



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

PAOLA TURATTI E GIOVANA GARCIA DE SOUZA

**ESQUIZOFRENIA: TEORIAS E TRATAMENTOS:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Porto Alegre

2023

PAOLA TURATTI E GIOVANA GARCIA DE SOUZA

**ESQUIZOFRENIA: TEORIAS E TRATAMENTOS:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso
(TCC) apresentado ao Centro Universitário
Ritter dos Reis como parte das exigências para
obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Ma. Mirelle Hugo

Porto Alegre

2023

DEDICATÓRIA

Eu, Paola, dedico este trabalho a minha amada mãe, Raquel T. Turatti (in memorian) e a minha querida cunhada Claudia Figueiredo Rodrigues (in memorian) que inspirou a ideia deste trabalho.

Eu, Giovana, dedico este trabalho a minha mãe, Maura R. Garcia de Souza que tanto admiro, e a minha avó, Antônia Balardin Garcia (in memorian).

AGRADECIMENTOS

Eu, Paola, agradeço ao meu marido Eduardo Figueiredo Rodrigues por todo o carinho, paciência e dedicação durante todo este período.

Aos meus amigos Sergio Antonio Santos Passos Junior, Mirela Calgaro Barcellos e Daiane Consorte Machado por toda a amizade e parceria durante todos estes anos.

À minha irmã de coração, Cristina Moschos, por uma vida toda de amizade.

Eu, Giovana, agradeço a minha irmã Mariana Sant'Ana de Souza pelo suporte durante a minha jornada acadêmica.

E ao meu amigo Andrey Fernandes Trajano por todo o apoio nesses 8 anos de amizade.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma.....	26
-----------------------------------	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Drogas Antipsicóticas Típicas	21
Tabela 2 - Drogas Antipsicóticas Atípicas	21
Tabela 3 - Características dos Estudos Incluídos nesta Revisão.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ECR: Estudo clínico randomizado

LSD: Dietilamida do ácido lisérgico

NMDA: Nmethyl-D-aspartato

SNC: Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1. ARTIGO.....	09
2. RESUMO.....	10
3. ABSTRACT.....	11
4. INTRODUÇÃO.....	12
5. OBJETIVO PRINCIPAL.....	15
6. MATERIAL E MÉTODOS.....	16
6.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	16
7. RESULTADOS.....	18
8. DISCUSSÃO.....	19
9. CONCLUSÃO.....	23
10.REFERÊNCIAS.....	24
11. ANEXOS.....	26

1. ARTIGO

ESQUIZOFRENIA: TEORIAS E TRATAMENTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

“SCHIZOPHRENIA: THEORIES AND TREATMENTS: A REVIEW OF THE LITERATURE”

(Submetido à Brazilian Journal of Health and Pharmacy)

Paola Turatti¹; Giovana Garcia De Souza²; Mirelle Bueno Hugo³.

1. Acadêmico em Farmácia na UniRitter.
2. Acadêmico em Farmácia na UniRitter.
3. Mestre em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); Docente do departamento de Fisioterapia da UniRitter.

Instituição: UNIRITTER - Porto Alegre (RS), Brasil.

2. RESUMO

A esquizofrenia é um distúrbio complexo com causa incerta. Existem muitas teorias sobre o desenvolvimento desta doença, sendo a hiperfunção dopaminérgica a mais aceita. Tanto componentes genéticos e ambientais são considerados na expressão da doença. Em razão disso, o tratamento farmacológico baseia-se em curar os sintomas e não da doença em si. O uso de antipsicóticos visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes para que possam se reabilitar a sociedade. Este artigo apresenta uma descrição da esquizofrenia, suas teorias e uma análise comparativa entre o uso do Haloperidol, medicamento típico, e da Risperidona, medicamento atípico, com base em estudos clínicos realizados com pacientes diagnosticados com esquizofrenia desde o primeiro episódio psicótico até três anos de tratamento. Concluiu-se que os estudos clínicos não apontam de forma conclusiva uma superioridade entre a Risperidona e o Haloperidol, mas que ambos são eficazes no tratamento da esquizofrenia.

PALAVRAS-CHAVE: Esquizofrenia; Antipsicóticos; Haloperidol; Risperidona.

3. ABSTRACT

Schizophrenia is a complex disorder with an uncertain cause. There are many theories regarding the development of this illness, with the dopamine hypothesis being the most accepted. Both genetics and environment are considered in the illness's expression. Because of that, the pharmacological treatment is based on treating the symptoms and not the disease. The use of antipsychotics seeks to improve the patient's quality of life so they can be rehabilitated into society. This article presents a description of schizophrenia, its theories, and a comparative analysis between the use of Haloperidol, a typical drug, and risperidone, an atypical drug, based on clinical studies made with patients who have been diagnosed with schizophrenia from the first psychotic episode up to three years of treatment. It was concluded that the clinical studies don't show definitive superiority between risperidone and Haloperidol, but that both are effective in treating schizophrenia.

KEYWORDS: Schizophrenia; Antipsychotic Agents; Haloperidol; Risperidone.

4. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia trata-se de uma doença crônica que não possui uma causa específica, sendo observado através de um conjunto de sintomas que levam ao diagnóstico, tais como alterações afetivas e cognitivas.

No final do século XIX, o psiquiatra Emil Kraepelin definiu a esquizofrenia como uma doença grave que evolui cronicamente alterando a capacidade intelectual dos indivíduos afetados durante a juventude e início da vida adulta dos mesmos, denominando a doença inicialmente como demência precoce em função disto. Após alguns anos, mais precisamente em 1911, Eugen Bleuler denominou esse transtorno de esquizofrenia--"esquizo" cisão e "frenia" mente-- por observar a fragmentação dos pensamentos e emoções durante surtos agudos da até então denominada demência precoce. Ele também observou que poderia acometer pessoas com idades mais avançadas¹.

