

Estratégias para Redução da Mortalidade em Pacientes com Esquizofrenia

Strategies for Mortality Reduction in Patients with Schizophrenia

Mônica de Almeida Mogadouro^{1}, Quirino Cordeiro², Stevin Zung³ e Homero Vallada⁴*

RESUMO

Pacientes com esquizofrenia apresentam taxas elevadas de mortalidade e significativa redução da expectativa de vida, quando comparados com a população em geral, tanto em decorrência de mortes por causas naturais quanto por não-naturais. Esse dado mantém-se, apesar dos avanços no diagnóstico, novos tratamentos e humanização do cuidado aos pacientes. Entre as causas naturais, destacam-se as mortes por doenças cardiovasculares. São diversos os fatores que contribuem para tal fenômeno, alguns relacionados aos sintomas do transtorno, outros a complicações dos tratamentos e outros ainda ao estilo de vida e hábitos dos pacientes. Existe também importante prejuízo na prevenção de doenças clínicas de todos os tipos, bem como no tratamento das já instaladas, nos pacientes com esquizofrenia, em razão do estigma que cerca o transtorno. Dentre as causas de morte não-naturais, o suicídio é a mais importante delas, mas também há maiores taxas de óbitos por acidentes e homicídios. Assim, o objetivo do presente trabalho é apresentar e discutir estratégias para redução da mortalidade em pacientes com esquizofrenia.

Palavras-chave: Antipsicóticos, Cardiovascular, Diabete, Estigma, Homicídio, Síndrome Metabólica, Suicídio

¹Especialista em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP); Médica Assistente do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP);

²Doutor pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP; Pesquisador do Laboratório de Ininvestigação Médica (LIM-21) da FMUSP; Coordenador do Centro de Estudos do Hospital João Evangelista (HOJE);

³Mestre e Doutor pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP; Diretor Clínico do Hospital João Evangelista (HOJE);

⁴Doutor pelo Institute of Psychiatry, King's College, University of London; Professor Associado do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

* Autor para Correspondência: Mônica de Almeida Mogadouro - Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas - Rua Doutor Ovídio Pires de Campos, 785, 3º andar, CEAPESQ - Cerqueira César, CEP: 05403-010, São Paulo, SP, Brasil - Tel: +55 11 30696972; Fax: +55 11 30697896 - E-mail: monicamogadouro@yahoo.com

SUMMARY

Patients with schizophrenia present higher levels of mortality and important reduction of the life expectancy, when compared to the general population, due to natural and non-natural death causes. Such phenomenon persists despite the advances in the diagnosis, new treatments and care humanization for the patients. Among the natural causes of death the most common are those related to the cardiovascular diseases. There are some factors that contribute for that situation. Some of them are due to symptoms and of the disorder, other to complications of the treatment and life style of the patients. There is also prejudice on the prevention of clinical diseases and on the treatment of pre-existent diseases as well because of the stigma related to schizophrenia. Among the non-natural causes of death the suicide is the most important of them. Levels of mortality caused by accidents and homicides are higher among the patients with schizophrenia as well. Thus the aim of the present paper is to present and discuss strategies for mortality reduction of patients with schizophrenia.

Key words: Antipsychotics, Cardiovascular, Diabetes, Stigma, Homicide, Metabolic Syndrome, Suicide

INTRODUÇÃO

Desde o século XVII, há relatos de maior mortalidade entre pacientes psicóticos internados em asilos e, dos registros históricos, estima-se que parte considerável deles fosse de pacientes com esquizofrenia. A mortalidade excessiva dos internos era principalmente devida às precárias condições desses locais¹. Já no século XX, e antes da introdução dos antipsicóticos, muitas mortes eram causadas pelos tratamentos, como leucotomia, insulino-terapia e choque cardiazólico. Na coorte seguida por Manfred Bleuler, de 1942 a 1965, no Hospital Burgholzi (Zurique), 17% das mortes estavam associadas às técnicas terapêuticas utilizadas².

