

Revisão da literatura

Antipsicóticos atípicos e comportamento suicida em pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos

Atypical antipsychotics and suicidal behavior in schizophrenic or schizo-affective patients

FELIPE FILARDI DA ROCHA¹, NATHÁLIA BUENO ALVARENGA², NAIRA VASSALO LAGE³, ANA LUIZA LANNA TRIVELATO⁴, ANDRÉ COELHO BARROS⁴, HUMBERTO CORRÊA⁵

¹ Membro do Programa de Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

² Aluna de graduação da Faculdade de Medicina da UFMG.

³ Terapeuta ocupacional. Mestre em Neurociências e Comportamento pelo ICB/UFMG.

⁴ Aluno(a) de graduação da Faculdade de Medicina da UFMG.

⁵ Professor titular do Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medicina da UFMG.

Recebido: 17/2/2009 – Aceito: 15/6/2009

Resumo

Contexto: Os estudos a respeito da ação dos antipsicóticos atípicos no comportamento suicida são controversos e pouco explorados. **Objetivos:** Análise discursiva da ação dos antipsicóticos atípicos no comportamento suicida de pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos. **Métodos:** Revisão de artigos nas bases de dados MEDLINE, LILACS e da Biblioteca Cochrane, entre o período de 1964 e 2009, usando as palavras-chave: “suicidal behavior” e/ou “suicide” e “atypical antipsychotics” e/ou “antipsychotics” e/ou “clozapine”. **Resultados:** As únicas evidências significativas positivas apontam para a clozapina, que apresenta uma relevância superior aos outros antipsicóticos de segunda geração na redução das taxas de autoextermínio. **Conclusões:** A clozapina é o único fármaco que pode alterar o comportamento suicida. Esse efeito não está associado à melhora clínica dos pacientes. Ela é a única droga aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para prevenir suicídio em pacientes esquizofrênicos, mas os critérios para esse fim são incertos.

Rocha FF, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2010;37(5):228-32

Palavras-chave: Antipsicóticos atípicos; clozapina; esquizofrenia; transtorno esquizoafetivo; suicídio.

Abstract

Background: The literature concerning the net effect of atypical antipsychotic medication on suicidality is not consistent. **Objectives:** The empirical literature relating to the efficacy of pharmacological intervention with atypical antipsychotics in schizophrenic or schizo-affective patients is comprehensively reviewed. **Methods:** MEDLINE, LILACS and Cochrane Library were used to search for articles from 1964 to 2009 using these key-words: “suicidal behavior” e/ou “suicide” e “atypical antipsychotics” e/ou “antipsychotics” e/ou “clozapine”. **Results:** The strongest and perhaps unique evidence has been shown for clozapine, which seems to have a clinically relevant advantage over other second-generation antipsychotics for reducing suicidality temptation. **Discussion:** Clozapine is the unique medication that modulates suicidal behavior. Its action is unknown but is not related to clinical improvement. It is the unique drug approved by Food and Drug Administration (FDA) to prevent suicide in schizophrenic patients but the criteria for his use is uncertain.

Rocha FF, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2010;37(5):228-32

Key-words: Atypical antipsychotic; clozapine; esquizofrenia; schizo-affective disorder; suicidality.

Introdução

O suicídio é visto hoje como uma questão de saúde pública e, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), vem apresentando conotação cada vez mais relevante, tanto pelo número de mortes quanto por suas consequências psicológicas e socioeconômicas¹⁻⁷.

Estimativas da OMS projetam que, em 2020, cerca de 1,5 milhão de pessoas terão como causa da morte o suicídio, representando, aproximadamente, 2,4% de todos os óbitos mundiais^{1,5}. Embora as maiores taxas de suicídio sejam atualmente observadas nos países desenvolvidos, estima-se um grande aumento na mortalidade nos países em desenvolvimento, em decorrência de mudanças socioeconômicas e comportamentais pelas quais esses países estão passando¹. Há, ainda, outra tendência preocupante: apesar de as taxas de suicídio aumentarem com a idade, atualmente mais jovens do que idosos cometem suicídio, chegando a ser a principal causa de óbito entre a faixa etária de 15 a 24 anos^{1,5,7}.