Nos dias atuais é definida como “uma psicose crônica idiopática, aparentando ser um conjunto de diferentes doenças com sintomas que se assemelham e se sobrepõem”.⁶ É considerada como um distúrbio de neurodesenvolvimento e não como um distúrbio neurodegenerativo⁵.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a esquizofrenia é a terceira causa de perda da qualidade de vida entre os 15 e 44 anos. São cerca de 1,6 milhão de brasileiros que, além da doença, sofrem com o estigma. O paciente processa o pensamento de uma forma fragmentada, e devido a este fato ocorrem perdas na associação das ideias, acabando por muitas vezes expressando-se de forma vaga ou incoerente. Pode haver poucos ou muitos destes sintomas, a depender do estágio em que a doença se encontra⁴.

É um transtorno bastante complexo com vários estudos indicando se tratar de uma patologia multifatorial com fatores tanto ambientais quanto genéticos⁶.

Existem diversas teorias acerca do assunto. Uma das mais aceitas é a da hiperfunção dopaminérgica, mas existem outras possibilidades relacionadas a outros neurotransmissores, como o de Glutamato e Serotonina, que também podem somar às razões do desenvolvimento da doença. Há também a teoria do modelo poligênico, onde vários genes causadores da patologia que podem agir de forma aditiva, e isto deixaria o indivíduo com mais suscetibilidade à referida patologia. Esquizofrenia³.

Devido a isto também foi analisado em estudos a reação frente ao uso de drogas recreativas e como isto pode afligir ainda mais a pessoa afetada¹⁰.

Como se trata de um transtorno mental de amplo espectro não se tem cura, mas possui vários tipos de tratamentos que auxiliam no controle dos sintomas, que são chamados de positivos (em que se observa a distorção do funcionamento normal de funções psíquicas) e negativos (que se observa a perda de funções psíquicas) auxiliando assim o paciente a ter uma melhor qualidade de vida².

Crow, nos anos 80, propôs uma classificação da esquizofrenia em relação às drogas antipsicóticas, pois observou que os medicamentos ditos típicos (ou clássicos) atuavam bem nos sintomas positivos, mas não nos negativos. Ele sugeriu separar em Tipo I e Tipo II. O Tipo I seria uma psicose funcional, tendo como foco a hiperfunção dopaminérgica com desenvolvimento de sintomas positivos. Esse tipo seria tratado com antipsicóticos. Já o Tipo II seria uma psicose orgânica, caracterizada por prejuízo cognitivo persistente e irreversível⁴.

O tratamento engloba tanto a parte psicológica, com acompanhamento psiquiátrico, como medicamentoso, onde se utilizam medicamentos antipsicóticos. Existem os Típicos

(ou primeira geração) como Clorpromazina, Haloperidol, Flufenazina, Trifluoperazina e Tiotixene e os Atípicos (ou segunda geração) como a Risperidona, Ziprasidona, Olanzapina, Quetiapina, Clozapina, Aripiprazol⁶.

Além destes também existem os de ação prolongada, como o Palmitato de pipotiazina (piportil L4) e Haloperidol decanoato (Haldol decanoato) com ação de 30 dias, que tem sido bastante aceito pela diminuição significativa da administração e facilidades ao paciente, como atendimento domiciliar e garantir a correta administração do medicamento além da regularidade de doses, evitando assim a possibilidade de recaídas⁸.

Ainda se pesquisam novos tipos de fármacos para que cada vez mais se tenha um tratamento efetivo e com menos efeitos colaterais. Um número significativo de antipsicóticos vem sendo estudados. Alguns já estão disponíveis e outros deverão ser lançados brevemente. Alguns dos medicamentos mais recentes que podem ser citados são Sertindol, Paliperidona, Risperidona injetável de ação prolongada (Risperdal Consta[®])².

Após estudo dos referidos medicamentos utilizados atualmente para o tratamento, foi definido como objetivo deste trabalho a análise de dois deles através de revisão da literatura: o Haloperidol, (Típico) e a Risperidona, (Atípico), a fim de observar a reação dos pacientes perante o tratamento com medicamentos de diferentes classes.

5. OBJETIVO PRINCIPAL

Revisar sistematicamente na literatura os medicamentos Haloperidol, (Típico) e a Risperidona, (Atípico) e analisar a resposta de grupos de pacientes a cada um destes tratamentos em períodos de tempo previamente estabelecidos.

6. MATERIAL E MÉTODOS

As bases de dados eletrônicas Pubmed e Scielo foram pesquisadas no período de Outubro a novembro de 2023. Para seleção de palavras-chave no Pubmed e Scielo foram utilizados os descritores indexados do Mesh - Medical Subject Heading.

Os trabalhos foram selecionados por meio dos seguintes critérios de inclusão: estudos clínicos do tipo Estudo Clínico Randomizado, pacientes maiores de 18 anos que foram diagnosticados com esquizofrenia e sendo tratados com Haloperidol e Risperidona, com o objetivo de avaliar se um dos medicamentos apresentava ser melhor para pacientes diagnosticados com esquizofrenia através da intervenção medicamentosa, estarem disponíveis na íntegra, publicado em periódico indexado em língua inglesa, portuguesa ou espanhol nos últimos 10 anos.

As informações dos trabalhos foram resumidas de forma padronizada, com base nos seguintes tópicos: autor, número de amostra, desfechos, metodologia, protocolo de intervenção e resultados (*Tabela 3*).

6.1. Estratégia de Busca:

A estratégia de busca foi composta por descritores MeSHs, termos sinônimos e palavras texto relacionados aos pacientes de interesse com a utilização dos termos booleanos AND e OR. Foram incluídos os artigos escritos no idioma inglês, português e/ou espanhol.