Hoje, apesar dos avanços no diagnóstico, nos tratamentos e humanização do cuidado, pesquisas em diferentes países e amostras de pacientes com esquizofrenia confirmam taxas mais elevadas de mortalidade³, devido a causas tanto naturais como também não-naturais⁴. Das causas naturais, destacam-se as doenças cardiovasculares, que apresentam frequência muito maior do que na população geral⁴. Diversos fatores contribuem para tal fenômeno, sendo eles relacionados aos sintomas, aos tratamentos e ao estilo de vida e hábitos dos pacientes. Na prevenção e tratamento das diversas doenças clínicas também existe grande

prejuízo para os portadores de esquizofrenia, em razão do estigma que cerca o transtorno. Esse estigma está profundamente arraigado em nossa cultura e aparece de diversas maneiras, inclusive no preconceito dos profissionais de saúde⁵.

Dentre as causas não-naturais de morte, o suicídio é a mais importante delas⁴, mas também há mais óbitos por acidentes e homicídios⁶. Tais dados vêm de pesquisas internacionais, não havendo quase dados brasileiros nessa área.

Melhorar a qualidade e a expectativa de vida dos portadores de esquizofrenia depende necessariamente da melhor compreensão do excesso de mortalidade dessa população e por consequência no desenvolvimento de estratégias voltadas ao manejo desse fenômeno. Desse modo, o presente trabalho tem por objetivo apresentar e discutir estratégias que visam à redução da mortalidade de pacientes com esquizofrenia.

ESTRATÉGIAS DIRIGIDAS À REDUÇÃO DA MORTALIDADE EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA

Para reduzir óbitos de pacientes com transtornos psiquiátricos é imprescindível investir no registro de dados epidemiológicos, pesquisa de morbi-mortalidade, avaliação de programas de

Saúde Mental. Menezes et al. (1993) investigaram mortes de pacientes com psicoses funcionais não afetivas na cidade de São Paulo ⁷. Apesar da importância desse tipo de estudo, não foram encontrados outros com tais características em nosso meio. Para nortear as políticas públicas nessa área, os dados disponíveis são quase exclusivamente de estudos de outros países, que não necessariamente expressam a realidade brasileira.

Tabagismo

Quase nada tem sido feito com relação ao tabagismo na esquizofrenia, embora seja das comorbidades mais graves. É freqüente que pacientes comecem a fumar durante suas internações, que recebam cigarros sem restrição quando internados, e que nada seja oferecido para o tratamento dessa dependência ⁸. Tentativa de tratar portadores de esquizofrenia tabagistas com bupropiona mostrou bons resultados quando comparada com placebo, não piorando sintomas positivos, e até mesmo reduzindo sintomas negativos. Os resultados foram melhores quando havia uso concomitante de antipsicóticos atípicos ^{9,10}.

Tratamentos com *patches* de nicotina têm apresentado resultados modestos e também melhores quando associados a antipsicóticos de segunda geração ¹¹. Tais tentativas alcançaram bons resultados por pouco tempo, sugerindo a necessidade de tratamentos prolongados ¹². Artigo recente sugere atividade física como estratégia de redução de danos no tabagismo, mas não se refere especificamente à população de pacientes com esquizofrenia ¹³.

Hipertensão Arterial

Pacientes com esquizofrenia não obtêm os mesmos resultados no controle dos níveis pressóricos, ainda quando têm a mesma aderência que grupo controle a medicamentos anti-

hipertensivos. Apesar de várias explicações serem postuladas para explicar isso, é certo que o monitoramento dos pacientes psiquiátricos com HAS deve ser mais cuidadoso ¹⁴.

Obesidade

Para pacientes com sobrepeso e para os que iniciam uso de antipsicóticos atípicos, é necessário o monitoramento do peso e orientação nutricional. Ganho de 5% do peso inicial deve ser sinal suficiente para considerar uso de outro antipsicótico ³². Sibutramina mostrou-se segura para pacientes esquizofrênicos tomando olanzapina, provocando redução de peso e não piorando sintomas psicóticos, em estudo clínico de 12 semanas. Mas a suspensão da sibutramina provocou novo aumento de peso ¹⁵.