Com o intuito de adotar medidas preventivas e/ou terapêuticas eficazes, vários estudos abrangendo áreas diversas do conhecimento, como antropologia, medicina, neurobiologia, psicologia, epidemiologia e filosofia, têm sido realizados para possibilitar uma melhor

avaliação e, conseqüentemente, compreensão do comportamento suicida¹⁻⁹.

Tendo em vista a importância do problema, o Ministério da Saúde instituiu, desde 2005, uma portaria designando e regulamentando estratégias de promoção de pesquisas, além do estabelecimento de medidas coletivas e individuais de prevenção, educação e orientação para a população, equipes de saúde e pacientes¹.

A utilização de psicofármacos como prováveis agentes moduladores do comportamento suicida é um tema que vem ganhando destaque e controvérsias. Recentemente, trabalhos científicos e comunicações leigas, como revistas e noticiários, ressaltaram a possibilidade de diversos psicofármacos poderem desencadear a ideação suicida ou, até mesmo, a tentativa de autoextermínio. Destaca-se, por exemplo, uma questionável relação entre antidepressivos e comportamento suicida em crianças e jovens, com conclusões ainda polêmicas e que repercutem na prática clínica^{1,8}. Por outro lado, discute-se, também, uma possível ação “antissuicida” de fármacos, tais como o carbonato de lítio e, mais recentemente, os antipsicóticos de segunda geração, ou atípicos (APAs)^{1,9}.

Os antipsicóticos típicos (APTs) revolucionaram a assistência psiquiátrica, principalmente no tratamento dos transtornos psicóticos,

proporcionando redução da morbidade e da mortalidade. Entretanto, estudos indicaram que não houve redução do comportamento suicida em pacientes esquizofrênicos antes e após a sua introdução. Enquanto análises anteriores ao emprego desses fármacos demonstraram taxas de suicídio completo variando de 9% a 13%, taxas semelhantes foram observadas após o uso dos APTs¹.

Outro aspecto estudado seria um provável potencial suicida dos APTs, o qual seria mediado pela acatisia (efeito colateral que se manifesta como uma sensação subjetiva de intensa e desagradável necessidade de se mover). No entanto, trabalhos, mesmo com limitações metodológicas, não demonstraram aumento das taxas de tentativa de suicídio e/ou suicídio completo nesses pacientes¹.

Enquanto os antipsicóticos típicos demonstraram resultados não promissores, os antipsicóticos atípicos (APAs), apesar do reduzido número de estudos, apresentam dados interessantes e que podem nortear estudos futuros¹.

Como os principais trabalhos abordam a associação entre APAs e comportamento suicida em um grupo específico de transtornos (esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo), o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa a respeito da provável ação “antissuicida” dos APAs nesses pacientes. Serão abordados também se os achados avaliados podem ser extrapolados para a prática clínica, além de discutir quais seriam as possíveis atitudes a serem tomadas por parte do psiquiatra diante do paciente esquizofrênico ou com transtorno esquizoafetivo com elevado risco de autoextermínio.

Métodos

Fez-se uma revisão narrativa da literatura indexada nas bases de dados Medline, Lilacs e da Biblioteca Cochrane, até o período de maio de 2009. Foram utilizados os seguintes termos de busca: “suicidal behavior” e/ou “suicide” e/ou “atypical antipsychotics” e/ou “antipsychotics” e/ou “clozapine”. Avaliaram-se todos os estudos controlados e não controlados, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. As referências das fontes pesquisadas também serviram como base para o presente estudo.