(#1) “Schizophrenia” [MeSH Terms] OR Schizophrenias OR Schizophrenic Disorders OR Disorder, Schizophrenic OR Disorders, Schizophrenic OR Schizophrenic Disorder
(#2) “Antipsychotic Agents” [MeSH Terms] OR Tranquillizing Agents, Major OR Major Tranquillizing Agents OR Major Tranquilizer OR Tranquilizer, Major OR Antipsychotic

Drug OR Drug, Antipsychotic OR Antipsychotic Agent OR Agent, Antipsychotic OR Antipsychotic Medication OR Medication, Antipsychotic OR Neuroleptic Agent OR Agent, Neuroleptic OR Neuroleptic Drug OR Drug, Neuroleptic OR Neuroleptic OR Antipsychotic OR Antipsychotic Drugs OR Antipsychotics OR Major Tranquilizers OR Neuroleptic Agents OR Neuroleptic Drugs OR Neuroleptics OR Tranquilizing Agents, Major OR Major Tranquilizing Agents OR Antipsychotic Effect OR Effect, Antipsychotic OR Antipsychotic Effects

(#3) “Haloperidol” [MeSH Terms] OR Haldol

(#4) “Risperidone” [MeSH Terms] OR Risperdal Consta OR Consta, Risperdal OR Risperida

Quadro 1 – Palavras-chave escolhidas para a estratégia de busca

<i>Schizophrenia</i>
<i>AND</i>
<i>Antipsychotic Agents</i>
<i>AND</i>
<i>Haloperidol</i>
<i>AND</i>
<i>Risperidone</i>

7. RESULTADOS

Um total de 20 estudos foi encontrado pela busca nas bases de dados, sendo 17 na PubMed, e 3 no Sielo. Desses, 13 foram excluídos pelo título e resumo, restando 7 estudos. Após 0 foram excluídos por serem duplicatas e 0 excluídos por não estarem disponíveis na íntegra, restando 7 estudos para leitura completa, dos quais 2 não preencheram os critérios de inclusão. Desta forma, 5 trabalhos foram incluídos para a etapa de apreciação crítica, conforme fluxograma (*Figura 1*).

A amostra total do nosso estudo foi de 973 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia submetidos ao tratamento com Haloperidol e Risperidona. Dados como efeitos colaterais, taxa de abandono, parâmetros e resposta a testes cognitivos foram avaliados. As principais informações e resultados dos artigos selecionados para esta revisão estão descritos na *Tabela 3*.

8. DISCUSSÃO

A esquizofrenia é um transtorno que causa distorções funcionais de vários graus e de forma simultânea, portanto sendo de difícil diagnóstico, principalmente pelo fato de não ter uma causa específica. O ânimo, as partes cognitivas e várias outras funções se demonstram alterados. O principal distúrbio perceptivo são alucinações auditivas, onde o paciente escuta vozes mesmo quando está sozinho. Podem-se observar também distúrbios motores, como catatonia, movimentos estereotipados, atividades motoras fora de controle e agitação frequentes.

Os sintomas foram classificados em dois tipos: os Positivos, que englobam sintomas mais agressivos, tais como delírios, alucinações, agitação e pensamentos incoerentes e sintomas Negativos, como deficiências intelectuais e de memória, pobreza de discurso, embotamento afetivo, isolamento social, dentre outros.

TEORIAS

A patologia é de difícil diagnóstico já que não possui uma causa específica, e sim, um conjunto de sintomas que levam a esta conclusão. Baseado nisto algumas teorias que contribuem foram estudadas.

GENÉTICA: a análise poligênica, onde vários genes agem de forma aditiva, aumenta a chance de a pessoa desenvolver a doença, ou seja, a presença de apenas um alelo não seria suficiente para que se desenvolva a esquizofrenia. Observou-se também a maior chance de desenvolver em parentes de 1º grau.

NEUROQUÍMICAS

DOPAMINÉRGICA: trata-se de uma produção aumentada de dopamina ou uma maior sensibilidade dos receptores. Isto afeta o sistema Mesolímbico e causa certa agitação (sintomas positivos) e em regiões frontais do cérebro uma diminuição da dopamina causando os sintomas negativos. Isto pode ser observado em drogas psicoestimulantes, como a Anfetamina. Em doses altas e repetidas causam sintomas muito semelhantes ao da esquizofrenia.

GLUTAMATÉRGICA: maior sistema estimulante do SNC e indispensável para funções cognitivas como a atenção, a orientação e a memória. Estudos sugerem que os receptores de glutamato do tipo N-methyl-D-aspartato (NMDA) estão envolvidos na etiologia da doença. Neste caso o paciente tem uma diminuição na concentração de glutamato no líquido cefalorraquidiano em relação a um indivíduo saudável.

SEROTONINÉRGICA: níveis de serotonina também parecem aumentados em cérebros esquizofrênicos. Estudos feitos com agonistas de serotonina, como o dietilamida do ácido lisérgico (LSD), produzem efeitos similares aos da esquizofrenia.

NEURODESENVOLVIMENTO: problemas relacionados à vida intrauterina, como má nutrição do feto ou alguma condição materna de saúde. Nascimento prematuro também podem colaborar.

ESTRUTURAIS: estruturas cerebrais diferente de pessoas sem esquizofrenia, como por exemplo sulcos no córtex com aumento significativo.

TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

A esquizofrenia não tem cura, portanto, os medicamentos existentes são para controle de sintomas.

