência alcoólica - Discinésias e outros movimentos anormais.
	Ziprasidona ⁵⁸ (comprimidos, cápsulas, suspensão oral, pó e solvente para solução injetável)	Potente antagonista dos recetores 5-HT _{2A} e D ₂ . Inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina.	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de Esquizofrenia em adultos - Tratamento de episódios de mania na perturbação bipolar
	Zotepina ⁵⁹ (comprimidos)	Antagonismo dos recetores D ₁ , D ₂ e 5-HT. Inibe a recaptção de noradrenalina e liga-se aos recetores α 1 – adrenérgicos e H1.	Tratamento de esquizofrenia

Parte II

Monografia

Esquizofrenia: Patologia e Estratégias Terapêuticas

primeiros dias ou semanas de tratamento, são dependentes da dose e podem desaparecer com a diminuição da dose ou descontinuação do tratamento. Os EA extrapiramidais crônicos (discinésia tardia e distonia tardia) ocorrem meses ou anos após o início da terapêutica, podem persistir após a descontinuação.¹¹

Os AA possuem menor afinidade para os recetores D_2 em relação os AT o que se traduz na menor ocorrência de efeitos extrapiramidais. O facto de os AA se dissociarem mais rapidamente dos recetores D_2 relativamente aos AT também contribui para a menor ocorrência destes EA.⁶³

A maior incidência de efeitos extrapiramidais ocorre com o haloperidol e a menor incidência ocorre com a quetiapina e a olanzapina.³⁶

A síndrome neuroléptico maligno é caracterizado por rigidez muscular, hipertermia, mudanças no estado mental e aumento dos níveis de creatina-cinase, a sua fisiopatologia é pouco clara mas a hipótese mais consensual é a de que o aparecimento dos sintomas se encontra relacionado com a redução súbita da atividade dopaminérgica provocada pela atividade antagonista dos antipsicóticos. A incidência desta síndrome é bastante baixa para doentes tratados com AT e ainda mais baixa para os AA mas pode ocorrer nas duas categorias em particular com o flupentixol, o haloperidol e a flufenazina bem como a olanzapina, a risperidona e a quetiapina ainda que com menor frequência e severidade nestes últimos exemplos.^{36; 63; 64}

- **Sedação**

A sedação é um efeito adverso muito comum tanto nos AT como nos AA e está relacionado com a ação antagonista sobre os recetores histamínicos, adrenérgicos e dopaminérgicos. O efeito sedativo é sentido principalmente no início do tratamento e pode até ser benéfico no caso de doentes muito agitados.¹¹

Entre os antipsicóticos com maior ação sedativa está a clozapina, a zotepina e a clorpromazina.³⁶

- **Efeitos Cardiovasculares**

Os efeitos cardiovasculares adversos dos antipsicóticos incluem hipotensão ortostática, taquicardia e prolongamento do intervalo QT.

A hipotensão ortostática resulta da ação anti-adrenérgica de antipsicóticos com alta afinidade para estes recetores como a risperidona ou a clozapina que têm maior potencial

para causar hipotensão ortostática. Titulação gradual, doses diárias mais baixas ou mais repartidas podem contribuir para a minimização deste efeito.^{11,36}

A taquicardia resulta da ação anti-colinérgica mas também pode resultar da hipotensão ortostática, é mais comum em AT de baixa potência como a clorpromazina e apenas num AA, a clozapina.⁶⁶

O tempo necessário para a repolarização dos ventrículos é dado pelo intervalo QT, o prolongamento deste intervalo está associado a um risco aumentado de *Torsades de Pointes*. Entre os AT, é a pimozida e o haloperidol (intravenoso e em dose alta) que estão associados ao prolongamento do intervalo QT bem como a ziprasidona nos AA.^{11,66}

- **Efeitos Metabólicos e Endócrinos**

Associado ao uso de antipsicóticos está o ganho de peso corporal que a longo prazo acaba por ter como consequências a hiperglicémia e a hiperlipidémia. O ganho de peso devido ao consumo de antipsicóticos está relacionado com a deposição aumentada de gordura no tecido adiposo visceral e por isso há maior risco de desenvolver hiperglicémia e hiperlipidémia.^{29,67}

A clozapina e a olanzapina são os fármacos que levam a um maior ganho de peso com consequente risco aumentado para o desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* Tipo 2 e dislipidémia. Pelo contrário, o haloperidol, a ziprasidona e o aripiprazol produzem pouco aumento de peso.^{36,67}

Ao nível endócrino também ocorrem algumas alterações como a hiperprolactinémia, níveis elevados de prolactina estão associados a desregulações nas mulheres como a amenorreia e infertilidade, e nos homens a ocorrência de ginecomastia e disfunções sexuais. Um longo período de hiperprolactinémia produz deficiência de testosterona nos homens e de estrogénios nas mulheres que pode resultar na diminuição da densidade mineral óssea.^{11,68}

À exceção da risperidona, os AA tendem a produzir menos efeitos relativamente à produção aumentada de prolactina, AT como a amissulprida e o haloperidol tendem a produzir maiores alterações nos níveis de prolactina.³⁶

Se se registarem níveis elevados de prolactina e os seus efeitos se manifestarem é recomendado que a dose de fármaco seja reduzida ou que haja troca para um AA (exceto a risperidona).¹¹

3.3. Comparação entre Antipsicóticos

Como foi descrito anteriormente, uma das principais diferenças entre AA e AT está nos efeitos adversos que se verificam em cada um dos grupos, sendo que os AA tendem a produzir efeitos extrapiramidais menos severos em relação aos AT e isso pode influenciar a escolha do fármaco a utilizar.