Do total de trabalhos obtidos, foram selecionados aqueles que abordavam critérios metodológicos que tinham como finalidade averiguar se os APAs poderiam influenciar o comportamento suicida no grupo de pacientes já mencionado. Um total de 10 estudos preencheram esse critério e foi selecionado. Além desses estudos, artigos de metanálise que tratavam do tema proposto foram utilizados para que, por meio de outras discussões e análises, pudessem contribuir com a proposta deste artigo (Tabela 1).

Resultados

Considerações gerais

Algumas características gerais norteiam os artigos analisados. Como já mencionado como enfoque desta revisão, os artigos avaliam pacientes esquizofrênicos e/ou com transtorno esquizoafetivo. Todos se basearam na análise de APAs, já que os APTs como fármacos já foram estudados previamente sem resultados relevantes¹. Por último, notou-se um elevado número de estudos abordando a clozapina, com preponderância de resultados favoráveis. Além disso, o aripiprazol não foi abordado em nenhum estudo e a ziprasidona, apenas em um¹⁰.

Estudos avaliando a clozapina: o único APA com evidências promissoras de interferência no comportamento suicida

O primeiro estudo a analisar o possível papel “antissuicida” dos APAs data de 1995. Nele, pacientes esquizofrênicos refratários ao tratamento com outros antipsicóticos foram avaliados em dois grupos, com e sem introdução da clozapina, evidenciando redução significativa das tentativas de autoextermínio e dos suicídios completos com o uso da clozapina¹¹.

Nos três anos seguintes, mais dois estudos corroboraram esse achado, comparando as taxas de mortalidade por suicídio em pacientes que estavam ou não usando o fármaco^{12,13}.

Ficou evidente que, nesses estudos, não se pode descartar o fato de que a melhora clínica proporcionada pela introdução da clozapina pode ser a responsável pelo efeito benéfico observado.

Apesar dessas evidências favoráveis, em 2001 um estudo caso-controle com 4.245 pacientes esquizofrênicos não demonstrou benefícios estatisticamente significativos, com prevalência de tentativa de autoextermínio e número de suicídios completos semelhantes entre os grupos com e sem clozapina¹⁰.

A relevância da clozapina como fármaco capaz de alterar o comportamento suicida foi estabelecida em 2003, com um ensaio clínico aberto, multicêntrico, o InterSePT (*The International Suicide Prevention Trial*). Nele, 980 pacientes esquizofrênicos ou com transtorno esquizoafetivo foram avaliados para comparar: 1) taxas de hospitalização por risco iminente de suicídio; 2) tentativa de suicídios em pacientes com alto risco (tentativa de suicídio anterior ou hospitalização para prevenção da tentativa nos últimos 36 meses; ideação suicida moderada ou grave com sintomas depressivos; alucinações auditivas ordenando autoagressão na última semana); 3) ideação suicida; 4) suicídios completos. Estes foram distribuídos aleatoriamente para receberem clozapina (300-900 mg/dia) ou olanzapina (10-20 mg/dia) durante um período de dois anos. Apesar de se tratar de um estudo aberto, todas as escalas de avaliação foram aplicadas de forma cega¹⁴.

Durante o período estudado, a clozapina mostrou-se eficaz em reduzir as tentativas de suicídio, o número de hospitalizações por tentativa de autoextermínio e a frequência de ideação suicida entre os pacientes, sendo tais achados independentes da melhora clínica observada com o tratamento instituído. Porém, é extremamente importante ressaltar que o número de suicídios consumados não diferiu entre os grupos: cinco casos no grupo que recebeu a clozapina e três no grupo da olanzapina. Somando-se a isso, Glick *et al.* avaliaram que, nesse estudo¹⁵, o uso de outros psicofármacos, como outros antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos e estabilizadores do humor que podiam ser adicionados a critério do médico-assistente, não foi o responsável pelos achados, reforçando, mais uma vez, que a clozapina estaria agindo de forma independente no comportamento suicida^{14,15}.