Atualmente existem duas classes de medicamentos, chamadas de Típicos, que são de primeira classe, e Atípicos, uma linhagem mais atual. Os Típicos atuam melhor nos sintomas positivos. Os Atípicos tendem a ter a sua eficácia sem apresentar muitos sintomas extrapiramidais (motores) em doses terapêuticas e também uma maior eficácia nos sintomas positivos e negativos. Estes efeitos são relacionados ao receptor em que atuam. Os Típicos possuem uma maior afinidade aos receptores D2 da dopamina, causando mais os efeitos motores citados. Já os Atípicos tem maior afinidade aos receptores D4 da dopamina, e por isso, tem efeitos extrapiramidais diminuídos.

TABELA 1

DROGAS ANTIPSCICÓTICAS TÍPICAS	ALGUNS EFEITOS COLATERAIS		
	SEDATIVO	EFEITOS EXTRAPIRAMIDAIS	HIPERTENSÃO
Clorpromazina	+++	++	+++
Trifluperazina	+	+++	+
Haloperidol	+	++++	+

TABELA 2

DROGAS ANTIPSCICÓTICAS ATÍPICAS	ALGUNS EFEITOS COLATERAIS		
	SEDATIVO	EFEITOS EXTRAPIRAMIDAIS	HIPERTENSÃO
Sulprida	0	++	+++
Clozapina	+++	0	+
Risperidona	++	++	+

COMPARAÇÃO MEDICAMENTOSA

Estudos clínicos randomizados realizados durante diversos momentos do tratamento para a esquizofrenia em diferentes grupos usando os medicamentos Haloperidol e Risperidona mostram sua eficácia para o tratamento da doença. Quando comparados um com o outro a fim de análise de qual possivelmente seria o melhor, foi observado que no ECR de duas horas até noventa e seis horas realizado por *Walther S. et al. 2014*¹⁶ com um grupo de 14 pacientes utilizando Risperidona e 14 pacientes utilizando Haloperidol após o início do tratamento para o primeiro episódio, mesmo os grupos não tendo mostrado uma diferença significativa, o Haloperidol teve um desempenho melhor. Os pesquisadores concluíram que tal resposta poderia ter sido influenciada pela dose administrada aos pacientes (de 2 mg/d de Risperidona e 10 à 15 mg/d de Haloperidol) que

foi um pouco mais elevada para o Haloperidol e menor para a Risperidona do que as normalmente utilizadas para esse tipo de teste.

Já no grupo de pesquisa que observou o uso dos medicamentos entre duas a seis semanas de tratamento feito por *Tang Y. et al. 2023*¹³, com 512 pacientes utilizando Risperidona e 242 utilizando Haloperidol, ambos os antipsicóticos se mostraram igualmente efetivos, o que pode ser em função das doses mais padronizadas (de 2 à 6 mg/d de Risperidona e 6 à 20 mg/d de Haloperidol). O estudo clínico comprovou a eficácia precoce aos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia e que a resposta ao tratamento pode ser projetada a fim de realizar os ajustes e trocas de medicação caso necessário.

O estudo de *Gómez-Revuelta M. et al. 2020*¹², que avaliou a população esquizofrênica por três anos desde o primeiro episódio, com 63 pacientes utilizando Risperidona (dose de 3 à 6 mg/d) e 56 pacientes utilizando Haloperidol (dose de 3 à 9mg/d) aponta que a Risperidona apresenta certa vantagem pois possui menos efeitos colaterais que o Haloperidol. O estudo clínico também mostra que a descontinuação do tratamento foi maior no grupo dos pacientes em uso de Haloperidol.

A análise feita por *Rosa Ayesa-Arriola et al. 2013*¹⁵ foi de três anos, os grupos foram constituídos de 28 pacientes para cada medicamento, o grupo Risperidona com dose de 3 à 6 mg/d e o Haloperidol com 3 à 9 mg/d. Avaliados através de testes cognitivos como o Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Ray (RALVT), o Teste de Dígitos de Símbolo e o Teste de Iowa (IGT), foi concluído que os medicamentos não demonstram efetividade neurocognitiva substancial para afirmar que um é melhor que o outro, entretanto os pacientes que faziam uso de Risperidona tiveram uma taxa menor de troca de terapia.

A pesquisa de *R. Shah et al. 2019*¹⁷ analisou pacientes no primeiro episódio psicótico, divididos em grupo Haloperidol e Risperidona (com 8 indivíduos cada) a fim de avaliar parâmetros bioquímicos, como insulina e açúcar no sangue, antes e após o uso de antipsicóticos com o objetivo de excluir o envolvimento da esquizofrenia e outros distúrbios psiquiátricos na desregulação metabólica. O estudo teve a limitação de ser conduzido por um período de 30 a 45 dias, mas afirma que o uso de Risperidona e Haloperidol em curto prazo não está associado às alterações metabólicas da população avaliada.

9. CONCLUSÃO

Apesar de o tratamento farmacêutico para a esquizofrenia depender da resposta do organismo de cada paciente aos medicamentos, em conjunto com psicoterapia para a reinserção do indivíduo na sociedade a fim de levar uma vida regular, os estudos clínicos realizados em diversos períodos do tratamento não indicam de forma conclusiva uma superioridade entre os medicamentos Risperidona e Haloperidol, mas todos comprovam que ambos os antipsicóticos são efetivos para o tratamento da esquizofrenia tanto a curto e longo prazo.