Topiramato mostrou-se efetivo na redução de peso e melhora dos parâmetros metabólicos na obesidade decorrente do uso de medicamentos antipsicóticos, sem piora dos sintomas psicóticos e sem efeitos colaterais graves ¹⁶. Também a bupropiona mostrou-se eficaz para esquizofrênicos que ganharam peso com olanzapina, sem efeitos colaterais significativos ¹⁷. A cirurgia bariátrica é contra-indicada em um trabalho ¹⁸ e contra-indicada apenas no caso de esquizofrenia não-estabilizada em outro ¹⁹, não existindo até o momento evidências significativas de sucesso em pacientes com esquizofrenia.

Diabete Melito

Em razão dos riscos já relatados, é fundamental avaliar e monitorar parâmetros metabólicos durante tratamento dos pacientes esquizofrênicos. Mesmo sem queixa ou história sugestiva, antes da introdução de antipsicóticos atípicos é necessário avaliar níveis glicêmicos e lipídicos, HAS, assim como também eletrocardiograma. A recomendação é que esses resultados sejam decisivos na escolha da medicação antipsicótica. Não é rara a exacerbação da diabete

e a ocorrência de crises hiperglicêmicas em seguida ao início de antipsicóticos atípicos ²⁰.

Prevenção do Risco de Suicídio

Tudo o que possa melhorar a qualidade de vida, pode reduzir o risco de suicídio. No entanto, nenhuma medida pode isoladamente dar garantias de que o melhor está sendo feito, e é preciso buscar ativamente os fatores de risco. Algumas questões devem ser especialmente pesquisadas: efeitos colaterais dos medicamentos, comorbidades clínicas, depressão, uso de substâncias psicoativas.

Sabe-se que o período de maior risco para suicídio é o que se segue imediatamente à alta hospitalar ²¹. A política de redução de leitos hospitalares e de tempo de internação, que hoje predomina na maior parte dos países, provavelmente transfere parte desse risco do hospital para a comunidade ²². Situações suspeitas devem ser acompanhadas com garantias imediatas de atendimento extra-hospitalar após a alta. Situações sociais e familiares de estresse devem ser pesquisadas junto ao paciente e à família. Mesmo que não resolvidas, abordá-las pode minorar o conflito e aliviar a angústia, diminuindo o risco de suicídio.

Estudo de coorte com 2.230 pacientes hospitalizados pela primeira vez por esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo na Finlândia, entre janeiro de 1995 e dezembro de 2001, mostrou mortalidade marcadamente superior no grupo de pacientes que não usava antipsicóticos, e taxa de suicídio também mais elevada ²³.

Duggan et al. (2003) demonstraram que a clozapina tem papel importante na prevenção de suicídio no tratamento de pacientes com esquizofrenia ²⁴. Meta-análise comparando o uso de clozapina com outros agentes antipsicóticos mostrou que tal droga aparentemente previne mais contra o suicídio ²⁵.

Campanhas contra o Estigma

Em 1996, a *World Psychiatric Association* lançou um grande programa chamado *Open the Doors* (www.openthedoors.com), que já inclui mais

de 20 países, e em cada um deles apresenta características particulares, sempre contando com a participação de usuários e familiares ²⁶. No Brasil esse programa é representado pelo Projeto SOEsq / ABRE (Serviço de Orientação à Esquizofrenia / Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Esquizofrenia) (www.soesq.org.br) ²⁷.

O combate ao estigma tem sido aventado como uma das medidas que poderia prevenir o suicídio em pacientes com transtornos psiquiátricos graves, inclusive naqueles com esquizofrenia ²⁸.

Abuso de substâncias

O tratamento da esquizofrenia fica muito prejudicado quando há uso regular de substâncias ²⁹. A abordagem dos pacientes com esse tipo de comorbidade coloca muitos desafios, e a principal tendência é a combinação de intervenções medicamentosas e psicossociais como técnicas cognitivo-comportamentais, entrevistas motivacionais e atendimento familiar ³⁰. A questão da não-aderência aos tratamentos é o ponto mais grave dessa comorbidade, que redundará em internações repetidas, recaídas e maiores risco de suicídio e violência. Revisão sistemática aponta para a dificuldade de se encontrar consenso para o tratamento de pacientes com quadro de esquizofrenia e abuso de substâncias, mas indica que ambos os quadros devem ser abordados ³¹.