O *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)* é um estudo realizado nos EUA cujo objetivo era comparar a efetividade entre a Perfenazina (AT) e quatro AA (olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona) em 1493 doentes com diagnóstico esquizofrênico, ou seja se existem vantagens dos AA sobre os AT. Uma das conclusões retiradas deste estudo é que em termos de efetividade não existem diferenças entre a Perfenazina e os AA.^{69,70}

No Reino Unido, o *Cost Utility of Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS)* comparou fármacos que se apresentam agrupados na maioria das *guidelines*: AT vs. AA (exceto a Clozapina) e AA vs. Clozapina. No primeiro caso, os indivíduos em estudo eram candidatos a uma revisão da terapêutica uma vez que não havia uma resposta satisfatória ou existiam efeitos adversos, concluiu-se que não existem diferenças significativas dos AT para os AA no tratamento mais eficaz dos sintomas e na melhoria qualidade de vida. No segundo caso, os indivíduos em estudo não demonstravam melhorias ao fim da utilização de dois ou mais fármacos, verificou-se uma clara vantagem da clozapina na melhoria dos sintomas em relação a outros AA.^{70,71}

De acordo com a NICE não existem evidências suficientes para determinar a maior eficácia dos AA em relação aos AT e conclui que, à exceção da clozapina, não há superioridade farmacológica entre AA e AT.⁹

4. Estratégia Terapêutica na Fase Aguda

Na fase aguda da esquizofrenia estão incluídos o primeiro episódio e recidivas no curso crónico da doença. Os objetivos do tratamento durante a fase aguda são reduzir a gravidade da psicose e dos sintomas relacionados, controlo do desequilíbrio comportamental, prevenir futuros episódios psicóticos e compreender os fatores que desencadearam o episódio agudo. Os fatores que mais contribuem para o desencadear da fase aguda são a falta de adesão à terapêutica, abuso de substâncias e eventos geradores de altos níveis de *stress*.^{11,72}

Ao iniciar o tratamento o doente deve estar consciente dos riscos e benefícios da terapêutica antipsicótica, bem como compreender os seus alvos (alucinações, delírios, ansiedade) e efeitos adversos. A fim de monitorizar os efeitos da terapêutica deve manter-se um registo e acompanhamentos de parâmetros como a ocorrência de efeitos extrapiramidais, IMC, glicémia, sinais de hiperprolactinémia entre outros.^{9,23}

A escolha da terapêutica é feita com base na experiência anterior do doente com antipsicóticos. Usualmente os AA devem ser considerados como primeira escolha uma vez que apresentam menor tendência para provocar efeitos extrapiramidais. No caso de doentes que tenham sido tratados anteriormente com AT este grupo de antipsicóticos torna-se a primeira escolha. A maioria dos doentes prefere formas farmacêuticas orais no entanto nos casos de recaídas recorrentes devido à falta de adesão à terapêutica deve considerar-se formulações injetáveis de longa ação.¹¹

A determinação da dose de antipsicóticos a administrar pode ser complicada uma vez que existe um período de tempo entre o início da terapêutica e a resposta inicial que varia entre 2 a 4 semanas, uma resposta ótima pode levar pelo menos 6 meses a ser atingida. É crucial determinar uma dose que seja eficaz e que ao mesmo tempo não cause efeitos adversos que o doente não consiga tolerar. No caso dos AT a dose considerada ótima é a que se situa no limite de causar efeitos extrapiramidais, para os AA a dose terapêutica deve ser definida de acordo com o intervalo definido no RCM. As doses devem ser tituladas de acordo a tolerância do doente, caso seja necessário um aumento de dose ou mudança da medicação deve ser efetuada uma monitorização de 2-4 semanas antes de proceder a qualquer alteração.¹¹

É comum o uso de fármacos adjuvantes como as benzodiazepinas em doentes que se demonstrem muito agitados ou agressivos, os antidepressivos para melhoria dos sintomas negativos ou ainda inibidores da acetilcolinesterase, como o donepezilo, para melhoria das funções cognitivas.^{23,73,74}

Se não são registadas melhorias no estado do doente, a falta de resposta à terapêutica pode ser explicada pela falta de adesão à terapêutica, problemas ao nível da absorção ou do metabolismo dos fármacos. Se nenhum dos problemas anteriores se registar e ainda assim não houver uma resposta satisfatória pode considerar-se um ajuste de dose ou um fármaco diferente.¹¹

