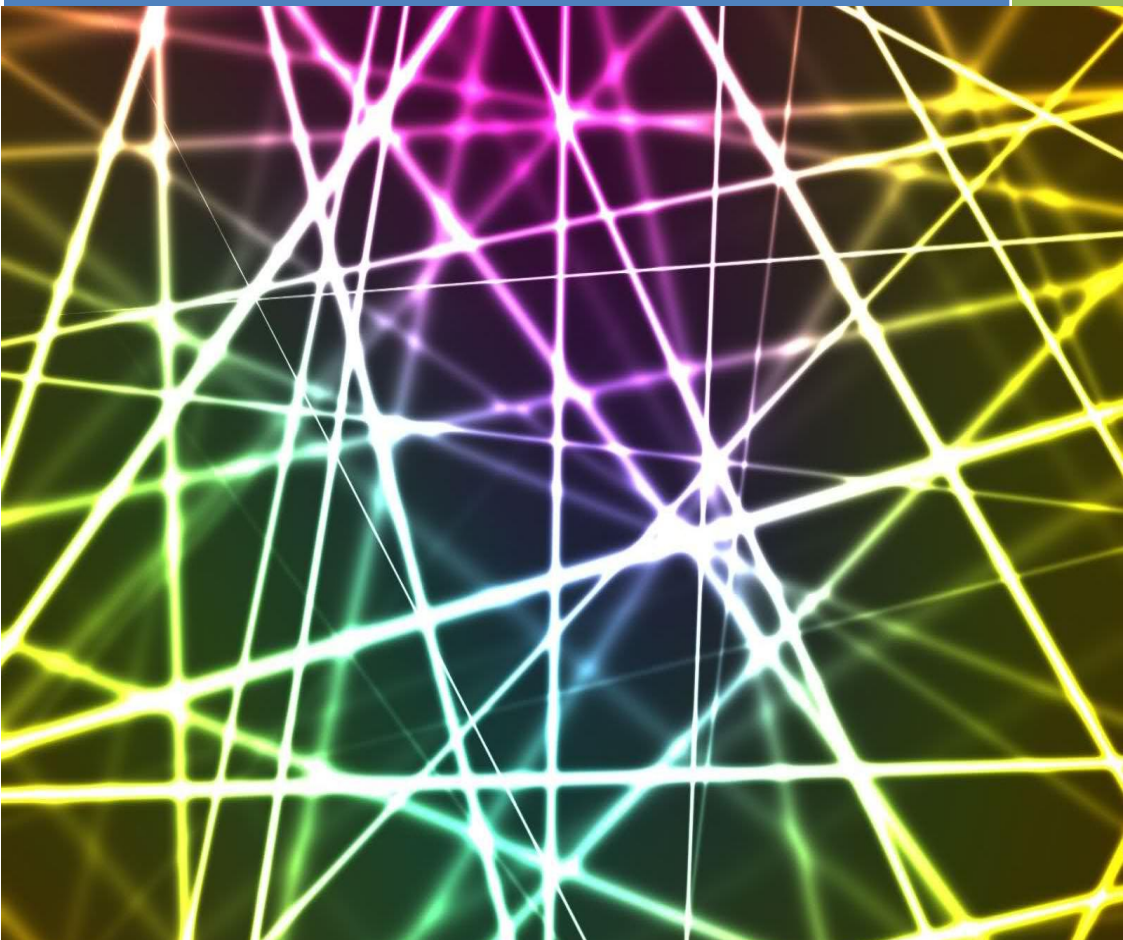


Esquizofrenia: Diagnóstico





Esquizofrenia: Diagnóstico

Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria

Elaboração Final: 27 de novembro de 2013

Participantes: Elkis H, Nunes EA, Macedo LH,
Chaves C, Chagas MHN, Hallak JEC, Shirakawa I,
Andrada NC

Diagramação: Ana Paula Trevisan

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, Responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

Descrição de método de coleta de evidência:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: “schizophrenia”, schizophrenia, paranoid, schizophrenia, disorganized, “psycotic disorders”, “Schizophrenic Psychology”, “Disease Progression, chronic disease, incidence, “substance-related disorders”, “marijuana abuse”, marijuana smoking/adverse effects, central nervous system stimulants, “Psychoses, substance-Induced”, “age of onset”, adolescent, “diagnosis”, early diagnosis, diagnosis, differential, hallucinations, “prognosis”, “epidemiology”, “early medical intervention”; time factors, neurobiology, “drug effects”, “childhood”, “comorbidity”, “genetics”, brain/physiopathology, carrier proteins, gene expression regulation, gene frequency, genetic predisposition to disease, “risk factors”, minority groups, “etiology”, “disability evaluation”, “suicide, suicidal ideation, prevention & control e clozapine.

Estes descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das

perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

Orientar e discutir a identificação e o diagnóstico de Esquizofrenia nos diferentes contextos. Descrever aspectos clínicos e seus possíveis subtipos. Além de caracterizar o impacto das comorbidades, e delinear fatores de risco e as principais evidências genéticas, socioculturais e ambientais relacionadas a sua etiologia.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse declarado.

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico que geralmente tem início na adolescência ou começo na idade adulta, e segue como um dos maiores desafios terapêuticos da clínica psiquiátrica, com aproximadamente um terço dos pacientes evoluindo com mau prognóstico em longo prazo¹(**B**), apesar dos crescentes avanços nas opções de tratamento. Além disso, o manejo deste transtorno pode oferecer dificuldades quanto à obtenção de um diagnóstico adequado, em vista da heterogeneidade de apresentações, o que pode confundir o avaliador em uma avaliação transversal.