Depressão

Para tratar a depressão do paciente com esquizofrenia é importante identificar o estágio do transtorno ^{32,33,34}. A resposta parece ser melhor aos antipsicóticos quando se trata de quadro depressivo intrínseco ao episódio psicótico, e com antidepressivos quando não acompanhados de sintomas psicóticos agudos ³². Os *guidelines* da *American Psychiatry Association* (APA) advertem para o risco de exacerbação dos sintomas psicóticos no quadro agudo pelo uso de antidepressivos, especialmente tricíclicos, indicando que o

uso dessas medicações deve ser realizado com cautela ³⁵. Pacientes crônicos que passam por situação de desmoralização parecem responder mal aos antidepressivos, e há sugestão de melhor resposta com antipsicóticos atípicos e abordagens psicossociais, como psicoterapia e terapia ocupacional ³².

Addington et al. (2002), em pesquisa com psiquiatras de vários países sobre suas condutas frente a essa situação, encontraram que, embora reconhecessem sintomas depressivos e sua gravidade, com grande frequência não existia concordância sobre a maneira de abordá-los, e 1/3 dos entrevistados raramente prescreviam antidepressivos nessas situações ³³.

Tratamento eficaz e reabilitação psicossocial

Para redução da mortalidade é necessário que o paciente receba o melhor tratamento possível para o seu caso, o que implica diagnóstico precoce, tratamento das crises, prevenção de recorrências e complicações, além de reabilitação psicossocial. Ao longo de sua vida e do curso da esquizofrenia, cada pessoa necessitará de diversos tipos de intervenção que devem ser validadas pelo conhecimento científico, experiência profissional, valores sociais, culturais e individuais.

○ tratamento dos pacientes psiquiátricos tem enfrentado problemas em nosso meio, muitas vezes devido a políticas públicas de saúde inadequadas. Em pesquisa de 1998, com pacientes com diagnóstico de esquizofrenia no estado de São Paulo, Leitão et al. encontraram que 6% deles estavam internados, 23% estavam em tratamento ambulatorial e 71% sem tratamento regular. Com relação ao custo direto total das doenças, a esquizofrenia correspondia a 2,2% do total de gastos em saúde do estado, dos quais 11% eram destinados para o tratamento ambulatorial e 79,2% para as internações hospitalares, mostrando uma inversão entre o montante dos gastos e o percentual de indivíduos atendidos ³⁶. Desde 1998, houve mudanças políticas significativas na assistência à saúde mental, mas persistem muitas dificuldades de acesso ao tratamento.

Existe uma preocupação cada vez maior com o diagnóstico precoce e o tratamento do primeiro episódio na esquizofrenia, já que depressão e suicídio são mais comuns e podem aparecer antes que outros sintomas sejam vistos ³⁷. A escolha do antipsicótico é uma questão aberta. Uma revisão sistemática de 2006 coloca como uma controvérsia tratar ou não com antipsicótico de segunda geração um primeiro episódio esquizofrênico. Com tal medicação, parece haver menos efeitos colaterais e maior aderência ao tratamento em curto prazo, mas em longo prazo não há dados ainda que sustentem essa escolha ³⁸.

Quanto ao uso de outros medicamentos, há poucas evidências para o uso de valproato a não ser para o transtorno esquizoafetivo ou em esquizofrênicos muito violentos ³⁹. O lítio pode ser usado eventualmente para potencializar o efeito de antipsicóticos, no caso de boa resposta anterior a ele ou quando há sintomas afetivos proeminentes ⁴⁰.

É reconhecida hoje em todo o mundo a necessidade do tratamento psicossocial conjuntamente com o psicofarmacológico. Como e por quais mecanismos eles interagem, no entanto, é ainda questão por ser esclarecida ⁴¹. A preocupação com a reabilitação psicossocial deve se colocar já no início do tratamento, em vista do risco de cronicidade e perda de capacidades, porque isso piora o prognóstico e pode elevar a mortalidade nesses pacientes ^{42,43,44}.

