

# DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O MANEJO DA AGITAÇÃO PSICOMOTORA: ABORDAGEM FARMACOLÓGICA 1 – TRANQUILIZAÇÃO RÁPIDA\*

## BRAZILIAN GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PSYCHOMOTOR AGITATION: PHARMACOLOGICAL APPROACH 1 – RAPID TRANQUILIZATION

### Resumo

Evidências apontam que o tratamento farmacológico da agitação psicomotora é indicado apenas após as abordagens não farmacológicas falharem. A causa da agitação, os efeitos colaterais das medicações e suas contraindicações devem direcionar a escolha da medicação. A via oral deve ser preferida para administração; a administração intravenosa deve ser evitada. Todos os indivíduos devem ser monitorados antes e após a administração da medicação.

**Número de registro da revisão sistemática:** CRD42017054440.

**Palavras-chave:** Agitação psicomotora, agressividade, agentes tranquilizantes, emergência, transtornos mentais.

### Abstract

There is evidence suggesting that pharmacological approach to psychomotor agitation is indicated only when non-pharmacological approaches fail. The cause of agitation, side effects and contraindications of the different medications should guide the choice of the medication in each case. Oral administration is preferred;

intravenous administration should be avoided. All patients should be monitored before and after receiving the medication.

**Systematic review registration:** CRD42017054440.

**Keywords:** Psychomotor agitation, aggression, tranquilizing agents; emergency; mental disorders.

### INTRODUÇÃO

O manejo adequado de pacientes agitados é essencial para sua segurança e para a segurança da equipe de saúde<sup>1-3</sup>. Na maioria das circunstâncias, métodos não farmacológicos de controle de comportamento, tais como a desescalada verbal, são úteis como estratégia inicial para o manejo de pacientes agitados<sup>4-8</sup>. Contudo, quando os métodos não-farmacológicos falham, a tranquilização rápida com agentes farmacológicos pode ser indicada.

Tranquilização ou “tranquilização rápida” pode ser entendida como acalmar sem sedar<sup>3</sup>. Esta estratégia permite que os pacientes tenham alguma participação em seu próprio cuidado. No cenário agudo, a tranquilização rápida facilita o diagnóstico da causa subjacente da agitação. Além disso, é mais fácil dar alta do pronto-socorro a pacientes que não estejam dormindo<sup>1</sup>.

O presente artigo foca na abordagem farmacológica em pacientes agitados. É importante destacar que o artigo cobre medicações que ainda não estão disponíveis neste país como forma de considerar opções futuras e de contextualizar os psiquiatras brasileiros e estrangeiros no tocante ao cenário brasileiro.

\* Texto adaptado do artigo originalmente publicado em inglês no *Brazilian Journal of Psychiatry*, com a seguinte referência: Baldaçara L, Ismael F, Leite V, Pereira LA, Dos Santos RM, Gomes Júnior VP, et al. Brazilian guidelines for the management of psychomotor agitation. Part 2. Pharmacological approach. *Braz J Psychiatry*. 2019;41:324-35. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0177>

<sup>1</sup> Comissão de Emergências Psiquiátricas, Associação Brasileira de Psiquiatria [ABP], Rio de Janeiro, RJ. <sup>2</sup> Universidade Federal do Tocantins (UFT), Palmas, TO. <sup>3</sup> Secretaria de Estado de Saúde do Tocantins, Palmas, TO. <sup>4</sup> Coordenadoria de Saúde Mental, São Caetano do Sul, SP. <sup>5</sup> Universidade de São Caetano do Sul, São Caetano do Sul, SP. <sup>6</sup> Secretaria de Saúde do Município de Palmas, Palmas, TO. <sup>7</sup> Associação Psiquiátrica de Brasília, Brasília, DF. <sup>8</sup> Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA. <sup>9</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (IEBMSPI), Salvador, BA. <sup>10</sup> Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP. <sup>11</sup> Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental, Franco da Rocha, SP. <sup>12</sup> Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFDB), Barreiras, BA. <sup>13</sup> Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP. <sup>14</sup> Coordenadoria de Saúde Mental, São Bernardo do Campo, SP. <sup>15</sup> Associação Catarinense de Psiquiatria, Florianópolis, SC. <sup>16</sup> Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP. <sup>17</sup> Secretaria de Saúde do Município de Sorocaba, São Paulo, SP. <sup>18</sup> Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB. <sup>19</sup> Pronto Atendimento em Saúde Mental, João Pessoa, PB. <sup>20</sup> Associação Psiquiátrica do Piauí (APPI), Teresina, PI. <sup>21</sup> Secretaria de Cuidados e Prevenção às Drogas, Ministério da Cidadania, Brasília, DF. <sup>22</sup> Diretoria Executiva da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), Rio de Janeiro, RJ. <sup>23</sup> Diretoria Executiva da Associação Psiquiátrica de América Latina (APAL). <sup>24</sup> Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal. <sup>25</sup> Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. <sup>26</sup> Translational Psychiatry Program, Failace Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX, USA. <sup>27</sup> Laboratório de Psiquiatria Translacional, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC.