5. Estratégia Terapêutica na Fase de Estabilização e Fase Estável

Na fase de estabilização e na fase estável da esquizofrenia os objetivos do tratamento farmacológico são o controlo dos sintomas, evitar recaídas e melhorar a qualidade de vida do doente havendo sempre a monitorização da ocorrência de eventuais efeitos adversos.⁷⁵

Durante a fase de estabilização se o doente possui uma resposta terapêutica adequada com mínimo de efeitos adversos, este deve ser monitorizado durante seis meses a fim de evitar diminuição desadequada da dose ou mudança do fármaco que podem levar a uma recaída num curto espaço de tempo durante esta fase.²³

Durante a fase estável a monitorização de eventuais efeitos adversos continua e para maior parte dos doentes estão recomendadas intervenções não farmacológicas como a terapia psicossocial como adjuvante ao tratamento farmacológico com a finalidade de melhorar as capacidades cognitivas e a qualidade de vida do doente.⁷⁵

O tratamento a longo prazo é bastante complexo, existem doentes que toleram bem a terapêutica antipsicótica e não registam recaídas, no entanto mesmo com a terapêutica de manutenção existem doentes com ocorrência de episódios psicóticos na maioria das vezes por falta de adesão à terapêutica devido aos efeitos adversos, principalmente neurológicos. No entanto é possível antecipar uma exacerbação, sinais como alteração dos padrões de sono ou alteração nas atividades diárias do doente podem ser precedentes de um episódio psicótico.²³

Os antipsicóticos usados na fase aguda são usualmente a escolha para o tratamento de manutenção, relativamente à dosagem a considerar esta deve ser titulada para a mínima possível, em que há controlo dos sintomas e minimização de efeitos adversos.⁷⁶

Relativamente à duração da terapêutica de manutenção é recomendado que doentes com um episódio agudo sejam tratados durante pelo menos um ano ou no caso de doentes com múltiplos episódios durante pelo menos cinco anos.⁶²

Sendo que maioria dos doentes necessita de terapêutica antipsicótica a longo prazo deve considerar-se o risco de discinésia tardia e os efeitos metabólicos.

6. Abordagem da Esquizofrenia Resistente ao Tratamento (ERT)

Quando o doente não responde ao tratamento com pelo menos dois antipsicóticos diferentes na dose e duração adequada estamos perante ERT. As mudanças que ocorrem a nível da transmissão pré-sináptica de dopamina que se observam na esquizofrenia, não ocorrem no caso da ERT e por isso é que a terapêutica antipsicótica falha.⁷⁷

Nestes casos, recorre-se à utilização da clozapina. A clozapina tem eficácia superior em relação a outros antipsicóticos e possui afinidade para os recetores dopaminérgicos, serotoninérgicos, α -adrenérgicos, histaminérgicos e muscarínicos. Apesar da sua eficácia mesmo nos doentes sem ERT, o uso da clozapina apresenta alguns efeitos adversos que não estão presentes em outros antipsicóticos. A agranulocitose e a miocardite são os efeitos adversos mais proeminentes na clozapina e por isso o seu uso é quase restrito à ERT. A utilização da clozapina requer monitorização da contagem leucocitária e contagem absoluta de neutrófilos.^{23,51}

Dado o risco de agranulocitose, a clozapina só está indicada para os doentes que “apresentem inicialmente níveis leucocitários normais, com monitorização semanal durante as primeiras 18 semanas e, posteriormente, em intervalos de, pelo menos, 4 semanas”, a monitorização deve continuar até quatro semanas após a interrupção do tratamento.

Na ERT só se recorre à associação de antipsicóticos quando o uso isolado de clozapina não é eficaz, neste caso não deve ser usado um antipsicótico que aumente os efeitos adversos da clozapina.³⁹

7. Terapêutica Farmacológica Emergente

A descoberta de novas terapêuticas vêm colmatar necessidades existentes como o tratamento dos sintomas negativos, mais opções para os doentes resistentes ao tratamento, melhores perfis de segurança ou melhorar a adesão à terapêutica.⁷⁸

Das mais recentes alternativas terapêuticas destaca-se a Cariprazina, aprovada pela FDA em 2015, agonista parcial dos recetores D_3 e antagonista dos $5-HT_2$ que produz melhorias nos doentes com sintomas predominantemente negativos para além de prevenir eventuais recaídas em tratamentos a longo prazo.⁷⁹

Ao nível das formulações injetáveis de longa ação, a FDA aprovou em 2015 o Aripiprazol-Lauroxil e o Palmitato de Paliperidona que visam prolongar ainda mais o tempo entre administrações.

Para além dos fármacos já aprovados, existem algumas moléculas em desenvolvimento como a Lumateperona (fase III), um antagonista potente dos recetores $5-HT_{2A}$ que evidencia poucas alterações a nível da prolactina, peso, intervalo QT e efeitos extrapiramidais.⁸⁰

Dado a falta de profundo conhecimento acerca dos mecanismos de doença e a relação entre todos os fatores torna-se uma tarefa complicada desenvolver moléculas com

mecanismos de ação que sejam eficazes mas que ao mesmo tempo evitem efeitos adversos graves.