Outra contribuição desse estudo foi a possibilidade de determinar, pela primeira vez, de forma prospectiva, as variáveis que estariam mais relacionadas a um maior risco de autoextermínio: número de hospitalizações nos últimos 36 meses; o escore de base da *Calgary Depression Scale*¹⁶, presença e severidade dos sintomas parkinsonianos; história de uso abusivo de substâncias psicoativas e número de tentativas progressivas de suicídio^{1,13-15,17}.

Partindo desses dados, o Food and Drug Administration (FDA) liberou um anúncio em que apontava a clozapina como indicação terapêutica a ser usada para prevenir pacientes esquizofrênicos de alto risco¹⁸.

Hipóteses foram propostas para tentar explicar como a clozapina interferiria de forma positiva no comportamento suicida. Quais sistemas de neurotransmissão estariam envolvidos? Seria pela interação com algum receptor específico? Haveria interação entre fatores genéticos e o fármaco?

Em 2003, tentando elucidar essas dúvidas, um ensaio aberto de seis meses de duração analisou os possíveis mecanismos de ação da droga. Nele, 44 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia crônica foram alocados para receber haloperidol decanoato ou clozapina, com mensuração da agressividade, impulsividade, sintomas positivos e negativos, sintomas depressivos e risco de suicídio. No grupo tratado com clozapina houve redução das tentativas de autoextermínio, e estas estavam diretamente relacionadas à redução da agressividade e impulsividade¹⁹. Dessa forma, a clozapina poderia agir no comportamento suicida via redução da impulsividade e agressividade, características essas extremamente estudadas e observadas em trabalhos a respeito do suicídio^{1,19}.

Tabela 1. Estudos que avaliaram a relação entre antipsicóticos atípicos e o comportamento suicida em pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos

Estudo	Tipo	Número de participantes	Transtornos avaliados	Medicações avaliadas	Conclusões
Meltzer e Okayli, 1995 ¹¹	Coorte retrospectivo	421	ESQ e TEA	Pacientes refratários ao tratamento com ou sem clozapina	Redução das tentativas de autoextermínio e do número de suicídios completos com a clozapina
Walker <i>et al.</i> , 1997 ¹²	Transversal	67.072	ESQ	Clozapina x outros antipsicóticos	Redução do número de suicídios completos com a clozapina
Reid <i>et al.</i> , 1998 ¹³	Transversal	30.000	ESQ e TEA	Clozapina x outros antipsicóticos	Redução do número de suicídios completos com a clozapina
Sernyak <i>et al.</i> , 2001 ¹⁰	Caso-controle	4.245	ESQ	Clozapina x outros antipsicóticos	Tentativas de autoextermínio e número de suicídios completos semelhante em ambos os grupos
Herings e Erkens, 2003 ²²	Transversal	603	ESQ	Risperidona ou olanzapina x interrupção do tratamento	A interrupção dos neurolépticos aumentou o número de tentativas de autoextermínio
Meltzer <i>et al.</i> , 2003 ¹⁴	Ensaio clínico	980	ESQ e TEA	Clozapina x olanzapina	Redução das tentativas e número de hospitalizações por tentativa de autoextermínio e da frequência de ideação suicida com o uso da clozapina. Suicídios completos semelhantes em ambos os grupos
Spivak <i>et al.</i> , 2003 ¹⁹	Ensaio clínico	44	ESQ	Clozapina x haloperidol	Redução das tentativas de autoextermínio com o uso da clozapina**
Barak <i>et al.</i> , 2004 ²³	Caso-controle	756	ESQ e TEA	Antipsicóticos atípicos	Redução da frequência de tentativas de autoextermínio com o uso da olanzapina e risperidona
Modestin <i>et al.</i> , 2005 ²¹	Transversal	94	ESQ	Clozapina x período pré-tratamento	Redução da frequência de tentativas de autoextermínio, principalmente com métodos violentos com o uso da clozapina
Haukka <i>et al.</i> , 2008 ²⁴	Coorte retrospectivo	1.611	ESQ	Olanzapina*	Redução do número de suicídios completos com a olanzapina

* A olanzapina foi associada a outros antipsicóticos e apenas essa associação mostrou-se eficaz contra o comportamento suicida.