## TRANQUILIZAÇÃO RÁPIDA

Em casos de agitação psicomotora, com ou sem agressividade, o objetivo principal é proteger o paciente e as pessoas ao seu redor, adotando atitudes e medidas que mantenham o paciente em situação confortável<sup>2,3,5,9</sup>. Lembre-se de que no paciente agitado se torna mais difícil a coleta de informações, a realização de exame físico e a realização de exames complementares. Deve-se dar preferência aos meios menos invasivos, como diálogo respeitoso ou desescalada verbal.

Quando nenhuma dessas opções é viável ou efetiva, a medicação se torna necessária. Nesse caso, use o conceito de tranquilização farmacológica rápida - acalme o paciente sem sedação excessiva (ou mesmo nenhuma). Ao usar medicamentos, escolha os de ação rápida com efeitos colaterais mínimos (D)<sup>2,3,5,7,9</sup>.

### Antipsicóticos de primeira geração (FGA)

FGA típicos têm uma história longa de uso para o tratamento da agitação<sup>1</sup>. Estes agentes agem por inibição da transmissão de dopamina no cérebro humano, especialmente através do antagonismo dos receptores D2 da dopamina, que está associado com a redução de sintomas psicóticos<sup>10</sup>. Além do risco de efeitos colaterais extrapiramidais (SEP)<sup>10</sup>, o bloqueio potencial dos receptores muscarínicos colinérgicos, histamínicos e alfa-1-adrenérgicos pelos FGA está relacionado a efeitos colaterais adicionais<sup>10</sup>.

Os FGA mais comumente usados para tranquilização rápida devido à agitação são clorpromazina<sup>11</sup>, levomepromazina<sup>12</sup>, haloperidol<sup>2</sup> e droperidol<sup>13</sup>. Prometazina<sup>2</sup>, primariamente conhecida como anti-histamínico, mas pertencente ao grupo de fenotiazinas, pode também ser usada<sup>14</sup>.

### Clorpromazina

Clorpromazina foi mencionada em um estudo que relatou um ensaio clínico mostrando não haver diferenças entre aplicações intramuscular de clorpromazina e de haloperidol<sup>11,15</sup>. Clorpromazina intramuscular é relacionada a hipotensão grave e súbita e a *status epilepticus*<sup>11</sup>. Os autores concluem que a clorpromazina deve ser evitada se outras drogas com avaliação mais positiva estiverem disponíveis<sup>11</sup>. Recomendamos evitar

o uso parenteral de clorpromazina para tranquilização rápida, incluindo a via intramuscular.

### Levomepromazina

Levomepromazina é outra fenotiazina. Em um estudo observacional, a resposta da levomepromazina foi similar à da olanzapina e também melhor que a do haloperidol. Todas as medicações foram administradas por via intramuscular<sup>12</sup>. Levomepromazina foi relacionada a SEP, hipotensão, hipertensão, sonolência, tontura, íleo paralítico e cetoacidose (B).

### Haloperidol

A medicação mais comumente utilizada em estudos é o haloperidol pelas vias oral (VO)<sup>16,17</sup>, intramuscular (IM)<sup>2,12,15,18-32</sup> e intravenosa (IV)<sup>22,33</sup>. A eficácia das primeiras doses orais foi similar à da risperidona<sup>16</sup> e olanzapina<sup>16,17</sup> (B). Haloperidol oral foi efetivo em combinação com lorazepam administrado por via intramuscular<sup>16</sup> (B). Entretanto, como será mencionado, o uso de múltiplas vias não é recomendado por nosso grupo, visto que o início de ação das medicações ocorrerá em momentos diferentes.