8. Tratamento Não-Farmacológico

Apesar do tratamento farmacológico ser a base do tratamento da esquizofrenia, tendo em conta o impacto que a doença tem na vida do doente e dos que o rodeiam é necessária intervenção não farmacológica.

Uma das intervenções psicológicas mais recorrentes na esquizofrenia é a terapia de comportamento cognitivo cujo objetivo é melhorar os sintomas negativos e as suas consequências, levar o doente a estabelecer relações entre os seus pensamentos, sintomas ou comportamentos respetivamente com os sintomas reduzindo assim a ansiedade associada.⁸¹

Outras abordagens psicoterapêuticas, individuais e em grupo, contribuem para a educação do doente em relação à doença e à medicação facilitando assim a adesão à terapêutica e reduzindo a probabilidade de ocorrerem novos episódios psicóticos.⁸²

9. Conclusão

A esquizofrenia é uma doença bastante complexa que afeta não só a qualidade de vida dos doentes mas também daqueles que os rodeiam.

Apesar de todas as interrogações que a esquizofrenia suscita ao nível do mecanismo da doença já estão determinados alguns fatores que contribuem para o desenvolvimento desta tais como as complicações na gravidez e no parto, alguns fatores genéticos ou ainda as características psicossociais que envolvem o doente. Existem várias hipóteses que explicam o mecanismo da esquizofrenia a nível cerebral, ainda que nenhuma hipótese seja absoluta e que haja a contribuição de várias hipóteses, a mais consensual aponta as alterações na neurotransmissão dopaminérgica em diferentes regiões do cérebro como responsáveis pelos sintomas positivos e negativos.

Ainda que não existam biomarcadores que contribuam para o diagnóstico da esquizofrenia, este é baseado num conjunto de critérios que avaliam tanto os sintomas positivos como os sintomas negativos para além das ações do doente.

A terapêutica antipsicótica é a base do tratamento dos sintomas de esquizofrenia. Os antipsicóticos dividem-se em dois grupos, os típicos e os atípicos ainda que em termos de eficácia não se registem diferenças significativas é na ocorrência de efeitos adversos que se diferenciam, apesar dos efeitos adversos serem transversais aos dois grupos, os antipsicóticos típicos são mais suscetíveis de gerar efeitos piramidais enquanto os atípicos estão relacionados com os efeitos adversos a nível metabólico.

Dado que o decurso da esquizofrenia se divide por fases, o mesmo acontece com o tratamento farmacológico, na fase aguda o objetivo é reduzir os sintomas psicóticos bem como controlar o desequilíbrio comportamental, na fase estável e de estabilização o tratamento tem como objetivo prosseguir com o controlo dos sintomas aliando a terapêutica não-farmacológica de forma a promover a recuperação do doente, em todas as fases é necessário ter em atenção os efeitos adversos e o seu impacto na adesão à terapêutica. Ainda relativamente à terapêutica não se verificam diferenças significativas nas *guidelines* estabelecidas.

Apesar de todo o conhecimento sobre a esquizofrenia, o maior obstáculo continua a ser o estigma atribuído aos doentes e doenças mentais, por isso é impreterível que as doenças mentais passem também a ocupar um lugar de destaque no panorama da saúde global.

Referências Bibliográficas

1. XAVIER, M., BAPTISTA, H., MENDES, J. M., MAGALHÃES, P. and CALDAS-DE-ALMEIDA, J. M. **Implementing the World Mental Health Survey Initiative in Portugal - rationale, design and fieldwork procedures.** Int. J. Ment. Health Syst., 7 (2013) 19.
2. DIRECÇÃO GERAL DA SAÚDE. **Programa Nacional para a Saúde Mental 2017.** DGS (2017).[Acedido a 3 de fevereiro 2018]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/em-destaque/relatorio-do-programa-nacional-para-a-saude-mental-2017.aspx>
3. WHO. **Schizophrenia.** WHO (2016) [Acedido a 3 de fevereiro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/>
4. GOUVEIA, M., ASCENÇÃO, R., FIORENTINO, F., PASCOAL, J., COSTA, J. and BORGES, M. **The cost and burden of schizophrenia in Portugal in 2015.** Int. J. Clin. Neurosci. Ment. Heal.4 (Suppl.3), (2018).
5. WHO. - **Nations for Mental Health:: Schizophrenia and public health** [Acedido a 3 fevereiro 2018]. Disponível na Internet:http://www.who.int/mental_health/media/en/55.pdf?ua=1
6. PATEL, K. R., CHERIAN, J., GOHIL, K. and ATKINSON, D. **Schizophrenia: overview and treatment options.** P T, 39 (2014) 638–45.
7. KASPER, D. L.; FAUCI, A. S.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L.; LOSCALZO, J. - **HARRISON’S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE.** 19TH. ED., MCGRAW HILL EDUCATION, NEW YORK, 2015, ISBN: 978-0-07-180216-1 , p. 2720-2722.
8. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **What Is Schizophrenia?** (2017) [Acedido a: 15 fevereiro 2018]. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/patients-families/schizophrenia/what-is-schizophrenia>
9. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH - **Psychosis and schizophrenia in adults: The NICE guideline on treatment and management** [Acedido a 15 fevereiro 2018]. Disponível na Internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>
10. MÖLLER, H.-J. **Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia.** Eur Psychiatry, 22 (6) (2007) 380-386.