** Efeito associado à redução da impulsividade do paciente.

ESQ: esquizofrenia; TEA: transtorno esquizoafetivo.

Além disso, um modelo estatístico tentou quantificar o benefício da clozapina no tratamento de pacientes esquizofrênicos refratários. Comparou-se um cenário hipotético, no qual todos os pacientes com indicação para clozapina estariam fazendo uso da droga, com o cenário atual. Foi estimado que aproximadamente 53 vidas seriam salvas anualmente, economizando cerca de 8,7 milhões de libras e liberando 167 leitos a cada ano²⁰.

Modestin *et al.*²¹ realizaram um estudo que reafirmou os dados anteriores com redução da frequência de tentativas de autoextermínio, principalmente com métodos violentos²¹. Nesse mesmo ano, uma metanálise confirmou a redução das tentativas de suicídio com o uso de clozapina e redução do número de suicídios completos⁹.

Estudos envolvendo outros APAs

Herings e Erkens²², em um estudo transversal, observaram 603 pacientes com hipótese diagnóstica de esquizofrenia que faziam uso de risperidona ou olanzapina por pelo menos 90 dias consecutivos. Aproximadamente, 33% dos pacientes que interromperam o uso da medicação por pelo menos 30 dias apresentaram uma taxa quatro vezes maior de tentativas de suicídio em relação aos demais pacientes. Contudo, deve-se considerar que esses achados não implicam diretamente uma provável ação "antissuicida" por parte desses fármacos. A simples interrupção do tratamento pode ter exacerbado os sintomas do paciente, o que elevaria o risco de tentativa de suicídio²².

Limitando-se o estudo para pacientes esquizofrênicos ou com transtorno esquizoafetivo, um estudo caso-controle avaliou 756 pacientes tratados com APAs; desse grupo, metade havia tentado suicídio e a outra metade não. Observaram-se menores taxas de tentativa de suicídio com o uso de olanzapina e risperidona, e esta se mostrou mais efetiva²³.

Recentemente, um estudo evidenciou redução de suicídios completos em pacientes esquizofrênicos que estavam usando olanzapina. Porém, esse dado foi observado apenas com sua associação com outros neurolépticos, não corroborando um papel do fármaco de forma isolada²⁴.

Discussão

Apesar de os APTs não terem demonstrado efeito na redução do comportamento suicida, é inquestionável sua importância no manejo dos transtornos psiquiátricos. Além disso, efeitos colaterais que, em tese, levariam ao suicídio, como a acatisia, mostraram-se seguros¹.

Dos APAs, a clozapina se destacou por demonstrar resultados favoráveis na abordagem do comportamento suicida, chegando, hoje, a ser indicada pelo FDA como "profilática" em pacientes esquizofrênicos que apresentam alto risco de cometer suicídio^{13,14,25}.

Um fato a ser estudado e que não se torna muito claro, na literatura, é o momento ideal ou as indicações formais para esse fim. Diversos são os fatores de risco que devem ser levados em conta quando se avaliam pacientes esquizofrênicos com risco de autoextermínio. Dentre eles, podem-se destacar: bom funcionamento pré-mórbido, falta de apoio familiar, dinâmica familiar complexa, depressão pós-psicótica, retraimento social, sexo masculino, uso de substâncias psicoativas e tentativas prévias de autoextermínio. Dentre vários desses fatores, o número de tentativas prévias parece ser o mais relevante para predizer potencial de risco, chegando-se a sugerir que, após duas tentativas de autoextermínio em pacientes esquizofrênicos, a clozapina seja introduzida com a finalidade de influenciar esse comportamento^{26,27}. Porém, essa indicação não apresenta estudos que a corroborem, ficando como advertência que se trata de opinião do autor.