A importância de um diagnóstico adequado e precoce vem atraindo mais atenção visto que a esquizofrenia evolui em surtos e observa-se que quanto mais intensos e duradouros os sintomas psicóticos no início da doença, maior a chance de evolução para um prognóstico negativo. Desta forma, o conceito de tempo de psicose não tratada (TPNT) vem sendo introduzido na clínica e pesquisas para caracterizar o período prévio ao tratamento no qual o paciente já apresentava sintomas e prejuízos decorrentes do transtorno²(**D**).

Assim, o tratamento adequado após o diagnóstico mais precoce possível tem figurado como um dos principais focos de atenção clínica no manejo de pacientes com esquizofrenia, servindo inclusive como um dos preceitos do manejo do primeiro episódio psicótico, conceito que também tem ganhado importância nos últimos anos, concomitante a disseminação dos serviços de intervenção precoce na psicose³(D).

Atualmente, inúmeras pesquisas buscam de marcadores biológicos e outros fatores para o diagnóstico da esquizofrenia, que possam colaborar para uma melhor compreensão dos fatores etiológicos e fisiopatológicos, o que poderia facilitar a detecção precoce do transtorno, e consequentemente a melhora do prognóstico dos pacientes.

Apesar disso, o diagnóstico baseado em uma anamnese psiquiátrica bem conduzida ainda segue como alicerce da intervenção terapêutica eficaz na esquizofrenia.

Esta diretriz discute conceitos atuais referentes aos fatores que influenciam o diagnóstico da esquizofrenia, por meio de respostas a perguntas formuladas levando em consideração os

questionamentos pertinentes aos estudos atuais em diferentes áreas acerca deste transtorno.

1. Quais são os critérios atuais para o diagnóstico de esquizofrenia e seus subtipos?

Atualmente o diagnóstico de esquizofrenia é realizado baseado em um conjunto de critérios, podendo-se utilizar os da Classificação Internacional de Doenças, 10º revisão (CID-10), ou critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-IV). As duas classificações usam critérios parecidos, sendo a principal diferença entre elas a exigência de tempo maior de doença pelo DSM-IV que pela CID para diagnóstico.

O DSM-IV define como esquizofrenia um quadro clínico que preencha os seguintes critérios: presença de delírios, alucinações, desorganização de discurso, comportamento desorganizado ou catatonia e sintomas negativos (avolição, embotamento afetivo, alogia). São exigidos a presença de pelo menos dois dos sintomas descritos anteriormente para o diagnóstico, porém apenas um sintoma é suficiente caso existam alucinações consideradas típicas da esquizofrenia (como vozes comentando ações do paciente, duas ou mais vozes

conversando entre si) ou delírios bizarros. Os sintomas devem estar presentes por pelo menos um mês, ou menos se tratados; além disso, é necessária a presença de disfunção em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, e persistência de alguns dos sintomas por ao menos seis meses. Os sintomas não podem ocorrer exclusivamente durante um episódio maníaco ou depressivo e não devem ser secundários ao uso de substâncias ou a condição médica geral. Os critérios da CID-10 são muito semelhantes aos do DSM-IV, porém é necessária apenas a presença de sintomas por um mês para que seja feito o diagnóstico.

O DSM-IV considera cinco subtipos de esquizofrenia, que agrupam diferentes apresentações clínicas, caracterizados pelo tipo de sintomas mais presentes. Esses subtipos são os seguintes: paranoide: em que sintomas mais proeminentes são delírios e alucinações e não há sintomas de desorganização ou catatonia importantes, desorganizado (DSM IV) ou hebefrênico (CID 10): sintomas mais proeminentes são a desorganização de pensamento e comportamento e comprometimento do afeto e esquizofrenia catatônica, que tem como principal sintomas motores, indo da agitação extrema até mutismo e imobilidade. Além disso, ambas as

classificações descrevem a esquizofrenia indiferenciada, que é usada quando não é possível enquadrar em nenhuma das categorias anteriores e a esquizofrenia tipo residual, um quadro persistente de sintomas positivos atenuados ou negativos após um episódio em que critérios para esquizofrenia foram claramente preenchidos. A CID-10 ainda considera entre os subtipos de esquizofrenia a depressão pós-esquizofrênica, seria um episódio depressivo ao menos moderado dentro de 12 meses após terem sido preenchido critérios para esquizofrenia e esquizofrenia simples caracterizada por perda gradual em vários níveis e de funcionamento e sintomas negativos.

Recomendação

O diagnóstico de esquizofrenia deve ser feito a partir de uma entrevista clínica cuidadosa, levando-se em consideração os critérios diagnósticos, curso da doença e características psicopatológicas dos sintomas.

2. Há diferenças entre os subtipos de esquizofrenia?

A esquizofrenia é uma doença heterogênea, que pode ter apresentações clínicas bastante diversas, como descrito anteriormente. Embora os critérios

diagnósticos exijam a presença de determinados sintomas, nenhum deles é estritamente necessário para o diagnóstico da esquizofrenia. A classificação em diferentes subtipos é uma tentativa de agrupar essas diferentes apresentações em grupos homogêneos, na tentativa de que, além do fenótipo diferente, que esses subtipos também reflitam fatores fisiopatológicos e de prognóstico clínico diferentes.