11. LEHMAN, A.; LIEBERMAN, J.A.; DIXON, L.B.; MCGLASHAN, T.H.; MILLER, A.L.; PERJINS, D.O.; KREYENBUHL, J. - **Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia**. 2010. [Acedido a 15 fevereiro 2018]. Disponível na Internet: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf
12. LARSON, M. K., WALKER, E. F. and COMPTON, M. T. **Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders**. *Expert Rev. Neurother.*, 10 (2010) 1347–59.
13. LEUCHT, S., KANE, J. M., KISSLING, W., HAMANN, J., ETSCHER, E. and ENGEL, R. R. **What does the PANSS mean?** *Schizophr. Res.*, 79 (2005) 231–238.
14. KUMARI, S., MPH, M., MALIK, M., FLORIVAL, M. C., MANALAI, M. P., MD and MD, S. S. **An Assessment of Five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used Symptoms Rating Scales in Schizophrenia and Comparison to Newer Scales (CAINS, BNSS)**. *J. Addict. Res. Ther.*, 08 (2017).
15. **A Systematic Review of Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia - APPENDIX 3, VALIDITY OF PSYCHIATRIC SYMPTOM SCALES AND CLINICAL IMPLICATIONS**. [Acedido a 10 de mar. 2018] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169692/>
16. OWEN, M. J., SAWA, A. and MORTENSEN, P. B. **Schizophrenia**. *Lancet (London, England)*, 388 (2016) 86–97.
17. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5th. ed. Washington (2013).
18. GAEBEL, W., BARCH, D. M., BUSTILLO, J., GUR, R. E., HECKERS, S., MALASPINA, D., OWEN, M. J., SCHULTZ, S., TSUANG, M., VAN OS, J. and CARPENTER, W. **Definition and description of schizophrenia in the DSM-5**. *Schizophr. Res.*, 150 (2013) 3–10.
19. SCHIZOPHRENIA SOCIETY OF CANADA. **Learn More About Schizophrenia**. [Acedido a 1 março 2018]. Disponível em: http://www.schizophrenia.ca/learn_more_about_schizophrenia.php#4
20. TARBOX, S. I. and POGUE-GEILE, M. F. **Development of Social Functioning in Preschizophrenia Children and Adolescents: A Systematic Review**. *Psychol.*

- Bull., 134 (2008) 561–583.
21. BRADY, K. T. and SINHA, R. **Co-occurring mental and substance use disorders: The neurobiological effects of chronic stress.** American Journal of Psychiatry 162 (2005) 1483–1493.
 22. VOLKOW, N. D. **Substance Use Disorders in Schizophrenia--Clinical Implications of Comorbidity.** Schizophr. Bull., 35 (2009) 469–472.
 23. KAY, J.; TASMAN, A. - **Essentials of Psychiatry** . 1ª Edição, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2006, ISBN 0-470-01854-2.p. 497–526.
 24. LANG, U. E., PULS, I., MÜLLER, D. J., STRUTZ-SEEBOHM, N. and GALLINAT, J. **Molecular mechanisms of schizophrenia.** Cellular Physiology and Biochemistry 20 (2007) 687–702.
 25. BASSETT, A. S. and CHOW, E. W. C. **Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome.** Curr. Psychiatry Rep., 10 (2008) 148–157.
 26. MCGRATH, J., SAHA, S., CHANT, D. and WELHAM, J. **Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality.** Epidemiol. Rev., 30 (2008) 67–76.
 27. ABEL, K. M., DRAKE, R. and GOLDSTEIN, J. M. **Sex differences in schizophrenia.** Int. Rev. Psychiatry, 22 (2010) 417–28.
 28. FATEMI, S. H. and FOLSOM, T. D. **The neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia, revisited.** Schizophrenia Bulletin 35 (2009) 528–548.
 29. KATZUNG, B.G; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J.; - **Basic and Clinical Pharmacology.** 12th. ed.,New York: McGraw Hill ,2012.ISBN: 978-0-07-176402-5. p.501–513.
 30. HOWES, O., MCCUTCHEON, R. and STONE, J. **Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century.** Journal of Psychopharmacology 29 (2015) 97–115.
 31. GRÜNDER, G. and CUMMING, P. **The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Current Status.** Neurobiol. Schizophr., (2016) 109–124 .
 32. HARVARD HEALTH PUBLISHING- **The glutamate hypothesis for schizophrenia.** [Acedido em 20 fevereiro 2018]. Disponível na Internet:

https://www.health.harvard.edu/newsletter_article/The-glutamate-hypothesis-for-schizophrenia