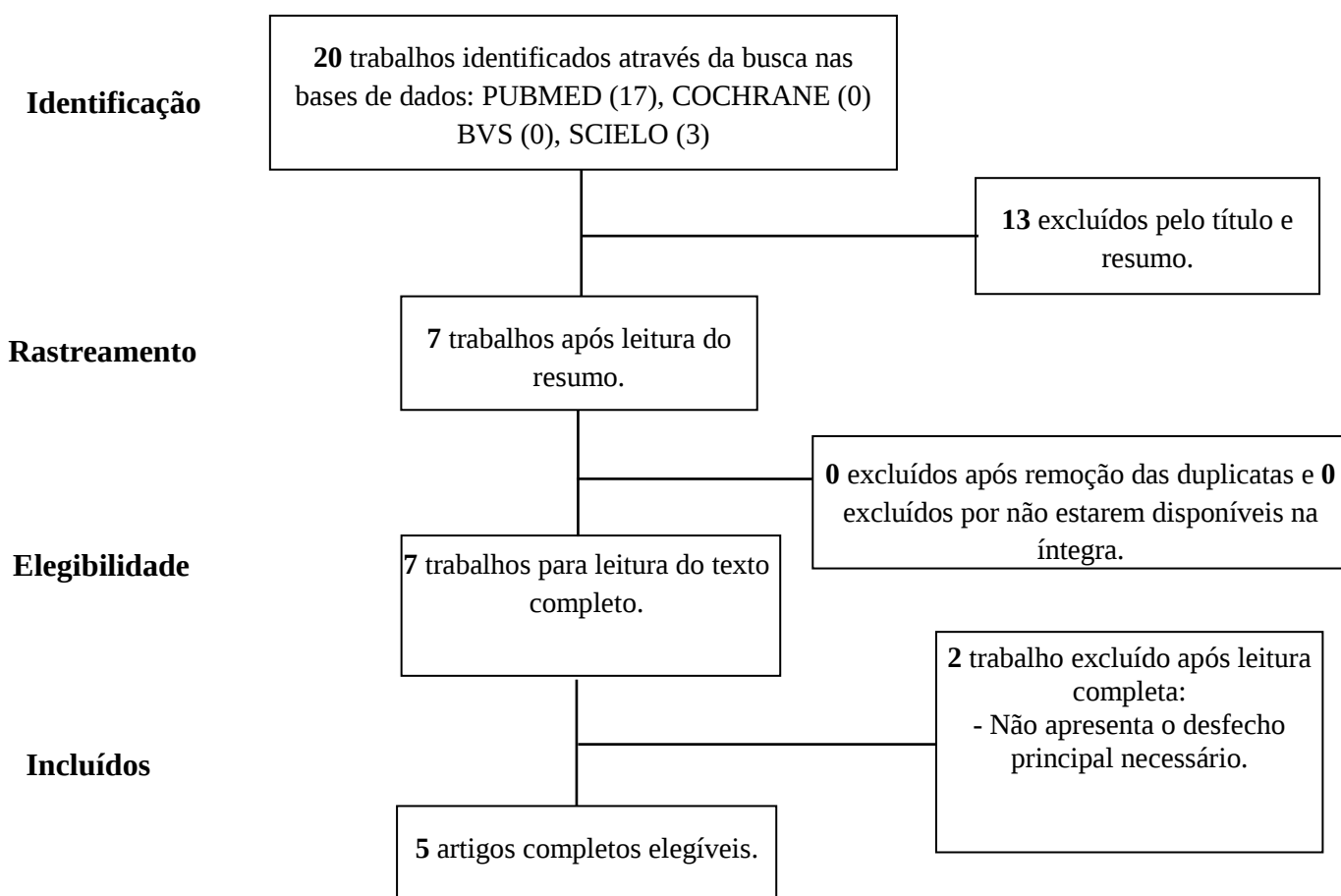
10. REFERÊNCIAS

- 1- ANDREASEN, N. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews*, v. 31, n. 2-3, p. 106–112, mar. 2000.
- 2- ELKIS, H.; LOUZÃ, M. R. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 34, p. 193–197, 2007.
- 3- CHOWDARI, K. V.; NIMGAONKAR, V. L. Esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, n. suppl 2, p. 08-13, out. 1999.
- 4- REJANE, C.; ALVES, R.; ARAUJO, M. A esquizofrenia e seu tratamento farmacológico pharmacological treatment of schizophrenia. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/estpsi/a/ZzvLByxpHxqLPZqgVrj4GKz/?format=pdf#:~:text=A%20esquizofrenia%20%C3%A9%20um%20transtorno>>. Acesso em: 21 nov. 2023.
- 5- ANDRADE, R.; FERREIRA. Antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://www.revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_07_Rafaela_andrade.pdf>.
- 6- SILVA, R. C. B. DA. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicologia USP*, v. 17, n. 4, p. 263–285, 2006.
- 7- BRESSAN, R. A.; PILOWSKY, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 25, n. 3, p. 177–183, 2003.
- 8- BECHELLI, L. P. DE C. Antipsicóticos de ação prolongada no tratamento de manutenção da esquizofrenia: Parte I. Fundamentos do seu desenvolvimento, benefícios e nível de aceitação em diferentes países e culturas. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 11, n. 3, p. 341–349, jun. 2003.
- 9- ELKIS, H.; MELTZER, H. Y. Esquizofrenia refratária. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 29, n. suppl 2, p. S41–S47, out. 2007.

- 10- MEDEIROS, D. N.; RIBEIRO, J. F. DE S.; TRAJANO, L. A. DA S. N. Psicose induzida por drogas recreativas: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 2, p. e21910212459–e21910212459, 13 fev. 2021.
- 11- POZO, K. T. et al. Tratamiento para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. *Actas españolas de psiquiatría*, v. 37, n. 6, p. 330–342, 2009.
- 12- GÓMEZ-REVUELTA, M. et al. Antipsychotic Treatment effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-year follow-up randomized clinical trials comparing Haloperidol, olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine and ziprasidone. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 23, n. 4, 24 jan. 2020.
- 13- WANG, Q. et al. Early Efficacy of Antipsychotic Medications at Week 2 Predicts Subsequent Responses at Week 6 in a Large-scale Randomized Controlled Trial. *Current Neuropharmacology*, v. 21, 18 nov. 2022.
- 14- VOLAVKA, J. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs against hostility in patients with schizophrenia in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study. *CNS Spectrums*, v. 19, n. 5, p. 374–381, 28 nov. 2013.
- 15- AYESA-ARRIOLA, R. et al. Long-term (3-year) neurocognitive effectiveness of antipsychotic medications in first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of Haloperidol, olanzapine, and risperidone. *Psychopharmacology*, v. 227, n. 4, p. 615–625, 2 mar. 2013.
- 16- WALTHER, S. et al. Rapid Tranquilization of Severely Agitated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 34, n. 1, p. 124–128, fev. 2014.
- 17 - SHAH, R. et al. Metabolic dysregulation in early onset psychiatric disorder before and after exposure to antipsychotic drugs. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1 jan. 2019.