A diferença mais comumente estudada é entre esquizofrenia paranoide e não paranoide, essa última categoria agrupando casos de esquizofrenia desorganizada/ hebefrenica, indiferenciada e catatônica. O principal achado é a associação do diagnóstico de esquizofrenia paranoide a um melhor prognóstico. Um estudo retrospectivo avaliou 187 pacientes com esquizofrenia dividindo grupos em paranoide, hebefrênico e indiferenciado. Foi encontrado que indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia paranoide tinham início de esquizofrenia mais tardio, melhor funcionamento pré-mórbido e maior chance de serem casados quando comparado aos dois outros subtipos. Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia hebefrênica tinham significativamente mais história familiar de internações psiquiátricas na família⁴(B). Recentemente, um estudo avaliou dados clínicos e

sócio-demográficos de 374 pacientes chineses. Os pacientes com diagnóstico de esquizofrenia paranoide (57,2% da amostra) apresentavam maior chance de serem casados, do sexo masculino, serem mais velhos e terem tido mais episódios de recaída dos sintomas que pacientes não paranoides⁵(**B**). A comparação de 36 sujeitos com esquizofrenia, divididos em paranoides e indiferenciado, encontrou também início da esquizofrenia mais tarde para paranoides e menor valores em sintomas negativos medidos pela BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale* ou Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica) e PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale* ou Escala das Síndromes Positiva e Negativa). Na avaliação neuropsicológica os pacientes com esquizofrenia paranoide tiveram melhor desempenho em tarefas verbais, de memória e de resolução de problemas^{6,7}(**B**), porém não foram achadas diferenças estruturais cerebrais avaliados por tomografia⁷(**B**).

Recomendação

Existem poucos estudos avaliando as diferenças entre diferentes subtipos de esquizofrenia e a validade da classificação atual; os dados mais consistentes são que comparado aos demais subtipos, os pacientes do subtipo paranoide têm

início mais tardio, maior chance de serem casados e apresentarem menos recaídas.

3. Qual é o papel dos fatores genéticos na etiologia da esquizofrenia?

O acúmulo de dados advindos de estudos genético-epidemiológicos com famílias, irmãos gêmeos e adotivos e de estudos utilizando estratégias moleculares reflete o importante papel dos fatores genéticos na etiologia da esquizofrenia⁸(**B**).

O aumento do risco em parentes de primeiro grau quando comparado com parentes controles foi descrito por vários estudos, inclusive reforçado por estudos com gêmeos, com herdabilidade de 81% (IC 95% 73-90%)⁹(**B**)¹⁰(**D**), enfatizando a importância da busca por alterações genéticas específicas que possam servir de marcador tanto diagnóstico como prognóstico para a esquizofrenia. Diferentes genes e regiões têm demonstrado associação com aumento de risco para esquizofrenia, dentre estes podemos citar a *neuregulin*, *dysbindin*, *COMT* (este último com meta-análise conduzida por Okochi e colaboradores em 2009, sugerindo ausência de associação com suscetibilidade para esquizofrenia), *DISC1*, *RGS4*, *GRM3*, *DAO* e *G72*^{10,11}(**D**), notando-se uma

tendência de pesquisa por genes que interfiram nos sistemas de neurotransmissão implicados na fisiopatologia da esquizofrenia, como dopamina, GABA e, mais recentemente, glutamato. Estados envolvendo o metabolismo da serina/glicina também sugerem uma influência da neurotransmissão glutamatérgica na esquizofrenia^{11(B)}^{12(D)}.

Apesar disso, a heterogeneidade dos resultados obtidos, que implicam de forma inconsistente certas alterações genéticas com tamanho de efeito modesto na etiologia da esquizofrenia, aliado a dificuldade para associar uma alteração gênica singular que explique a miríade de alterações presentes neste transtorno, sugere que a etiologia da esquizofrenia derive de complexas interações entre diferentes alterações genéticas e fatores ambientais^{13(B)}^{14(D)}. Assim, tem crescido o interesse pelos estudos que avalie a influência dos fatores ambientais sobre a expressão gênica, ou seja, os chamados modelos epigenéticos têm atraído à atenção dos pesquisadores, que se mostram promissores quanto a possibilidade de em estudos futuros, se identificar alterações específicas e significantes para planejar possíveis estratégias de prevenção e tratamento da esquizofrenia^{15(D)}.

Recomendação

Os fatores genéticos tem importante papel na etiologia da esquizofrenia, no entanto a literatura carece de informações a respeito de alterações específicas que expliquem completamente suas manifestações.

4. Qual é o papel dos fatores socioculturais na etiologia da esquizofrenia?

Alguns pensamentos outrora dominantes sobre a esquizofrenia, como aqueles acerca de uma aparente incidência uniforme entre diferentes culturas e países, e de que não era uma doença com etiologia relacionada ao estresse, dentre outros¹⁶(B), têm sido desafiados por novos achados epidemiológicos, principalmente provenientes dos estudos sobre populações de migrantes¹⁷(B). O aumento da incidência de esquizofrenia em imigrantes de primeira e segunda geração é agora um achado altamente replicado, como evidenciado por duas meta-análises^{18,19}(B), e o fato do aumento na incidência afetar ambas gerações de imigrantes vindo das mais variadas regiões geográficas fortalece a hipótese de que fatores socioculturais relacionados ao ambiente estejam mais relacionados com a etiologia da esquizofrenia. Dentre estes fatores, podemos citar vida em zona urbana²⁰(B),

adversidades e traumas na infância²¹(B) e dificuldades e estressores na vida adulta²²(B).

Como exemplo, podemos citar achados do estudo de etiologia e etnia na esquizofrenia e outras psicoses (AESOP=*Aetiology and Ethnicity in Schizophrenia and Other Psychoses study*), que relacionou indicadores de desvantagens sociais tanto na infância como na idade adulta com aumento das taxas de psicose na população geral e particularmente nos imigrantes negros no Reino Unido de origem caribenha²³(A). Foi observado que ser separado de um dos pais por longo período antes dos 16 anos (um marcador de desvantagem na infância) era três vezes mais comum naqueles em primeiro surto psicótico quando comparados a população controle, depois de excluídos possíveis confundidores. Outros indicadores de desvantagem social e isolamento entre adultos (tanto recentes como de longa duração) incluíam desemprego, instabilidade familiar, e rede social limitada, sugerindo que tais altas taxas de incidência estejam relacionadas a uma maior prevalência de fatores sociais de risco para psicose entre a população negra no Reino Unido de origem caribenha. Talvez um dos achados mais interessantes seja o de que o risco relativo para esquizofrenia aumenta a medida que esta população negra de origem caribenha

forma uma proporção minoritária da população local²⁴(A); de maneira que, quanto menos etnicamente densa a área, maior a taxa de psicose. Este achado foi replicado em um grupo de migrantes na Holanda²⁵(A), reforçando a teoria de que a imigração para área onde o indivíduo faz parte de uma minoria étnica está relacionado a maior incidência de psicose.