O modo como esse fármaco atuaria no comportamento suicida é totalmente incerto. Apresenta apenas fraca atividade bloqueadora dopaminérgica em receptores D1, D2, D3 e D5, mas demonstra elevada potência em receptores D4, além de potente efeito antiadrenérgico, anticolinérgico, anti-histamínico, propriedades antiserotoninérgicas (receptores 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₆ e 5-HT₇), antagonismo dos receptores NMDA e receptores sigma^{1,9,25}. Por apresentar ação em diversas regiões e, muitas vezes, de forma contrária à ação dos demais antipsicóticos, sua farmacodinâmica torna-se complexa, mas, de certa forma, essa diversidade farmacodinâmica provavelmente é responsável pelos achados favoráveis discutidos neste artigo. De todas essas possíveis vias de neurotransmissão, diversos estudos vêm avaliando e mostrando uma correlação entre o comportamento suicida e a via serotoninérgica, principalmente os receptores 5-HT_{2A}^{1,28,29}. Esses receptores, por sinal, são extremamente relevantes na farmacodinâmica dos APAs de forma geral. Pode-se especular, assim, que essa via, apesar de importante no comportamento suicida, não seria a responsável pelos benefícios apresentados pela clozapina, sendo parte direta e/ou indireta de outras vias de sinalização^{1,28,29}.

Fato que não deve ser negligenciado é a relação de riscos ao se utilizar esse fármaco. Não se podem desconsiderar os diversos efeitos colaterais inerentes à medicação, além da necessidade de controle hematológico regular e as consequências secundárias ao seu uso como o ganho de peso e a sedação³⁰.

Tratando-se dos outros APAs, os estudos mostram-se inconclusivos em relação ao seu papel direto no manejo do comportamento suicida, sendo necessários outros estudos para elucidar essa questão.

Ressalta-se o fato de que o número total de estudos é ainda escasso; as metodologias utilizadas são diferentes; não existe uma padronização entre os pacientes no que diz respeito a gravidade, tempo de doença, fatores de risco, entre outros; e os psicofármacos estudados, muitas vezes, não são controlados pela dose administrada, além de não haver correção estatística para avaliar a influência de medicações concomitantes que o paciente possa estar utilizando.

Outro ponto que merece destaque é o enfoque das pesquisas em transtornos psicóticos. A avaliação da contribuição dos APAs em outros transtornos psiquiátricos, como o transtorno bipolar do humor e o transtorno de personalidade *borderline*, seria de extrema importância no manejo desses pacientes que, por sinal, apresentam elevadas taxas de suicídio, impulsividade e autoagressão^{29,31}.

Conclusão

Diante das atuais evidências científicas, a clozapina é o único antipsicótico atípico com evidências consistentes no comportamento suicida de pacientes esquizofrênicos e esquizoafetivos. Mesmo assim, os dados devem ser mais bem esclarecidos, não sendo possível, no momento, aplicação clínica de forma sensata e segura do ponto de vista científico. Mais estudos são necessários para determinar indicações clínicas precisas para o seu uso, além de averiguar se seus prováveis efeitos são estendidos para outros transtornos psiquiátricos.

Não há conflito de interesses nem fonte financiadora.

Trabalho desenvolvido no Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medicina da UFMG e Departamento de Farmacologia do ICB/UFMG.