11. ANEXOS

11.1 - FIGURA 1. Fluxograma- Características dos estudos elegíveis.



11.2 - TABELA 3. Características dos Estudos Incluídos nesta Revisão

Autor/ Ano	Amostra	Tipo de Estudo	Desfecho	Metodologia	Protocolo de intervenção	Resultados
GÓMEZ-REVUELTA M. et al. 2020	119	ECR	Comparar a eficácia clínica de antipsicóticos no tratamento do primeiro episódio psicótico no seguimento de 3 anos.	Os pacientes foram randomizados em dois grupos, Haloperidol (n=56) e Risperidona (n=63) e acompanhados por 3 anos.	Estudo clínico. Pacientes sem uso prévio de medicamento. Dados obtidos de um programa de intervenção longitudinal de 3 anos em andamento no primeiro episódio de psicose denominado PAFIP (Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis).	A Risperidona (3-6mg/d) apresentou vantagens em termos de eficácia em comparação ao Haloperidol (3-9mg/d).
WALTHER S. et al. 2014	28	ECR	Comparar a eficácia clínica de antipsicóticos no tratamento do primeiro episódio psicótico no seguimento de 96h.	Os pacientes foram randomizados em 2 grupos, Haloperidol (n=14) e Risperidona (n=14) e acompanhados pelo período de 96h desde o início da internação.	Os participantes foram designados aleatoriamente para receber Haloperidol 15 mg diariamente, e Risperidona 2 a 6 mg durante 5 dias.	A administração oral de Haloperidol (10mg) e Risperidona (2mg) se mostrou altamente efetiva para o tratamento durante as primeiras 2h do primeiro episódio psicótico e mostrou efetividades diferentes no período de 5 dias. Haloperidol se mostrou mais eficaz

						que Risperidona mas isso pode ter sido em função da dose um pouco mais baixa administrada no estudo.
TANG Y. et al. 2023	754	ECR	Analisar a eficácia precoce de antipsicóticos durante a segunda de tratamento a fim de prever as respostas ao tratamento na sexta semana.	Os pacientes foram randomizados em dois grupos, Haloperidol (n=242) e Risperidona (n=512) e acompanhados da segunda até a sexta semana de tratamento.	Diagnósticos consistentes foram feitos por pelo menos dois psiquiatras experientes com base em entrevistas não estruturadas com pacientes e familiares e uma revisão de registros médicos. A gravidade dos sintomas foi medida através do PANSS, uma escala de 30 itens para avaliar sintomas esquizofrênicos.	Foram administrados Risperidona 2-6 mg/d e Haloperidol 6-20 mg/d. A eficácia precoce pode ser clinicamente prevista durante a segunda semana do tratamento com antipsicóticos para pacientes com esquizofrenia.
Rosa Ayesa-Arriola, et al. 2013	56	ECR	Haloperidol e Risperidona não demonstraram eficácia neurocognitiva substancial na melhoria dos déficits cognitivos presentes nas fases iniciais da doença.	Os pacientes foram randomizados nos seguintes grupos: Haloperidol (n=28), Risperidona (n=28). Acompanhados por 3 anos.	Testes cognitivos como de Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey, no Símbolo de Dígitos e no Teste de Jogo de Iowa.	A administração foi de 3 a 6 mg/dia para Risperidona e 3 a 9 mg/dia para Haloperidol. A eficácia cognitiva entre os dois antipsicóticos randomizados

						foi semelhante.
Rehmat Shah et al. 2019	16	ECR	Conclui-se que o uso de Haloperidol e Risperidona em curto prazo não está associado a eventos alarmantes agudos na população pesquisada.	Os pacientes foram randomizados em dois grupos, Haloperidol (n=8), por 33 dias e Risperidona (n=8) por 38 dias. Inclusos pacientes não diabéticos sem uso de antipsicóticos com primeiro episódio psicose internados em unidade de psiquiatria ou que visitaram OPD, Medical Teaching Institution, Khyber Teaching Hospital, Peshawar, K.P, Paquistão ou Sayed Psychiatry Clinic, Peshawar. Pacientes de ambos os sexos sem histórico de antipsicóticos com idade não inferior a 18 anos.	Testes de Peso corporal e glicemia aleatória, Insulina e c-peptídeo, ALT sérica, AST, amilase, lipase, colesterol, triglicerídeos, uréia sanguínea, creatinina sérica e CPK.	Haloperidol e Risperidona no curto prazo analisado não foi observada diferença relevante. Não foi citada dose diária por paciente.

Tabela com características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

11.3 - Normas da Revista Brazilian Journal of Physical Therapy (BJPT)

Submissão

Guia de Submissão para Autores

Instruções aos autores para preparação e submissão de artigos

Antes de iniciar o processo de submissão, os autores devem verificar a conformidade de todos os itens listados a seguir. Submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores para adequações.

Ao submeter o artigo ao e-mail, o autor correspondente deve encaminhar também, carta ao Comitê Editorial contendo a justificativa da originalidade, importância do trabalho e outras observações que julgar pertinentes (ex: é parte de uma dissertação ou tese, é originado de um trabalho de conclusão de curso ou monografia, etc).