Desta forma, tem-se fortalecido um consenso de que o desenvolvimento de psicose em grupos de imigrantes esteja associado a uma sensibilização a estressores ambientais relacionados ao contexto pós-imigração¹⁹(B)^{21,26}(D). Assim, alguns possíveis mecanismos biológicos e psicossociais têm sido estudados, como no caso dos estudos em animais e humanos que evidenciaram que exposição a adversidade social (em diversas formas) pode levar a sensibilização do sistema dopaminérgico mesolímbico²⁶(D). Além disso, estudos têm identificado a percepção de discriminação como um estressor pós-imigração associado ao aumento de risco para psicose²⁷(B). Assim, sugere-se que estressores ambientais contexto-específicos possam influenciar não só o aparecimento de sintomas psicóticos como sua intensidade.

Recomendação

Fatores socioculturais parecem estar intimamente relacionados com o surgimento de psicose, entre eles: viver em zona urbana²⁰(B), adversidades e traumas na infância²¹(B), dificuldades e estressores na vida adulta²²(B) e desvantagem social²³(A).

5. Qual é o papel dos fatores familiares na etiologia da esquizofrenia?

O modelo patofisiológico atual para esquizofrenia baseia-se em interação genética e ambiente, levando a alterações cerebrais que podem desencadear a esquizofrenia. O fator ambiental mais claramente descrito com associado a esquizofrenia é a imigração, independentemente de etnicidade e crescer em grandes cidades, comparativamente a zonas rurais, a avaliação de fatores familiares não genético é realizada na maioria dos estudos dentro dos aspectos socioeconômicos ou associados a eventos adversos na infância.

Estudo longitudinal, que acompanhou 203.829 indivíduos a partir dos 16 anos de idade, encontrou que ter um ou ambos os pais nascidos em outro país e ter sido criado em uma família uniparental são

fatores associados a maior incidência de psicoses não afetivas, porém não foram encontrados significância para fatores como renda familiar, educação dos pais, presença de desemprego dos pais vivendo com auxílio governamental, ou mudança familiar de cidades²⁸(A). Estudo acompanhando mais de dois milhões de crianças desde seu nascimento avaliou a presença de estressores sociais na infância que estariam possivelmente relacionados com posterior desenvolvimento de esquizofrenia. Foi encontrado aumento no risco de psicose aumentado na presença dos seguintes estressores na família durante infância do paciente: baixo status socioeconômico, ausência de moradia própria, ser criado em lar uniparental, desemprego parental, pais recebendo benefícios sociais na família durante a infância, o risco de apresentar esquizofrenia era maior quanto mais fatores estivessem presentes. Quando quatro desses estressores estavam concomitantemente presentes o risco de apresentar esquizofrenia era 2,7 vezes maior do que nas crianças que não tinham passado por nenhum desses estressores. Esse aumento do risco permanecia mesmo após correção para sintomas psicóticos dos pais, história de imigração e idade parental avançada²⁹(A). Outro estudo populacional também encontrou associação entre baixo status

sócio econômico dos pais a esquizofrenia e especificamente a menor escolaridade dos pais aumentava risco de esquizofrenia nos filhos³⁰(A).

Fatores associados a trauma na infância que geralmente são associados a família como abuso físico e sexual negligência parental e morte dos pais. Uma meta-análise utilizando 41 estudos que avaliavam efeitos de traumas na infância e posterior desenvolvimento de psicose encontrou associação forte entre essas duas condições, embora a heterogeneidade dos estudos avaliados seja uma limitação na interpretação do resultados³¹(B).

Recomendação

Situações sociais adversas na infância estão associados a maior risco de desenvolver esquizofrenia, embora os fatores causais responsáveis por essa associação não sejam claros. Entre estes deve-se citar: baixo status socioeconômico, ausência de moradia própria, ser criado em lar uniparental e desemprego parental.

6. Há diferenças nas características clínicas da esquizofrenia em crianças e adolescentes, em relação aos portadores adultos?

A natureza qualitativa dos sintomas presentes em crianças e adolescentes diagnosticados com esquizofrenia pouco difere do que se observa no adulto, salvo esperadas variações sintomatológicas mais específicas, como por exemplo, no caso dos delírios, que nas crianças geralmente são menos elaborados e se relacionam com temas comuns da infância, refletindo as características relacionadas ao estágio de desenvolvimento cognitivo da criança ou adolescente^{32,33}(D).

Assim como na esquizofrenia diagnosticada nos adultos, as alucinações auditivas são as mais frequentemente observadas nas crianças e adolescentes com esquizofrenia, porém, também se observa uma alta taxa de alucinações visuais, como mostrado em estudo recente, onde 80% dos pacientes apresentavam este sintoma³⁴(B). Neste mesmo estudo se observou uma relação entre alucinações visuais e uma maior gravidade do transtorno, sendo visto que crianças que tinham alucinações visuais apresentavam um menor nível de quociente intelectual, um início mais precoce do transtorno, e sintomatologia mais grave, quando

comparadas com crianças que não tinham alucinações visuais.