Referências

1. Corrêa H, Barrero SP. Suicídio: uma morte evitável. São Paulo: Atheneu; 2006.
2. Rocha FF, de Sousa KC, Paulino N, Castro JO, Correa H. Suicídio em Belo Horizonte entre 2004 e 2006. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(2):190-1.
3. Rocha FF, Lage NV, de Sousa KCA, Correa H. Onde estão sendo publicados os estudos sobre suicídio no Brasil? Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(4):380-1.
4. Rocha FF, Carmo W, Castro V, Amaral D, Correa H. A relevância da produção latina-americana psiquiátrica e da suicidologia entre os periódicos psiquiátricos com maior fator de impacto. Rev Bras Psiquiatr. 2008;30(1):89-90.
5. Bertolote JM, Fleischmann A. A global perspective in the epidemiology of suicide. Suicidologi. 2002;7:6-8.
6. Oliveira CS, Lotufo Neto F. Suicide among indigenous people: a Brazilian statistical view. Rev Psiquiatr Clín. 2003;30(1):4-10.
7. Ponce JC, Andreuccetti G, Jesus MGS, Leyton V, Muñoz DR. Alcohol in suicide victims in Sao Paulo. Rev Psiquiatr Clín. 2008;35(1):13-6.
8. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2007;297(15):1683-96.
9. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. Schizophr Res. 2005;73(2-3):139-45.
10. Sernyak MJ, Desai R, Stolar M, Rosenheck R. Impact of clozapine on completed suicide. Am J Psychiatry. 2001;158(6):931-7.
11. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. Am J Psychiatry. 1995;152(2):183-90.
12. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. Epidemiology. 1997;8(6):671-7.
13. Reid WH, Mason M, Hogan T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder. Psychiatr Serv. 1998;49(8):1029-33.
14. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry. 2003;60(1):82-91. Erratum in: Arch Gen Psychiatry. 2003;60(7):735.
15. Glick ID, Zaninelli R, Hsu C, Young FK, Weiss L, Gunay I, et al. Patterns of concomitant psychotropic medication use during a 2-year study comparing clozapine and olanzapine for the prevention of suicidal behavior. J Clin Psychiatry. 2004;65(5):679-85.
16. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. Schizophr Res. 1990;3(4):247-51.
17. Potkin SG, Alphas L, Hsu C, Krishnan KR, Anand R, Young FK, et al. InterSePT Study Group. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. Biol Psychiatry. 2003;15;54(4):444-52.
18. [No authors listed] Clozaril approved for reducing risk of suicide. FDA Consum. 2003;37(2):5.
19. Spivak B, Shabash E, Sheitman B, Weizman A, Mester R. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: an open, nonrandomized, 6-month study. J Clin Psychiatry. 2003;64(7):755-60.
20. 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.
21. Modestin J, Dal Pian D, Agarwalla P. Clozapine diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. J Clin Psychiatry. 2005;66(4):534-8.
22. Herings RM, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12(5):423-4.
23. Barak Y, Mirecki I, Knobler HY, Natan Z, Aizenberg D. Suicidality and second generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled retrospective study during a 5-year period. Psychopharmacology (Berl). 2004;175(2):215-9.
24. Haukka J, Tiihonen J, Härkänen T, Lönnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(7):686-96.
25. Aguilar EJ, Siris SG. Do antipsychotic drugs influence suicidal behavior in schizophrenia? Psychopharmacol Bull. 2007;40(3):128-42.
26. Ayer DW, Jayathilake K, Meltzer HY. The InterSePT suicide scale for prediction of imminent suicidal behaviors. Psychiatry Res. 2008;161(1):87-96.
27. Meltzer HY. Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment. J Clin Psychiatry. 1998;59(Suppl 3):15-20.
28. Mann JJ, Arango VA, Avenevoli S, Brent DA, Champagne FA, Clayton P, et al. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. Biol Psychiatry. 2009;65(7):556-63.

29. Ferreira AD, Neves FS, da Rocha FF, Silva GS, Romano-Silva MA, Miranda DM, et al. The role of 5-HTTLPR polymorphism in antidepressant-associated mania in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009; 112(1-3):267-72.
30. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry.* 1999;175: 576-80.
31. Rocha FF, Malloy-Diniz L, de Sousa KC, Prais HA, Correa H, Teixeira AL. Borderline personality features possibly related to cingulate and orbitofrontal cortices dysfunction due to schizencephaly. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(4):396-9.