No Brasil, o projeto que instituiu os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) é federal, e propõe tratamento integrado para pacientes graves com o objetivo de melhorar a qualidade do tratamento, reduzir internações hospitalares e promover a reabilitação. Desde o primeiro CAPS do país instalado em São Paulo em 1986, essa proposta vem crescendo e em agosto de 2005 eram 650 em todo o país ⁴⁵.

Ações psicoeducacionais

Intervenções psicoeducacionais podem ser dirigidas para pacientes ou familiares. Tais abordagens têm grande potencial para aumentar a

aderência dos pacientes ao tratamento e à medicação, melhorar o conhecimento do transtorno e prevenir recorrências. Trazem ainda o benefício de estreitar vínculos entre pacientes, familiares e equipe de tratamento ^{46,47}. Para os profissionais, possibilitam melhor acesso às demandas que muitas vezes ficam ocultas durante as consultas médicas.

Políticas sociais de proteção

Muitos portadores de esquizofrenia necessitam de projetos de trabalho protegido ^{48,49}, moradia assistida ⁵⁰, assistência jurídica especializada, benefícios sociais que possam garantir alguma autonomia para o paciente e auxílio para sua família ⁵¹. Os projetos de moradia podem garantir tratamento para aqueles que não têm família e que, sem eles, morariam na rua, hospitais ou asilos ^{50,52}. Grande parte dos moradores de rua das metrópoles do mundo apresenta esquizofrenia e seu tratamento necessita de maiores investimentos ⁵³.

Alimentação

Orientação dietética é parte fundamental na promoção de saúde de portadores de esquizofrenia. Deveria ser sistemática e preventiva para todos os pacientes que iniciam o uso de medicamentos antipsicóticos ⁵⁴, mas é freqüentemente negligenciada por médicos e outros profissionais de saúde ⁵⁵. Intervenções simples que associam orientação nutricional e exercícios físicos parecem ser efetivas para evitar ganho de peso e melhorar a qualidade de vida dos pacientes ⁵⁶. Alguns autores chamam a atenção para a boa aceitação de orientações desse tipo, inclusive em unidades de internação de pacientes graves ^{57,58}.

Atividade Física

Há evidências consistentes de que atividade física regular pode ser um bom tratamento auxiliar da depressão ^{59,60}. Exercícios em grupo, especial-

mente caminhadas, estão indicados pelo estímulo à socialização e aumentam a aderência ⁶¹.

CONCLUSÃO

Para a redução de óbitos de pacientes com transtornos psiquiátricos graves, como a esquizofrenia, é imprescindível investir no registro de dados epidemiológicos, pesquisa de morbimortalidade, e avaliação de programas de Saúde Mental voltados para essa população. Menezes *et al.* (1993) investigaram mortes de pacientes com psicoses funcionais não-afetivas na cidade de São Paulo ⁷. Apesar da importância desse tipo de estudo, não foram encontrados outros com tais características em nosso meio. Para nortear as políticas públicas nessa área, os dados disponíveis são quase exclusivamente de estudos de outros países, que não necessariamente expressam a realidade brasileira.

Há um significativo excesso de mortalidade entre os pacientes com esquizofrenia, tanto em decorrência de causas naturais quanto de não-naturais em todo o mundo. As causas naturais estão muito associadas a hábitos de vida e efeitos colaterais dos medicamentos, e as não-naturais devem-se principalmente ao suicídio. Para reduzir essas elevadas taxas de mortalidade é necessário o diagnóstico da situação dos pacientes e traçar estratégias de prevenção tendo em mente suas causas e os grupos onde há maior risco. Os dados relativos a tais questões no Brasil ainda são muito escassos, necessitando de maiores pesquisas para sua melhor compreensão.

REFERÊNCIAS

1. Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen N. The 'natural history' of schizophrenia before the neuroleptic era. Oxford: Oxford University Press; 2003.
2. Brown S. Excess Mortality of Schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry. 1997;171(12):502-8.

3. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry*. 1998;173(7):11-53.
4. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:212-7.
5. Sartorius N. Iatrogenic stigma of mental illness. *BMJ*. 2002;324(7352):1470-1.
6. Hiroeh U, Appleby L, Mortensen PB, Dunn G. Death by homicide, suicide, and other unnatural causes in people with mental illness: a population-based study. *Lancet*. 2001;358(9299):2110-2.
7. Menezes PR, Mann AH. Mortality among patients with non-affective functional psychoses in a metropolitan area of south-eastern Brazil. *Rev Saude Publ*. 1996;30(4):304-9.
8. Prochaska JJ, Gill P, Hall SM. Treatment of tobacco use in an inpatient psychiatric setting. *Psychiatr Serv*. 2004;55(11):1265-70
9. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ, Kosten TR. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002;52(1):53-61.
10. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, Goff DC. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(3):218-25.
11. George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, Rounsaville BJ, Kosten TR. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(11):1835-42.
12. Doolan DM, Froelicher ES. Efficacy of smoking cessation intervention among special populations: review of the literature from 2000 to 2005. *Nurs Res*. 2006;55(Suppl 4):29-37.
13. de Ruiter W, Faulkner G. Tobacco harm reduction strategies: the case for physical activity. *Nicotine Tob Res*. 2006;8(2):157-68.
14. Dolder CR, Furtek K, Lacro JP, Jeste DV. Antihypertensive medication adherence and blood pressure control in patients with psychotic disorders compared to persons without psychiatric illness. *Psychosomatics*. 2005;46(2):135-41.
15. Henderson DC, Copeland PM, Daley TB, Borba CP, Cather C, Nguyen DD, Louie PM, Evins AE, Freudenreich O, Hayden D, Goff DC. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):954-62.
16. Ko YH, Joe SH, Jung IK, Kim SH. Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(4):169-75.
17. Gadde KM, Zhang W, Foust MS. Bupropion treatment of olanzapine-associated weight gain: an open-label, prospective trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(4):409-13.
18. Firment L, Morrison S. The skinny on weight-loss surgery: what occupational health nurses need to know. *AAOHN J*. 2006;54(9):405-10.
19. Bauchowitz AU, Gonder-Frederick LA, Olbrisch ME, Azarbad L, Rye MY, Woodson M, Miller A, Schirmer B. Psychosocial evaluation of bariatric surgery candidates: a survey of present practices. *Psychosom Med*. 2005;67(5):825-32.
20. Barrett, Eugene J. Consensus Development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2089-90.
21. Appleby L, Shaw J, Amos T, McDonnell R, Harris C, McCann K, Kiernan K, Davies S, Bickley H, Parsons R. Suicide within 12 months of contact with mental health services: national clinical survey. *BMJ*. 1999;318(7193):1235-9.
22. Hoffmann-Richter U, Kanzig S, Frei A, Finzen A. Suicide after discharge from psychiatric hospital. *Psychiatr Prax*. 2002;29(1):22-4.

23. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ*. 2006; 333(7561):224.
24. Duggan A, Warner J, Knapp M, Kerwin R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *Br J Psychiatry*. 2003;182:505-8.
25. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;1;73(2-3):139-45.
26. Kadri N, Sartorius N. The global fight against the stigma of schizophrenia. *Plos Med*. 2005;2(7):136.
27. Villares C, Sartorius N. Challenging the stigma of schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(1): 1-2.
28. Eagles JM, Carson DP, Begg A, Naji SA. Suicide prevention: a study of patients' views. *Br J Psychiatry*. 2003;182:261-5.
29. Drewe M, Drewe J, Riecher-Rossler A. Cannabis and risk of psychosis. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(45-46):659-63.
30. Wilk J, Marcus SC, West J, Countis L, Hall R, Regier DA, Olfson M. Substance abuse and the management of medication nonadherence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194(6): 454-7.
31. Ley, A., Jeffery, D. P., McLaren, S. and Siegfried, N. (2003), Psychosocial treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Review*. The Cochrane Library, Issue 4, Wiley: Chichester, UK.
32. Bressan RA. A depressão na esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatria*. 2000;22(supl 1):27-30.
33. Addington DD, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR, Siris SG. Clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists. *Acta Psychiatr Scand*. 2002; 105(3):189-95.
34. Araújo FS, Petribú K, Bastos O. Depressão em esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 2002; 24(2): 86-93.
35. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997;154(Suppl 4):1-63.
36. Leitaó RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. *Rev Saude Publica*. 2006; 40(2):304-9.
37. Kelly DL, Conley RR, Carpenter WT. First-episode schizophrenia: a focus on pharmacological treatment and safety considerations. *Drugs*. 2005;65(8):1113-38.
38. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychot for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004410.
39. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004028.
40. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):177-86.
41. Lenroot R, Bustillo JR, Lauriello J, Keith SJ. Integrated treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2003;54(11):1499-507.
42. Huxley NA, Rendall M, Sederer L. Psychosocial treatment in schizophrenia: a review of the past 20 years. *J Nerv Ment Dis*. 2000;188(4):187-201.
43. Bustillo J, Lauriello J, Horan W, Keith S. The psychosocial treatment of schizophrenia: an update. *Am J Psychiatry*, 2001;158(2):163-75.
44. Villares CC. Adaptação transcultural de intervenções psicossociais na esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(Suppl 1):53-5.

45. Saúde Mental no SUS: Os Centros de Atenção Psico-Social in <http://www.inverso.org.br/blob/144.pdf>.
46. Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(10):1653-64.
47. Pekkala E, Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2): CD002831.
48. Rosenbeck R, Leslie D, Keefe R, McEvoy J, Swartz M, Perkins D, Stroup S, Hsiao JK, Lieberman J, CATIE Study Investigators Group. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006;163(3):411-7.
49. Vauth R, Corrigan PW, Clauss M, Dietl M, Dreher-Rudolph M, Stieglitz RD, Vater R. Cognitive strategies versus self-management skills as adjunct to vocational rehabilitation. *Schizophr Bull*. 2005;31(1):55-66.
50. Chilvers R, Macdonald GM, Hayes AA. Supported housing for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4): CD000453.
51. Shirakawa I, Mari JJ, Chaves AC, Hisatsugo M. Family expectation, social adjustment and gender differences in a sample of schizophrenic patients. *Rev Saude Publica*. 1996;30(3):205-12.
52. de Girolamo G, Picardi A, Micciolo R, Falloon I, Fioritti A, Morosini P, PROGRES Group. Residential care in Italy. National survey of non-hospital facilities. *Br J Psychiatry*. 2002;181:220-5.
53. Lovisi GM, Coutinho E, Morgado A, Mann AH. Social disablement among residents of hostels for the homeless in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Soc Psychiatry*. 2002;48(4):279-89.
54. Harrison B. Nursing considerations in psychotropic medication-induced weight gain. *Clin Nurse Spec*. 2004;18(2):80-7.
55. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychological Medicine*. 1999;29(3):697-701.
56. Mauri M, Castrogiovanni S, Simoncini M, Iovieno N, Miniati M, Rossi A, Dell'Agnello G, Fagiolini A, Donda P, Cassano GB. Effects of an educational intervention on weight gain in patients treated with antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(5):462-6.
57. Isaac MB, Isaac MT. Should diet be a medical intervention? *Lancet*. 2004;364(9451):2095.
58. Klam J, McLay M, Grabke D. Personal empowerment program: addressing health concerns in people with schizophrenia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2006;44(8):20-8.
59. Brugman T, Ferguson S. Physical exercise and improvements in mental health. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2002;40(8):24-31.
60. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2001;322(7289):763-7.
61. Daumit GL, Goldberg RW, Anthony C, Dickerson F, Brown CH, Kreyenbuhl J, Wohlheiter K, Dixon LB. Physical activity patterns in adults with severe mental illness. *J Nerv Ment Dis*. 2005;193(10):641-6.