Além disso, a esquizofrenia de início na infância ou adolescência de maneira geral está associada a um curso clínico mais grave, com pior resposta ao tratamento com antipsicóticos, maiores taxas de anormalidades pré-mórbidas, funcionamento psicossocial prejudicado e um aumento da gravidade das anormalidades cerebrais³⁴(B)³⁵(D), como observado em revisão recente que demonstrou que os indivíduos acometidos por esquizofrenia de início na infância apresentam uma progressiva perda de substância cinzenta, desregulação/atraso do crescimento de substância branca, e um progressivo declínio no volume cerebelar, alterações estas que também foram compartilhadas com seus irmãos saudáveis³⁶(C). Da mesma forma, prejuízos do neurodesenvolvimento são marcadamente mais frequentes entre os pacientes com esquizofrenia de início na infância/adolescência, como por exemplo, atrasos na fala e habilidade linguística, coordenação motora, com consequente pobre funcionamento psicossocial³⁷(D).

Recomendação

Mesmo com evidências sugerindo uma semelhança quanto aos fatores neurobiológicos e a fenomenologia da esquizofrenia de início na idade adulta^{33,38}(**D**), a esquizofrenia diagnosticada em crianças e na adolescência aparentemente representa um grupo mais homogêneo e de evolução mais grave quando comparada aos casos de esquizofrenia comumente diagnosticados em adultos³⁴(**B**).

7. Há características pré-mórbidas para detecção precoce de esquizofrenia?

Crescentes evidências apontam que o primeiro episódio psicótico é frequentemente precedido por um período prodrômico com sinais e sintomas precoces e anteriores ao desenvolvimento de um quadro psicótico completo³⁹(**B**)⁴⁰(**D**). Apesar da inespecificidade dos sintomas prodrômicos, foram elaborados diversos critérios para a identificação de indivíduos com alto risco de desenvolvimento de psicose. Os dois principais critérios operacionais utilizados em pesquisa para identificação dessa fase prodrômica são os critérios de risco muito alto (ultra high-risk - UHR) e sintomas básicos (basic symptoms - BS)³⁹(**B**). O primeiro critério (UHR) foca em sintomas psicóticos atenuados ou

autolimitados e vulnerabilidade genética, enquanto o segundo critério (BS) se baseia em alterações subjetivas da percepção de si e do mundo. Apesar de sintomas negativos não terem sido incluídos nesses critérios, há evidências de que sintomas negativos atenuados frequentemente acompanham o quadro prodromico⁴¹(D).

Os critérios de “risco muito alto” (UHR) têm sido os mais utilizados em pesquisas e exige a presença de ao menos uma das seguintes apresentações⁴²(B):

- 1) Sintomas psicóticos atenuados (subliminares) nos últimos 12 meses;
- 2) Sintomas psicóticos intermitentes autolimitados e curtos com resolução espontânea nos últimos 12 meses;
- 3) Grupo de traços: vulnerabilidade genética presumida para transtorno psicótico (personalidade esquizotípica ou história familiar de transtorno psicótico em um familiar de primeiro grau) mais baixo funcionamento persistente por pelo menos um mês nos últimos 12 meses.

Nos últimos 15 anos, foram realizadas diversas pesquisas para identificação de indivíduos com

risco muito alto de desenvolvimento de psicose. Esses estudos incluem a avaliação da validade preditiva desses critérios, assim como a eficácia de intervenções preventivas. Uma recente meta-análise³⁹(**B**) desses estudos observou uma taxa de transição para psicose de 18% após 6 meses de seguimento, 22% após 1 ano, 29% após 2 anos e 46% após 3 anos. Dessa forma, as pesquisas realizadas apontam para uma significativa conversão para psicose, aumentando de forma proporcional ao tempo de seguimento de até 3 anos.

Esses achados reforçam a proposta atual de incluir uma categoria de “síndrome da psicose atenuada” (*Attenuated psychosis syndrome*) no DSM-5 (www.dsm5.org/ProposedRevisions). Além da pesquisa de estratégias preventivas, o reconhecimento de indivíduos nesta fase pode reduzir o tempo de psicose sem tratamento e o impacto de um primeiro episódio psicótico. Adicionalmente, estes indivíduos frequentemente apresentam sintomas e problemas que podem requerer tratamento. Por outro lado, a maior parte dos indivíduos com risco muito alto de psicose não irão desenvolver um transtorno psicótico, havendo um grande número de falsos positivos. Além disso, o conceito de risco pode ser visto como um transtorno, dando margens a consequências como

medo desnecessário de uma doença, estigma, discriminação, restrição de objetivos de vida e tratamento desnecessário⁴³(**D**).

Recomendação

O primeiro episódio psicótico geralmente é precedido por sintomas prodrômicos, caracterizando indivíduos com auto-risco de desenvolvimento de psicose que pode chegar até 46% em um período de três anos³⁹(**B**).

8. O uso de drogas ilícitas aumenta o risco de esquizofrenia?

O uso de substâncias psicoativas, assim como o início da esquizofrenia, geralmente ocorrem no final da adolescência e início da vida adulta. Além disso, o uso de substâncias psicoativas é mais comum em indivíduos com transtorno psicótico, tanto no início do quadro como em indivíduos com maior tempo de doença⁴⁴(**B**). Além disso, diversas substâncias psicoativas, tais como cannabis, estimulantes e quetamina, entre outros, podem levar a um quadro agudo de psicose. Dessa forma, diversas pesquisas tentaram estabelecer associações entre o uso de substâncias psicoativas e esquizofrenia. Ao longo da última década, estudos epidemiológicos e longitudinais apontam uma relevante associação entre uso de substâncias,

particularmente cannabis, e risco de esquizofrenia^{45,46}(A). Esses estudos indicam uma importante associação entre o uso de cannabis, particularmente na adolescência, e o risco subsequente de esquizofrenia^{45,46}(A). Essas pesquisas observaram maior risco em indivíduos com menos de 15 anos⁴⁵(A) e com uso prolongado⁴⁶(A). Também há evidências de que esse risco é maior com uso de cannabis de maior potência⁴⁶(A) e em indivíduos com maior vulnerabilidade à psicose e com história familiar de transtorno psicótico⁴⁸(D).