33. DELISI, L. E., SZULC, K. U., BERTISCH, H. C., MAJCHER, M. and BROWN, K. **Understanding structural brain changes in schizophrenia.** Dialogues Clin. Neurosci., 8 (2006) 71–78.
34. KARLSGODT, K. H., SUN, D., CANNON, T. D. and CANNON, T. **Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia.** Curr Dir Psychol Sci, 19 (2010) 226–231.
35. THOMPSON, P., RAPOPORT, J. L., CANNON, T. D. and TOGA, A. W. **Imaging the Brain as Schizophrenia Develops: Dynamic & Genetic Brain Maps.** Prim. psychiatry, 9 (2002) 40–47.
36. SOLMI, M., MURRU, A., PACCHIAROTTI, I., UNDURRAGA, J., VERONESE, N., FORNARO, M., STUBBS, B., MONACO, F., VIETA, E., SEEMAN, M., CORRELL, C. and CARVALHO, A. **Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review.** Ther. Clin. Risk Manag., Volume 13 (2017) 757–777.
37. **Prontuário Terapêutico.** [Acedido a: 18 junho 2018]. Disponível na Internet: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
38. KÖSTER, L.-S., CARBON, M. and CORRELL, C. U. **Emerging drugs for schizophrenia: an update.** Expert Opin. Emerg. Drugs, 19 (2014) 511–531.
39. DIRECÇÃO GERAL DA SAÚDE - **NORMA DA DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE: UTILIZAÇÃO CLÍNICA DE ANTIPSICÓTICOS.** LISBOA. 2011.
40. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Ciamemazina.** (2015) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8391&tipo_doc=rcm
41. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Cloropromazina.** (2018) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4897&tipo_doc=rcm

42. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Flufenazina.** (2014) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=423&tipo_doc=rcm
43. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Flupentixol.** (2016) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30428&tipo_doc=rcm
44. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Haloperidol.** (2017) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4114&tipo_doc=rcm
45. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Levomepromazina.** (2017) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6294&tipo_doc=rcm
46. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Melperona.** (2015) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1274&tipo_doc=rcm
47. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Pimozida.** (2017) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6466&tipo_doc=rcm
48. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Zuclopentixol.** (2016) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1840&tipo_doc=rcm
49. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Amisulprida.** (2010) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47553&tipo_doc=rcm
50. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Aripiprazol.** (2015) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=586186&tipo_doc=rcm
51. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Clozapina.** (2016) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30661&tipo_doc=rcm

52. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Olanzapina.** (2017) [Acedido a: 14 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53693&tipo_doc=rcm
53. EMA. **Resumo das Características do Medicamento: Paliperidona.** [Acedido a: 18 agosto 2018]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150528131979/anx_131979_pt.pdf
54. I INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Quetiapina** [Acedido a: 18 agosto 2018]. Disponível na Internet: [:http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46702&tipo_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46702&tipo_doc=rcm)
55. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Risperidona.** (2016) [Acedido a: 18 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7607&tipo_doc=rcm
56. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Sulpirida.** (2017) [Acedido a: 18 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2762&tipo_doc=rcm
57. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Tiaprida.** (2012) [Acedido a: 18 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42017&tipo_doc=rcm
58. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Ziprasidona.** (2016) [Acedido a: 18 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56274&tipo_doc=rcm
59. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Zotepina.** (2015) [Acedido a: 18 agosto 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9815&tipo_doc=rcm
60. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. **Atypical Antipsychotic Drugs Information.** [Acedido a : 10 agosto 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094303.htm>
61. PARK, E. J., AMATYA, S., KIM, M. S., PARK, J. H., SEOL, E., LEE, H., SHIN, Y.-H. and NA, D. H. **Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia.** Arch. Pharm. Res., 36 (2013) 651–659.

62. LALLY, J. and MACCABE, J. H. **Antipsychotic medication in schizophrenia: A review.** Br. Med. Bull., 114 (2015) 169–179.
63. SYKES, D. A., MOORE, H., STOTT, L., HOLLIDAY, N., JAVITCH, J. A., LANE, J. R. and CHARLTON, S. J. **Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D₂ receptors.** Nat Commun. 8(1) (2017) 763.
64. BERMAN, B. D. **Neuroleptic Malignant Syndrome.** The Neurohospitalist, 1 (2011) 41–47.
65. ORUCH, R., PRYME, I. F., ENGELSEN, B. A. and LUND, A. **Neuroleptic malignant syndrome: An easily overlooked neurologic emergency.** Neuropsychiatric Disease and Treatment 13 (2017) 161–175.
66. MICHELSEN, J. W. and MEYER, J. M. **Cardiovascular effects of antipsychotics.** Expert Rev. Neurother., 7 (2007) 829–839.
67. TSCHONER, A., ENGL, J., LAIMER, M., KASER, S., RETTENBACHER, M., FLEISCHHACKER, W. W., PATSCH, J. R. and EBENBICHLER, C. F. **Metabolic side effects of antipsychotic medication.** Int. J. Clin. Pract., 61 (2007) 1356–1370.
68. BOSTWICK, J. R., GUTHRIE, S. K. and ELLINGROD, V. L. **Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia.** Pharmacotherapy, 29 (2009) 64–73.
69. MANSCHRECK, T. C. and BOSHER, R. A. **The CATIE Schizophrenia Trial: Results, impact, controversy.** Harvard Review of Psychiatry 15 (2007) 245–258.
70. LEWIS, S. and LIEBERMAN, J. **CATIE and CUtLASS: Can we handle the truth?** British Journal of Psychiatry 192 (2008) 161–163.
71. NABER, D. and LAMBERT, M. **The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: Results and implications for clinicians.** CNS Drugs 23 (2009) 649–659.
72. HASAN, A., FALKAI, P., WOBROCK, T., LIEBERMAN, J., GLENTHOJ, B., GATTAZ, W. F. and THIBAUT, F. **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part I: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance.** World J. Biol. Psychiatry, 13 (2012) 318–378.