O uso de haloperidol intramuscular<sup>20,21</sup> está bem estabelecido, tanto como monoterapia (A)<sup>2,12,19,23-25,29-32,34</sup> ou em combinação com prometazina<sup>2,23,35-39</sup> (A), midazolam<sup>2,23,37</sup> ou lorazepam<sup>25,40,41</sup> (B). Muito se discute em relação às doses. Respostas foram observadas após a administração de uma primeira dose variando de 2,5 a 10mg de haloperidol. É importante notar que o haloperidol está associado com os mesmos efeitos colaterais dos outros antipsicóticos, com uma frequência maior de SEP<sup>2,12,19-21,23,24,26,29-32,34-39</sup>.

Haloperidol tem sido também utilizado por via intravenosa, com eficácia comprovada se comparado ao valproato de sódio<sup>42</sup> e benzodiazepínicos (BZD)<sup>22</sup> (1A). Porém, a via IV amplifica os efeitos colaterais, especialmente SEP e cardiotoxicidade<sup>42</sup>. Portanto, não recomendamos o uso IV do haloperidol (D).

### Droperidol

Droperidol, assim como o haloperidol, é uma butirofenona cuja eficácia foi demonstrada em administração por via IM<sup>13</sup> e IV<sup>43</sup>. Além da evidência no tocante à eficácia e à segurança da via IM<sup>13,29,44-</sup>

LEONARDO BALDAÇARA  
FLÁVIA ISMAEL  
VERÔNICA S. LEITE  
RENATA N.S. FIGUEIREDO  
LUCAS A. PEREIRA  
DANIEL AUGUSTO CORRÊA VASQUES  
ELIE LEAL DE BARROS CALFAT  
ALEXANDRE RIZKALLA  
CINTIA A. M. PÉRICO  
DEISY M. PORTO  
CARLOS E. K. ZACHARIAS  
ROBERTO M. DOS SANTOS  
VICENTE DE P. GOMES JÚNIOR  
QUIRINO CORDEIRO  
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA  
TENG C. TUNG  
ALEXANDRE PAIM DÍAZ

# ARTIGO

<sup>46</sup> (B), estudos relataram menos efeitos colaterais respiratórios<sup>13,45</sup> e menos medicações adicionais com o droperidol IM em comparação ao midazolam<sup>13</sup>. Um estudo usou uma combinação de droperidol IM e midazolam<sup>13</sup> (B). Droperidol IV tem eficácia em monoterapia<sup>13,45,47-49</sup> ou em combinação com midazolam<sup>43,48,49</sup> ou lorazepam<sup>46</sup>. Apesar do alto nível de evidência (1B) em relação à eficácia, a combinação de droperidol e BZD aumenta o risco de depressão respiratória e a necessidade de suporte ventilatório<sup>48</sup>. Assim, devido ao risco de efeitos colaterais graves, tais como o prolongamento do intervalo QT<sup>13</sup>, SEP<sup>34,47</sup>, e hipotensão<sup>46</sup>, não recomendamos o uso de droperidol IV (D).

## Loxapina

Loxapina é classificada como um antipsicótico típico; porém, tem características atípicas. Loxapina tem sido usada em sua formulação inalatória para o controle de agitação psicomotora e tem eficácia comprovada quando comparada ao placebo em ensaios randomizados<sup>50,51</sup> (A).

Clínicos devem ter em mente que os FGA são associados com os seguintes efeitos colaterais: hipotensão grave e súbita; *status epilepticus*, especialmente com a clorpromazina; cefaleia, tontura e náusea; SEP; hipotensão; depressão respiratória (administração IV ou quando associada a outras medicações sedativas); bradicardia; xerostomia; convulsões e prolongamento anormal do intervalo QT.