Uma recente meta-análise⁴⁷(B) avaliou estudos de coorte que compararam a idade de início da psicose de pacientes que fizeram uso prévio de substâncias psicoativas com pacientes sem história de uso das mesmas. Observou que o uso de cannabis e outras substâncias psicoativas estavam associados a um início mais precoce de transtorno psicótico. Em relação a pacientes sem uso de substâncias, a idade de início da psicose de pacientes usuários de cannabis foi 2,7 anos mais precoce, enquanto que pacientes com uso não especificado de substâncias foi dois anos mais cedo. Dessa forma, esses resultados indicam uma importante associação entre o uso de substâncias

psicoativas (principalmente cannabis) e início mais precoce de esquizofrenia.

Adicionalmente, ressalta-se também que o uso de estimulantes (anfetamina, metanfetamina, cocaína e crack) pode levar a um quadro psicótico temporário em indivíduos saudáveis e provoca exacerbação de sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia⁴⁹(**B**).

Por fim, vale destacar que apesar das evidências da associação entre uso de cannabis e risco para esquizofrenia, é provável que o uso de cannabis não cause psicose de forma isolada, interagindo com outros fatores de risco para psicose, tais como vulnerabilidade genética e outros fatores ambientais⁴⁸(**D**).

Recomendação

O uso de cannabis parece estar associado ao início mais precoce da esquizofrenia⁴⁷(**B**). Os fatores relacionados ao maior risco de psicose nos usuários de cannabis são: uso antes dos 15 anos, tempo mais prolongado de uso e cannabis com maior concentração de THC.

9. Pacientes que apresentaram primeiro surto psicótico têm mais chance de desenvolver esquizofrenia?

O primeiro surto psicótico pode abranger uma miríade de diagnósticos diferenciais que envolvem não só a esquizofrenia e outros transtornos tipicamente classificados como psicóticos, mas também outros diagnósticos como os transtornos do humor (episódio maníaco com sintomas psicóticos, episódio depressivo com sintomas psicóticos), transtornos ansiosos (transtornos do estresse pós-traumático), transtornos relacionados ao uso de substâncias e transtornos da personalidade (como o transtorno da personalidade *borderline*). Tipicamente, em amostras de pacientes em primeiro episódio psicótico, aproximadamente 25% terão transtorno bipolar ou depressão com sintomas psicóticos, e apenas de 30% a 40% preencherão critérios para esquizofrenia durante a apresentação inicial, embora esta proporção aumente com o tempo^{50,51}(B). Em estudo recente conduzido na Inglaterra, que avaliou não só a incidência de primeiro surto psicótico, como também a diversidade diagnóstica, observou-se uma incidência de primeiro surto psicótico de 30,95 casos por 100.000 habitantes/ano, onde os diagnósticos mais frequentes foram a depressão

com sintomas psicóticos e o transtorno psicótico breve, cada um representando 19% do total de casos. Contudo, quando considerados como um grupo, a esquizofrenia junto com os demais transtornos psicóticos representaram 55% do total dos casos de primeiro surto psicótico⁵²(A).

Assim, com tão ampla variabilidade de diagnósticos e sintomas, somadas as geralmente imprevisíveis alterações de humor, o primeiro surto psicótico parece ser mais vulnerável a mudança de diagnóstico com o passar do tempo, quando comparado a estágios mais tardios da psicose^{53,54}(B). Dentre os diagnósticos diferenciais anteriormente citados, os estudos já realizados demonstram que a esquizofrenia e o transtorno bipolar são os diagnósticos mais estáveis após o primeiro surto psicótico, com recente estudo evidenciando uma maior consistência diagnóstica prospectiva ou retrospectiva para o diagnóstico de esquizofrenia⁵³⁻⁵⁵(B).

Recomendação

A esquizofrenia é um dos diagnósticos mais comuns após primeiro surto psicótico com menores mudanças durante a evolução do quadro⁵³⁻⁵⁵(B).

10. Qual é o impacto do abuso e dependências de álcool e drogas ilícitas no prognóstico de pacientes com esquizofrenia?

Como foi previamente salientado, o uso de substâncias psicoativas por pacientes com esquizofrenia é significativamente maior em relação à população geral⁴⁴(B). Estudo avaliou o impacto do uso de substâncias no curso clínico de 643 pacientes em primeiro episódio psicótico,—observando uma alta comorbidade com uso de substâncias psicoativas (principalmente cannabis e álcool), sendo que a redução ou abstinência às mesmas aumentou significativamente a probabilidade de remissão de sintomas positivos, enquanto o uso persistente significativamente reduziu a probabilidade de remissão. Além disso, o uso persistente de substâncias psicoativas também está associado a menor adesão e abandono de tratamento⁵⁶(B).

Uma meta-análise de estudos que avaliaram a frequência de uso de cannabis por pacientes com esquizofrenia observou que cerca de 25% dos pacientes tinham comorbidade com uso dessa substância, sendo esta mais comum em indivíduos mais jovens e do sexo masculino, além de maior prevalência em grupos de primeiro episódio

psicótico⁵⁷(**B**). Há evidências de que o uso de cannabis está associado a pior prognóstico em pacientes com esquizofrenia⁵⁸(**B**), o que é compatível com estudos que mostraram que a administração de delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ 9-THC), principal composto psicoativo da cannabis, exacerba sintomas psicóticos em indivíduos com esquizofrenia⁵⁹(**A**).