73. SINGH, S. P., SINGH, V., KAR, N. and CHAN, K. **Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: Meta-analysis.** Br. J. Psychiatry, 197 (2010) 174–179.
74. CHOI, K. H., TIL, W. and KURTZ, M. M. **Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: Meta-analytical investigation of efficacy.** British Journal of Psychiatry 203 (2013) 172–178.
75. HASAN, A., FALKAI, P., WOBROCK, T., LIEBERMAN, J., GLENTHOJ, B., GATTAZ, W. F., THIBAUT, F. and Ü RGEN Ö LLER, H. M. **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects.** The World Journal of Biological Psychiatry.14 (2013) 2–44.
76. HASAN, A. ; FALKAI, P.; WOBROCK, T.; LIEBERMAN, J.; GLENTHØJ, B.; GATTAZ, W.F.; THIBAUT, F.; MÖLLER, H. **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia—a short version for primary care.** International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 21 (2017) 82–90.
77. LALLY, J., GAUGHRAN, F., TIMMS, P. and CURRAN, S. R. **Treatment-resistant schizophrenia: Current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics.** Pharmgenomics. Pers. Med., 9 (2016) 117–129.
78. FELLNER, C. **New Schizophrenia Treatments Address Unmet Clinical Needs.** P T, 42 (2017) 130–134.
79. GARNOCK-JONES, K. P. **Cariprazine: A Review in Schizophrenia.** CNS Drugs, 31 (2017) 513–525.
80. CITROME, L. **Emerging pharmacological therapies in schizophrenia: what’s new, what’s different, what’s next?** CNS Spectr., 21 (2016) 1–12.
81. MORRISON, A. K. **Cognitive behavior therapy for people with schizophrenia.** Psychiatry (Edgmont), 6 (2009) 32–9.
82. DICKERSON, F. B. and LEHMAN, A. F. **Evidence-Based Psychotherapy for Schizophrenia.** J. Nerv. Ment. Dis., 199 (2011) 520–526.

83. JONES, P. B., BARNES, T. R. E., DAVIES, L., DUNN, G., LLOYD, H., HAYHURST, K. P., MURRAY, R. M., MARKWICK, A. and LEWIS, S. W. **Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia.** Arch. Gen. Psychiatry, 63 (2006) 1079.

Anexos

TABLE 3. Choice of Medication in the Acute Phase of Schizophrenia

Patient Profile	Consider Medication From			
	Group 1: First-Generation Agents	Group 2: Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone, or Aripiprazole	Group 3: Clozapine	Group 4: Long-Acting Injectable Antipsychotic Agents
First episode		Yes		
Persistent suicidal ideation or behavior			Yes	
Persistent hostility and aggressive behavior			Yes	
Tardive dyskinesia		Yes; all group 2 drugs may not be equal in their lower or no tardive dyskinesia liability	Yes	
History of sensitivity to extrapyramidal side effects		Yes, except higher doses of risperidone		
History of sensitivity to prolactin elevation		Yes, except risperidone		
History of sensitivity to weight gain, hyperglycemia, or hyperlipidemia		Ziprasidone or aripiprazole		
Repeated nonadherence to pharmacological treatment				Yes