## Antipsicóticos de segunda geração (SGA)

De uma perspectiva farmacológica, os antipsicóticos atípicos são antagonistas dopaminérgicos e serotoninérgicos, antagonistas parciais de D2 ou antagonistas parciais de serotonina nos receptores 5HT1A<sup>52</sup>. Antipsicóticos atípicos com eficácia para a tranquilização rápida encontrados na literatura foram aripiprazol<sup>30,53,54</sup>, olanzapina<sup>2,12,37,38</sup>, risperidona<sup>24,41,55,56</sup> e ziprasidona<sup>2,37,57</sup>.

## Risperidona

Risperidona VO, em comprimidos orodispersíveis (ODT) ou solução oral (SO) foram efetivas no controle da agitação psicomotora quando administradas isoladamente<sup>24,58-61</sup> (A) ou com lorazepam<sup>41,55,56,58</sup> (B).

Risperidona VO em combinação com clonazepam foi tão efetiva quando haloperidol IM<sup>21</sup> ou risperidona VO em combinação com lorazepam VO<sup>41,55</sup> (B).

## Aripiprazol

Aripiprazol IM demonstrou eficácia para o controle da agitação psicomotora, bem como equivalência comparada ao haloperidol IM<sup>19,30,53,54</sup> e lorazepam<sup>62</sup>. A qualidade da evidência que corrobora o uso de aripiprazol IM é alta (A). Contudo, esta apresentação não estava disponível no Brasil quando realizamos esta revisão.

## Olanzapina

Olanzapina VO ou ODT pode ser efetiva para o controle da agitação psicomotora<sup>17,58-60,63,64</sup>. Olanzapina IM (não disponível no Brasil) é tão efetiva<sup>34,65</sup> quanto a ziprasidona<sup>2</sup>, haloperidol<sup>2,18,25,26,31,34,37,38</sup> e outros antipsicóticos<sup>12,23,59,66,67</sup>. O uso combinado de olanzapina IM e de BZD não é recomendado devido à possibilidade de efeitos perigosos (p.ex. hipotensão, bradicardia e depressão respiratória)<sup>5,26</sup>. Olanzapina VO/ODT (B), olanzapina IM (B) e olanzapina IV se mostraram efetivas<sup>48,49</sup> (B). Além disso, pelas mesmas razões mencionadas para o haloperidol e para o droperidol, não recomendamos o uso IV de olanzapina (D).

## Ziprasidona

Ziprasidona foi efetiva em controlar agitação psicomotora<sup>19,32,57,68,69</sup>. Ziprasidona 20mg IM foi efetiva quando comparada com uma dose baixa (2mg)<sup>19,57,68,69</sup> e teve resultados positivos comparada ao haloperidol (e suas combinações)<sup>2,23,28,32,37</sup>, olanzapina<sup>2,37</sup>, droperidol<sup>44</sup>, midazolam<sup>23</sup> e lorazepam<sup>23</sup>. Ziprasidona IM (não disponível no Brasil) é recomendada como B.

## Asenapina

Finalmente, asenapina SL (não disponível no Brasil) foi efetiva para o controle da agitação psicomotora<sup>70</sup> (A). Num estudo com 120 indivíduos, os participantes foram randomizados para receber asenapina SL ou placebo. A mudança no Componente Excitatório da Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) em 2 horas foi significativamente maior nos indivíduos tratados com asenapina do que nos indivíduos tratados com placebo. O número necessário para tratar (NNT) para resposta

<sup>1</sup> Comissão de Emergências Psiquiátricas, Associação Brasileira de Psiquiatria [ABP], Rio de Janeiro, RJ; <sup>2</sup> Universidade Federal do Tocantins (UFT), Palmas, TO; <sup>3</sup> Secretaria de Estado de Saúde do Tocantins, Palmas, TO; <sup>4</sup> Coordenadoria de Saúde Mental, São Caetano do Sul, SP; <sup>5</sup> Universidade de São Caetano do Sul, São Caetano do Sul, SP; <sup>6</sup> Secretaria de Saúde do Município de Palmas, Palmas, TO; <sup>7</sup> Associação Psiquiátrica de Brasília, Brasília, DF; <sup>8</sup> Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA; <sup>9</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA; <sup>10</sup> Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP; <sup>11</sup> Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental, Franco da Rocha, SP; <sup>12</sup> Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFDB), Barreiras, BA; <sup>13</sup> Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP; <sup>14</sup> Coordenadoria de Saúde Mental, São Bernardo do Campo, SP; <sup>15</sup> Associação Catarinense de Psiquiatria, Florianópolis, SC; <sup>16</sup> Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP; <sup>17</sup> Secretaria de Saúde do Município de Sorocaba, São Paulo, SP; <sup>18</sup> Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB; <sup>19</sup> Pronto Atendimento em Saúde Mental, João Pessoa, PB; <sup>20</sup> Associação Psiquiátrica do Piauí (APPI), Teresina, PI; <sup>21</sup> Secretaria de Cuidados e Prevenção às Drogas, Ministério da Cidadania, Brasília, DF; <sup>22</sup> Diretoria Executiva da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), Rio de Janeiro, RJ; <sup>23</sup> Diretoria Executiva da Associação Psiquiátrica de América Latina (APAL); <sup>24</sup> Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal; <sup>25</sup> Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP; <sup>26</sup> Translational Psychiatry Program, Failace Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX, USA; <sup>27</sup> Laboratório de Psiquiatria Translacional, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC.