É importante também destacar que o uso de uma única dose de estimulantes (anfetamina, metanfetamina, cocaína e crack) pode induzir a um aumento significativo de sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia, com maior exacerbação em indivíduos sem remissão dos sintomas positivos⁴⁹(**B**). Todavia, há poucas evidências sobre o impacto do uso de estimulantes no curso clínico em longo prazo⁴⁹(**B**).

Por último, vale ressaltar ainda que o uso de substâncias psicoativas também está associado a maiores taxas de suicídio em pacientes com esquizofrenia⁶⁰(**B**).

Recomendação

O uso de álcool e outras substâncias psicoativas é maior em pacientes com esquizofrenia quando comparados com a população geral. O uso de

substâncias psicoativas está associada a pior adesão ao tratamento e redução da probabilidade de remissão dos sintomas positivos.

11. Qual é o impacto do comportamento e ideação suicida no diagnóstico e prognóstico de pacientes com esquizofrenia?

A identificação de ideação ou comportamento suicida em pacientes com esquizofrenia é da mais alta importância para um melhor prognóstico na doença, sendo considerado essencial na prevenção do suicídio entre estes pacientes. A preocupação deve estar entre as prioridades desde o início da investigação diagnóstica, visto que vários fatores de risco de suicídio em pacientes esquizofrênicos dependem de uma investigação ativa por parte do clínico para que sejam identificados e, conseqüentemente, manejados de maneira apropriada, garantindo uma prevenção adequada da morte precoce em tais pacientes em decorrência de suicídio.

É de conhecimento corrente o aumento considerável do risco de suicídio entre pacientes esquizofrênicos, com a taxa de suicídio de aproximadamente 10%⁶¹(B). O suicídio é uma das

principais causas de morte prematura entre os pacientes com esquizofrenia⁶²(**B**).

Em uma meta-análise recente⁶³(**B**), observou-se que não só o diagnóstico de determinados transtornos estão relacionados a um moderado aumento no risco de suicídio entre os pacientes internados, mas que o diagnóstico de esquizofrenia representa—aumento deste risco, com razão de chances (OR) de 2,48, risco este que aumentava de forma importante quando associado a história prévia de tentativa de suicídio (OR= 4,14) ou sintomas depressivos (OR= 4,77).

São fatores de risco de suicídio entre pacientes com esquizofrenia: pacientes do gênero masculino, idade jovem e um maior nível educacional. Ainda há fatores de risco relacionados à doença que aumentavam o risco de suicídio, dentre estes: presença de sintomas depressivos, história prévia de tentativa de suicídio, alucinações ativas⁶⁴(**B**) (o que não foi visto em revisão anterior)⁶⁵(**B**), delírios, presença de doenças físicas comorbidas e uso de substâncias psicoativas. O único fator encontrado considerado como protetor foi o tratamento adequado da esquizofrenia e de comorbidades relacionadas⁶⁴(**B**).

Apesar de complexa, a prevenção destes eventos nesta população depende de uma busca ativa pelos fatores de risco desde o diagnóstico inicial, visto que parte destes fatores é passível de intervenção, constituindo possíveis fatores modificáveis na prevenção do suicídio. Dentre estes fatores modificáveis podemos citar o tratamento adequado da esquizofrenia, com controle adequado dos sintomas e de transtorno depressivo associado, com ênfase na aderência a medicação, inclusive com especial atenção para a identificação precoce dos casos refratários de esquizofrenia e consequente uso adequado da clozapina^{66,67}(B)⁶⁸(D), evitando-se assim postergar o uso de tal medicação, que isoladamente é a única que tem eficácia demonstrada no manejo de risco suicida na esquizofrenia. Além disso, investigação adequada da presença de uso de substâncias psicoativas e consequente manejo apropriado desta comorbidade deve ser foco de atenção clínica na prevenção de suicídio nesses pacientes.

Recomendação

O cuidado com o risco ou comportamento suicida nos pacientes com esquizofrenia deve fazer parte da rotina do atendimento, a fim de garantir o melhor manejo terapêutico possível. Fatores associados com maior risco suicida são: sexo

masculino, idade jovem, maior nível educacional, presença de sintomas depressivos, história prévia de tentativa de suicídio, alucinações ou delírios ativos, doenças físicas comorbidas e uso de substâncias psicoativas.

Referências

1. Mason P, Harrison G, Croudace T, Glazebrook C, Medley I. The predictive validity of a diagnosis of schizophrenia. A report from the International Study of Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization and the Department of Psychiatry, University of Nottingham. *Br J Psychiatry* 1997;170:321-7.
2. McGorry PD, Addington JM. Detection and management of early psychosis. In: Libberman JF, Murray RM, editors. *Comprehensive care of schizophrenia*. Second ed. New York: Oxford University Press; 2012.
3. Castle DJ. The truth, and nothing but the truth, about early intervention in psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:10-3.
4. Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes. I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:969-77.
5. Xiang YT, Wang CY, Chiu HF, Weng YZ, Bo QJ, Chan SS, et al. Socio-demographic and clinical profiles of paranoid and nonparanoid schizophrenia: a prospective, multicenter study in China. *Perspect Psychiatr Care* 2011;47:126-30.

6. Rosse RB, Schwartz BL, Mastropaolo J, Goldberg RL, Deutsch SI. Subtype diagnosis in schizophrenia and its relation to neuropsychological and computerized tomography measures. *Biol Psychiatry* 1991;30:63-72.
7. Seltzer J, Conrad C, Cassens G. Neuropsychological profiles in schizophrenia: paranoid versus undifferentiated distinctions. *Schizophr Res* 1997;23:131-8.
8. Vallada-Filho HP, Samaia H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22:2-4.
9. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1187-92.
10. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005;10:40-68.
11. Schumacher J, Jamra RA, Freudenberg J, Becker T, Ohlraun S, Otte AC, et al. Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 2004;9:203-7.
12. Nunes EA, MacKenzie EM, Rossolatos D, Perez-Parada J, Baker GB, Dursun SM. D-Serine and

schizophrenia: an update. *Expert Rev Neurother* 2012;12:801-12.