Figura 3: Escolha do fármaco antipsicótico na fase aguda segundo a APA¹¹

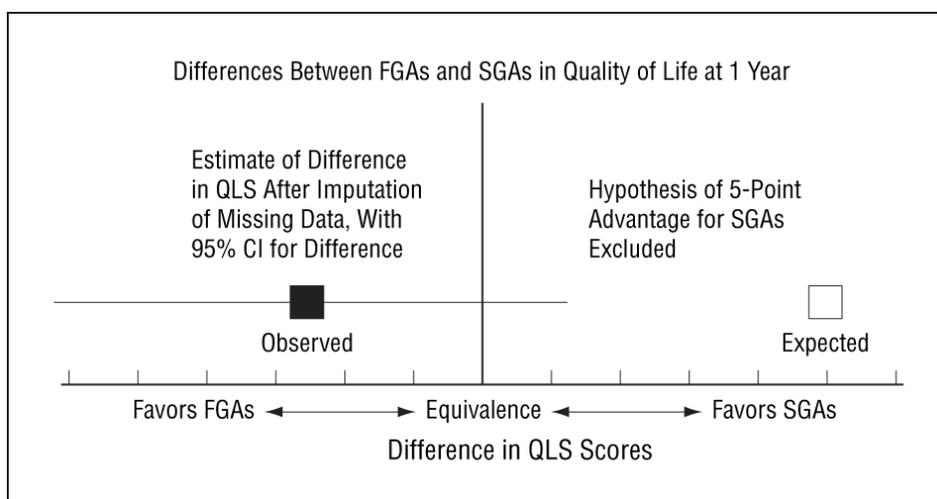


Figura 4: Diferenças entre AT e AA relativamente à Qualidade de Vida de acordo com o estudo CULASS⁸³

Table 5. Results of the Secondary Outcomes

Variable	FGA Arm		SGA Arm		Estimate	SE (95% CI)	P Value
	Patients, No.	Score, Mean (SD)	Patients, No.	Score, Mean (SD)			
PANSS*							
Total							
Baseline	118	72.9 (17.2)	109	71.3 (16.5)	2.3	1.5 (-0.6 to 5.2)	.13
52 wk	99	64.6 (15.1)	86	66.2 (17.5)			
After multiple imputations†					2.4	1.7 (-0.2 to 5.4)	.11
Positive subscale							
Baseline	118	15.9 (5.9)	109	15.5 (5.4)			.90
52 wk	99	13.9 (4.5)	86	14.0 (5.3)			
Negative subscale							
Baseline	118	20.6 (6.9)	109	20.0 (6.5)			.84
52 wk	99	17.3 (5.8)	86	18.2 (6.1)			
General subscale							
Baseline	118	36.4 (8.8)	109	35.8 (9.5)			.92
52 wk	99	33.3 (8.1)	86	34.0 (9.4)			
Global Assessment of Functioning scale†							
Total							
Baseline	118	45.6 (14.9)	108	42.7 (13.6)	0.1	1.4 (-2.6 to 2.7)	.96
52 wk	100	52.4 (13.3)	85	52.3 (13.9)			
Symptoms							
Baseline	103	44.42 (15.2)	96	43.1 (14.9)			.89
52 wk	100	50.96 (14.3)	85	51.6 (14.6)			
Disability							
Baseline	103	44.6 (14.1)	96	41.9 (13.3)			.94
52 wk	100	52.8 (13.0)	85	52.6 (14.4)			
Calgary depression scale*							
Baseline	118	6.6 (5.0)	108	6.9 (5.2)	0.5	0.4 (-0.2 to 1.3)	.16
52 wk	98	4.2 (3.8)	83	5.0 (3.9)			
Drug attitude inventory*							
Baseline	117	8.2 (11.5)	108	10.6 (10.6)	1.3	1.0 (-0.7 to 3.4)	.20
52 wk	96	10.9 (11.6)	81	14.4 (10.1)			
Compliance scale*							
Baseline	116	5.1 (1.3)	108	5.1 (1.4)			.20
52 wk	104	5.0 (1.5)	96	5.2 (1.6)			
Simpson-Angus extrapyramidal adverse effects scale*							
Baseline	115	4.4 (5.2)	104	4.2 (4.6)	0.2	0.4 (-0.6 to 0.9)	.66
52 wk	94	3.0 (3.9)	80	3.2 (3.7)			
Barnes Akathisia Rating Scale*							
Baseline	118	2.4 (3.0)	107	3.2 (2.6)	0.01	0.3 (-0.5 to 0.5)	.98
52 wk	95	1.5 (2.4)	81	2.0 (2.7)			
Abnormal Involuntary Movement Scale*							
Baseline	118	1.7 (2.9)	107	1.8 (3.3)	-0.2	0.4 (-1.0 to 0.6)	.63
52 wk	95	2.3 (4.5)	81	1.8 (3.3)			
Total of previous 3 scales*							
Baseline	115	8.5 (7.3)	104	9.0 (7.8)	-0.2	0.7 (-1.5 to 1.2)	.08
52 wk	94	6.8 (6.7)	80	7.1 (6.3)			
ANNSERS*							
Baseline	117	14.6 (9.3)	103	15.6 (9.6)	1.1	0.8 (-0.4 to 2.6)	.14
52 wk	95	10.8 (7.7)	82	12.5 (8.4)			

Abbreviations: ANNSERS, Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale; CI, confidence interval; FGA, first-generation antipsychotic; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SGA, second-generation antipsychotic.
 *High scores on this scale mean a worse outcome. A positive parameter estimate means that participants in the FGA arm are doing better.
 †High scores on this scale mean a better outcome. A negative parameter estimate means that participants in the FGA arm are doing better.

Figura 5: Diferenças na pontuação obtida em escalas de sintomas comprando AT e AA de acordo com o estudo CUtLASS⁸³