São recomendações do BJHP para providências antes da submissão:

1. Número ORCID dos autores: pelo menos do autor correspondente. Informações e registro gratuito em <https://orcid.org>
2. Nome completo e instituição de vínculo de todos os autores.
3. Regularidade de cadastro no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado – SisGen quando pertinente. Verificar em <https://www.mma.gov.br/patrimonio-genetico.html> e orientações em https://sisgen.gov.br/download/Manual_SisGen.pdf
4. Número de aprovação em Comitê de Ética de Pesquisa envolvendo seres humanos ou animais, quando for o caso.
5. As referências bibliográficas devem seguir as regras da Normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), com alterações descritas no quadro abaixo. Verificar se pelo menos 50% das referências citadas provenientes de literatura científica tem número DOI vinculado.

Todos os documentos de submissão do artigo deverão ser enviados em conjunto para o e-mail:
bjhp@crfmg.org.br.

ITEM	INSTRUÇÃO
Condições	Serão aceitos trabalhos escritos em inglês ou português. Trabalhos submetidos em inglês terão preferência e deverão ter título e resumo também em português. Manuscrito deve ser original e inédito e não estar sob revisão ou submetido para publicação em outro periódico. Figuras, imagens e cópias de documentos (ex: CEUA, CEP, SIGEP) devem estar anexados individualmente em arquivos separados.

	Para tabelas é opcional no texto ou em separado. Para artigos de opinião, os itens Método e Resultados deixam de ser obrigatórios. Nos artigos de revisão deve constar o item Método, exceto para autores convidados expertises em algum tema de interesse do periódico. Não há restrições ao tamanho do manuscrito e número de referências utilizadas. No entanto, a coerência e necessidade das informações/texto apresentados serão avaliados quanto a qualidade. Primeira página: títulos, autores, filiação e autor correspondente. Página 2 em diante: outros tópicos em texto contínuo.
Formatação Geral do Manuscrito	Redação em coluna única. Fonte: Times New Roman

	Regular, exceto quando indicado para negrito ou itálico Tamanho 12 Justificado Espaço duplo Papel A4, margens direita, esquerda, superior e inferior de 2,5 cm e páginas numeradas. Citações de artigos no texto: sobrenome em letras maiúsculas seguido de vírgula e ano. Para dois autores colocar vírgula entre eles. Para três ou mais autores, colocar o sobrenome do primeiro autor seguido do "et al." seguido de vírgula e ano.
Título	Na língua oficial do artigo: português ou inglês Negrito Inicial apenas da primeira palavra em letra maiúscula, exceto para
	nomes próprios e científicos Título na segunda língua: inglês ou português
Autores	Nome completo (sem abreviação) dos Autores separados por ponto e vírgula e algarismo arábico sobrescrito após cada Autor. Se todos os autores pertencerem à mesma instituição, o número não deverá ser usado. Indicação de autor correspondente por asterisco.
Filiação	Numerada, em conformidade com os números arábicos sobrescritos à cada autor, contendo nome da instituição vinculada (incluindo departamento ou setor, se houver), cidade, unidade da confederação, país. Não incluir função ou cargo dos autores, somente a instituição de vínculo. Caso seja profissional liberal, sem vínculo específico, incluir a profissão, cidade e estado de realização do trabalho.

Autor Correspondente	Indicado por asterisco contendo nome completo, número ORCID, endereço completo, e-mail, telefone de contato.
Resumo/Abstract/Palavras-chaves/keywords	Em português e em inglês. Máximo 260 palavras, contendo breve introdução que justifica a hipótese do trabalho, objetivo(s), principais métodos com detalhamento mínimo ao entendimento do trabalho realizado, resultados mais relevantes e conclusão. Palavras-chave: ao final do resumo, incluir de três a seis palavras-chave, separadas por ponto e vírgula (apenas a primeira inicial maiúscula), utilizando os termos apresentados no vocabulário estruturado (DeCS), disponíveis em: https://decs.bvsalud.org/. Termos já presentes no título são dispensáveis como palavras-chaves.
Introdução	Breve revisão da literatura justificando a hipótese, relevância e inovação do trabalho. Informar os objetivos do trabalho ao final.

	Recomenda-se no máximo duas páginas.
Metodologia	Descrição dos métodos e protocolos utilizados, de modo a permitir sua reprodução. Deve conter número de aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos ou animais, quando for o caso, e autorização de órgão competente (SISGEN no Brasil) para materiais biológicos e de origem natural. Os materiais deverão ser informados à medida que apareçam nos métodos. Denominação genérica ou IUPHAR para fármacos e IUPAC para reagentes químicos.
Resultados	Apresentados seguindo sempre que possível a ordem apresentada no Método. Sequência lógica que permita o entendimento da construção dos resultados. O texto não deve repetir ou duplicar os resultados de figuras e tabelas. Figuras, tabelas e/ou imagens enviadas em arquivos separados com numeração em algarismos arábicos de acordo com a sua citação no texto. O formato utilizado na figura deverá ser JPEG ou TIFF (vetorial), e a tabela deverá ser

	enviada em word. Legendas ao final no documento principal, após as referências, para as figuras enviadas em imagem. Título das tabelas acima e, abaixo da última linha (pé da tabela) incluir informações de abreviaturas e do teste estatístico utilizado, quando for o caso.
Discussão	Junto ou separado do item Resultados. Apresentar a relevância e inovação dos dados obtidos à luz da literatura. Recomenda-se no máximo três páginas.
Conclusões	Redigida ressaltando o atendimento à hipótese inicial, sua importância e perspectivas.
Referências Bibliográficas	Recomenda-se no máximo 50 citações em todo o trabalho. Pelo menos 50% das referências citadas devem ter o número DOI vinculado. Incluir o DOI no fim da respectiva referência, após o

vinculado. Incluir o DOI no fim da respectiva referência, após o ano.