13. Shi J, Gershon ES, Liu C. Genetic associations with schizophrenia: meta-analyses of 12 candidate genes. *Schizophr Res* 2008;104:96-107.

14. Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 2006;52:139-53.

15. Maric NP, Svrakic DM. Why schizophrenia genetics needs epigenetics: a review. *Psychiatr Danub* 2012;24:2-18.

16. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 1992;20:1-97.

17. Selten JP, Cantor-Graae E, Kahn RS. Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:111-5.

18. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.

19. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2011;41:897-910.

20. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--

conditional on genetic risk. *Schizophr Bull.* 2005;31:795-9.

21. Morgan C, Hutchinson G. The social determinants of psychosis in migrant and ethnic minority populations: a public health tragedy. *Psychol Med* 2009 Apr1:1-5. [Epub ahead of print]

22. Myin-Germeys I, van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev* 2007;27:409-24.

23. Fearon P, Kirkbride JB, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Lloyd T, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in ethnic minority groups: results from the MRC AESOP Study. *Psychol Med* 2006;36:1541-50.

24. Kirkbride JB, Morgan C, Fearon P, Dazzan P, Murray RM, Jones PB. Neighbourhood-level effects on psychoses: re-examining the role of context. *Psychol Med* 2007;37:1413-25.

25. Veling W, Selten JP, Susser E, Laan W, Mackenbach JP, Hoek HW. Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands. *Int J Epidemiol* 2007;36:761-8.

26. Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 2008;34:220-5.

27. Karlsen S, Nazroo JY, McKenzie K, Bhui K, Weich S. Racism, psychosis and common mental disorder among ethnic minority groups in England. *Psychol Med* 2005;35:1795-803.
28. Zammit S, Lewis G, Rasbash J, Dalman C, Gustafsson JE, Allebeck P. Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:914-22.
29. Wicks S, Hjern A, Gunnell D, Lewis G, Dalman C. Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study. *Am J Psychiatry* 2005;162:1652-7.
30. Werner S, Malaspina D, Rabinowitz J. Socioeconomic status at birth is associated with risk of schizophrenia: population-based multilevel study. *Schizophr Bull* 2007;33:1373-8.
31. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38:661-71.
32. Correll CU. Symptomatic presentation and initial treatment for schizophrenia in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2010;71:e29.

33. Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:631-46.
34. David CN, Greenstein D, Clasen L, Gochman P, Miller R, Tossell JW, et al. Childhood onset schizophrenia: high rate of visual hallucinations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:681-6 e3.
35. Vyas NS, Patel NH, Puri BK. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:3-14.
36. Rapoport JL, Gogtay N. Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29:251-8.
37. Vyas NS, Gogtay N. Treatment of early onset schizophrenia: recent trends, challenges and future considerations. *Front Psychiatry* 2012;3:29.
38. Kyriakopoulos M, Frangou S. Pathophysiology of early onset schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007;19:315-24.
39. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996;22:353-70.
40. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in

individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.

41. Correll CU, Hauser M, Auther AM, Cornblatt BA. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51:390-431.

42. Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, et al. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res* 2008;105:10-7.

43. Yung AR, Nelson B, Thompson AD, Wood SJ. Should a "Risk Syndrome for Psychosis" be included in the DSMV? *Schizophr Res* 2010;120:7-15.

44. Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, et al. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;190:515-20.

45. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-3.

46. McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, et al. Association between cannabis use and psychosis-related

- outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:440-7.
47. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:555-61.
48. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull* 2008;34:1111-21.
49. Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 2004;185:196-204.
50. Singh SP, Burns T, Amin S, Jones PB, Harrison G. Acute and transient psychotic disorders: precursors, epidemiology, course and outcome. *Br J Psychiatry* 2004;185:452-9.
51. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res* 2003;60:21-32.
52. Reay R, Mitford E, McCabe K, Paxton R, Turkington D. Incidence and diagnostic diversity in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:315-9.
53. Amini H, Alaghband-rad J, Omid A, Sharifi V, Davari-Ashtiani R, Momeni F, et al. Diagnostic

stability in patients with first-episode psychosis. *Australas Psychiatry* 2005;13:388-92.

54. Kim JS, Baek JH, Choi JS, Lee D, Kwon JS, Hong KS. Diagnostic stability of first-episode psychosis and predictors of diagnostic shift from non-affective psychosis to bipolar disorder: a retrospective evaluation after recurrence. *Psychiatry Res* 2011;188:29-33.

55. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalsa HM, Sanchez-Toledo JP, Zarate CA Jr., et al. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:458-66.

56. Lambert M, Conus P, Lubman DI, Wade D, Yuen H, Moritz S, et al. The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:141-8.

57. Koskinen J, Lohonen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36:1115-30.

58. Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* 2005;20:349-53.

59. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al.

Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005;57:594-608.

60. Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. The prevalence of comorbid substance misuse and its influence on suicidal ideation among in-patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:452-6.

61. Caldwell CB, Gottesman, II. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 1990;16:571-89.

62. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:247-53.

63. Large M, Smith G, Sharma S, Nielsens O, Singh SP. Systematic review and meta-analysis of the clinical factors associated with the suicide of psychiatric in-patients. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:18-29.

64. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010;24(4 Suppl):81-90.

65. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry* 2005;187:9-20.

66. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for

suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.

67. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Leucht S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD006633.

68. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry* 2012;27:129-41.