comparada ao placebo foi 3 (intervalo de confiança de 95% [95%CI] 2-4). Os efeitos colaterais relatados foram gosto ruim ou alterado e acatisia<sup>70</sup>.

Profissionais devem ter consciência dos efeitos colaterais dos SGA, que incluem: hipotensão, sedação excessiva, cefaleia, tontura, náusea, SEP, parada respiratória, bradicardia, xerostomia, convulsão, prolongamento de intervalo QTc e síncope.

### *Benzodiazepínicos*

BZD aumentam os efeitos do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) nos receptores GABA-A, produzindo efeitos sedativos, hipnóticos (indutores de sono), ansiolíticos, anticonvulsivantes e de relaxamento muscular<sup>71</sup>. Efeitos colaterais dos BZD incluem os seguintes: sedação excessiva, tontura, fraqueza, desorientação, cefaleia, confusão, irritabilidade, efeito paradoxal, prejuízo de memória, falta de coordenação, risco de quedas, xerostomia, visão borrada, hipotensão, ataxia, depressão respiratória e parada cardiorrespiratória.

A pesquisa de literatura em BZD orais para controle da agitação encontrou apenas dados limitados. Uma revisão sistemática concluiu que não há evidência para corroborar ou refutar o uso de BZD (com ou sem antipsicóticos ou em combinação com outras drogas)<sup>22</sup>. No entanto, considerando que os BZD são baratos, têm efeitos colaterais moderados, são fáceis de administrar e podem ser facilmente encontrados na maioria dos serviços de emergência, discutiremos a evidência de ensaios controlados randomizados (ECT) e outros estudos relevantes.

Risperidona oral em conjunto com lorazepam oral<sup>41,55,56</sup> e risperidona oral em conjunto com clonazepam oral foram efetivos para agitação psicomotora<sup>21</sup> (B). Não encontramos ensaios clínicos com foco em outros BZD. Diazepam VO, clonazepam VO e SO e lorazepam podem ser usados para agitações leves a moderadas induzidas pela abstinência de álcool e na intoxicação por cocaína (D).

O maior número de evidências foi encontrado para lorazepam IM em monoterapia<sup>23,27,36,40,46,56,62</sup> (A), lorazepam mais haloperidol<sup>25,40,41,55,56</sup> (B), lorazepam mais olanzapina<sup>25</sup> (B), midazolam em monoterapia<sup>13,23,27,39,44,45</sup> (A), midazolam mais haloperidol<sup>2,23,37</sup> (A), clonazepam em

monoterapia<sup>72</sup> (C), flunitrazepam em monoterapia<sup>20</sup> (B), midazolam mais droperidol<sup>13</sup> (B) e lorazepam IM mais risperidona oral<sup>41,56,58</sup> (B). No tocante à via IV, evidências foram obtidas para midazolam mais droperidol<sup>43,48,49</sup> (1B) e midazolam mais olanzapina<sup>43</sup> (1B).