O estilo e formato das referências são baseados nas normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), com modificações.

MODELOS DE REFERÊNCIAS:

1. Artigo de revista

Citar nome de todos os autores do artigo: sobrenome seguido de vírgula e iniciais dos nomes separados por ponto (sem espaço). Separar os autores por ponto e vírgula. Título do artigo com a inicial somente da primeira palavra maiúscula, exceto para nomes próprios e científicos. Nome do periódico por extenso e em negrito, seguido de vírgula, volume, número, página inicial e final, ano.

Exemplo: OLIVEIRA, L.G.I.; SOUZA, C.S.; DUARTE, A.C; BARBOSA, A.P. O descarte de insumos farmacêuticos em estabelecimentos de saúde. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 1, p. 5-12, 2020. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.1-1>.

2. Autores corporativos

Para referenciar autores corporativos (órgãos governamentais, entidades, associações, dentre outros), tem-se os exemplos a seguir:

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Manual de apoio aos gestores do SUS:** organização da rede de laboratórios clínicos. Brasília, 2003.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 17, de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html.

Acesso em: 25 ago 2020.

ANS. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Diretrizes Assistenciais em Saúde Mental na Saúde Suplementar. Rio de Janeiro: ANS, 2008. Disponível em:

<http://www.ans.gov.br/images/stories/>

[Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/diretrizes_assistenciais.pdf](#).

Acesso em: 26 ago 2020.

3. Livros: somente quando não houver artigo publicado correspondente.

Como referenciar monografia considerada no todo com um autor: SOBRENOME, Prenome(s) (iniciais). Título em negrito. Edição. Local de publicação (Cidade): Editora, ano de publicação.

Com dois autores, exemplo:

AZEVEDO, F.A.; CHASIN, A.A.M. **As bases toxicológicas da Ecotoxicologia**. 1ª ed. São Paulo: Pina, 2004.

Ecotoxicologia. 1ª ed., São Paulo: Rima, 2004.

Quando há mais de três autores, referencia-se apenas o primeiro seguido da expressão latina “*et al.*” (sem vírgula), exemplo:

BRUNTON, L.L. *et al.* (ed). **Goodman & Gilman's: As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 11ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

CURI, R. *et al.* **Fisiologia básica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

4. Trabalhos acadêmicos

Documentos de dissertações de mestrado e teses de doutorado podem ser citados desde que estejam em repositório público. Para referenciá-los: SOBRENOME. Prenome (iniciais). Título da tese: subtítulo (se houver) em negrito. Ano da defesa. Tipo (Grau) – Instituição onde foi defendida, local (Cidade). Exemplo:

CHEQUER, F.M.D. **Avaliação da capacidade de dano ao material genético pelos azo corantes Disperse Red 1, Disperse Red 13 e**

	CHEQUER, F.M.D. Avaliação da capacidade de dano ao material genético pelos azo corantes Disperse Red 1, Disperse Red 13 e Disperse Orange 1: identificação e análise do potencial mutagênico dos seus produtos de biotransformação. 2011. Tese (Doutorado em Ciências: toxicologia). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto / USP. Ribeirão Preto. Trabalhos sem indexação ou sem disponibilidade de acesso público não devem ser utilizados. As referências devem ser listadas ao final do trabalho, em ordem alfabética, adotando-se o sistema letra por letra. A entrada se faz sistematicamente pelo sobrenome do autor. Entretanto, não havendo o autor (pessoa ou entidade), far-se-a pelo título.
Agradecimentos e financiamento institucional	Indicar nomes de pessoas que contribuíram em algum aspecto com o trabalho, mas que não participaram como autores. Informar as instituições financiadoras contendo número do projeto ou bolsa, quando for o caso. Não é necessário agradecimentos à(s) instituição(ões) vinculada(s) dos autores, nem aos sujeitos em caso de estudos clínicos: para esses consideramos que os

	agradecimentos estão implícitos.
Declaração de conflito de interesse	Indicar quando houver conflito de interesse incluindo informações mínimas necessárias para o seu entendimento. Escrever “nada a declarar”, quando não for o caso.

Antes de enviar o trabalho para submissão é importante e recomendado que os autores analisem se o artigo contemplou todos os itens preconizados nos protocolos internacionais de escrita de trabalhos científicos, conforme cada delineamento de estudo (Todos estes protocolos podem ser acessados em <http://www.equator-etwork.org/>). Como por exemplo:

- Revisões Sistemáticas com ou sem metanálise devem seguir as recomendações metodológicas do **PRISMA** (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*)
- Estudos pré-clínicos em animais devem seguir o **ARRIVE** (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*);
- Estudos observacionais devem seguir as recomendações do **STROBE** (*Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*). Veja no site abaixo que há variações no check list, conforme o tipo de estudo observacional (caso-controle, transversal e coorte);
- Ensaios clínicos devem seguir as recomendações do **CONSORT** Statement (*Consolidated*

- Ensaios clínicos devem seguir as recomendações do **CONSORT** *Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials)*;
- Estudos de avaliação econômica devem seguir as recomendações do **CHEERS** *(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards)*
- Estudos sobre protocolos devem seguir as recomendações do **SPIRIT** *(Defining standard protocol items for clinical trials)*;
- Estudos sobre prognósticos e diagnósticos devem seguir o **STARD** *(An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies)*;
- Relatos e caso devem seguir o **CARE** *(Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development)*;
- Estudos sobre protocolos na prática clínica devem seguir o **AGREE** *(a tool to improve reporting of clinical practice guidelines)*;
- Estudos qualitativos devem seguir o **SRQR** *(Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations)*;

Para ter acesso aos check lists de todos estes protocolos acesse <http://www.equator-etwork.org/>.