Os efeitos colaterais mais frequentes dos BZD são depressão respiratória, ataxia, sedação excessiva, prejuízo de memória e desinibição paradoxal<sup>22</sup>. Estes efeitos são mais fortes pela via IV, em combinação com outras medicações psicotrópicas e em indivíduos que usam depressores do sistema nervoso central (tais como o álcool). Por fim, uma advertência contra o uso de diazepam IV (indicado para abstinência de álcool e intoxicação por cocaína): seu metabólito ativo nordiazepam tem uma meia-vida de eliminação muito mais longa, de tal forma que a droga se acumula quando administrada repetidamente, especialmente em pacientes idosos por causa do efeito da droga no metabolismo oxidativo<sup>22</sup>.

### CONCLUSÕES

Após rever as evidências disponíveis (material suplementar), as seguintes recomendações podem ser feitas:

- 1) tratamento farmacológico está indicado apenas após abordagens não-farmacológicas falharem;
- 2) a causa da agitação, efeitos colaterais das medicações e suas contraindicações são fatores que devem nortear a escolha da medicação;
- 3) a via oral deve ser preferencial para administração de fármacos;
- 4) administração IV deve ser evitada e
- 5) todos os indivíduos devem ser monitorados antes e depois da administração da medicação.

**Correspondência:** Leonardo Baldaçara, Quadra 401 Sul, Av. Joaquim Teotônio Segurado, 1, Espaço Médico, sala 1006, CEP 77015-550, Plano Diretor Sul, Palmas, TO. Tel.: (63) 3217.7288. E-mail: leonardobaldassara@gmail.com

### Referências

1. Wilson MP, MacDonald K, Vilke GM, Feifel D. A comparison of the safety of olanzapine and haloperidol in combination with benzodiazepines in emergency department patients with acute agitation. *J Emerg Med.* 2012;43:790-7.

LEONARDO BALDAÇARA  
FLÁVIA ISMAEL  
VERÔNICA S. LEITE  
RENATA N.S. FIGUEIREDO  
LUCAS A. PEREIRA  
DANIEL AUGUSTO CORRÊA VASQUES  
ELIE LEAL DE BARROS CALFAT  
ALEXANDRE RIZKALLA  
CINTIA A. M. PERICO  
DEISY M. PORTO  
CARLOS E. K. ZACHARIAS  
ROBERTO M. DOS SANTOS  
VICENTE DE P. GOMES JÚNIOR  
QUIRINO CORDEIRO  
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA  
TENG C. TUNG  
ALEXANDRE PAIM DÍAZ

- Baldacara L, Sanches M, Cordeiro DC, Jackowski AP. Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Braz J Psychiatry*. 2011;33:30-9.
- McAllister-Williams RH, Ferrier IN. Rapid tranquillisation: time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br J Psychiatry*. 2002;180:485-9.
- Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med*. 2012;13:26-34.
- Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, Allen MH, Vazquez G, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: expert consensus. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17:86-128.
- Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther*. 2010;32:403-25.
- Mantovani C, Migon MN, Alheira FV, Del-Ben CM. [Management of the violent or agitated patient]. *Braz J Psychiatry*. 2010;32 Suppl 2:S96-103.
- Richmond JS, Berlin JS, Fishkind AB, Holloman GH Jr, Zeller SL, Wilson MP, et al. Verbal De-escalation of the agitated patient: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project BETA De-escalation Workgroup. *West J Emerg Med*. 2012;13:17-25.
- Baldacara L, Ismael F, Leite V, Pereira LA, Dos Santos RM, Gomes Junior VP, et al. Brazilian guidelines for the management of psychomotor agitation. Part 1. Non-pharmacological approach. *Braz J Psychiatry*. 2019;41:153-67.
- Stahl S. *Essential psychopharmacology*. 3 ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
- Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD007445.
- Suzuki H, Gen K, Takahashi Y. A naturalistic comparison study of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine, intramuscular haloperidol, and intramuscular levomepromazine in acute agitated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29:83-8.
- Isbister GK, Calver LA, Page CB, Stokes B, Bryant JL, Downes MA. Randomized controlled trial of intramuscular droperidol versus midazolam for violence and acute behavioral disturbance: the DORM study. *Ann Emerg Med*. 2010;56:392-401.e1.
- Information NCFB. Phenothiazine [Internet]. 2018 [cited 2020 Dec 10]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenothiazine>
- Man PL, Chen CH. Rapid tranquilization of acutely psychotic patients with intramuscular haloperidol and chlorpromazine. *Psychosomatics*. 1973;14:59-63.
- Walther S, Moggi F, Horn H, Moskvitin K, Abderhalden C, Maier N, et al. Rapid tranquilization of severely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders: a naturalistic, rater-blinded, randomized, controlled study with oral haloperidol, risperidone, and olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34:124-8.
- Kinon BJ, Ahl J, Rotelli MD, McMullen E. Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med*. 2004;22:181-6.
- Chan HY, Ree SC, Su LW, Chen JJ, Chou SY, Chen CK, et al. A double-blind, randomized comparison study of efficacy and safety of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in patients with schizophrenia and acute agitated behavior. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34:355-8.
- Daniel DG, Currier GW, Zimbardo DL, Allen MH, Oren D, Manos G, et al. Efficacy and safety of oral aripiprazole compared with haloperidol in patients transitioning from acute treatment with intramuscular formulations. *J Psychiatr Pract*. 2007;13:170-7.
- Dorevitch A, Katz N, Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency

<sup>1</sup> Comissão de Emergências Psiquiátricas, Associação Brasileira de Psiquiatria [ABP], Rio de Janeiro, RJ. <sup>2</sup> Universidade Federal do Tocantins (UFT), Palmas, TO. <sup>3</sup> Secretaria de Estado de Saúde do Tocantins, Palmas, TO. <sup>4</sup> Coordenadoria de Saúde Mental, São Caetano do Sul, SP. <sup>5</sup> Universidade de São Caetano do Sul, São Caetano do Sul, SP. <sup>6</sup> Secretaria de Saúde do Município de Palmas, Palmas, TO. <sup>7</sup> Associação Psiquiátrica de Brasília, Brasília, DF. <sup>8</sup> Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA. <sup>9</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA. <sup>10</sup> Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP. <sup>11</sup> Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental, Franco da Rocha, SP. <sup>12</sup> Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFDB), Barreiras, BA. <sup>13</sup> Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP. <sup>14</sup> Coordenadoria de Saúde Mental, São Bernardo do Campo, SP. <sup>15</sup> Associação Catarinense de Psiquiatria, Florianópolis, SC. <sup>16</sup> Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>17</sup> Secretaria de Saúde do Município de Sorocaba, São Paulo, SP. <sup>18</sup> Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB. <sup>19</sup> Pronto Atendimento em Saúde Mental, João Pessoa, PB. <sup>20</sup> Associação Psiquiátrica do Piauí (APPI), Teresina, PI. <sup>21</sup> Secretaria de Cuidados e Prevenção às Drogas, Ministério da Cidadania, Brasília, DF. <sup>22</sup> Diretoria Executiva da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), Rio de Janeiro, RJ. <sup>23</sup> Diretoria Executiva da Associação Psiquiátrica de América Latina (APAL). <sup>24</sup> Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal. <sup>25</sup> Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. <sup>26</sup> Translational Psychiatry Program, Failace Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX, USA. <sup>27</sup> Laboratório de Psiquiatria Translacional, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC.

- treatment of aggressive psychotic behavior. *Am J Psychiatry*. 1999;156:142-4.
21. Fang M, Chen H, Li LH, Wu R, Li Y, Liu L, et al. Comparison of risperidone oral solution and intramuscular haloperidol with the latter shifting to oral therapy for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27:107-13.
  22. Gillies D, Sampson S, Beck A, Rathbone J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD003079.
  23. Huf G, Alexander J, Gandhi P, Allen MH. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD005146.
  24. Lim HK, Kim JJ, Pae CU, Lee CU, Lee C, Paik IH. Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation: a randomized open, prospective study. *Neuropsychobiology*. 2010;62:81-6.
  25. MacDonald K, Wilson M, Minassian A, Vilke GM, Becker O, Tallian K, et al. A naturalistic study of intramuscular haloperidol versus intramuscular olanzapine for the management of acute agitation. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:317-22.
  26. MacDonald K, Wilson MP, Minassian A, Vilke GM, Perez R, Cobb P, et al. A retrospective analysis of intramuscular haloperidol and intramuscular olanzapine in the treatment of agitation in drug- and alcohol-using patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32:443-5.
  27. Nobay F, Simon BC, Levitt MA, Dresden GM. A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med*. 2004;11:744-9.
  28. Preval H, Klotz SG, Southard R, Francis A. Rapid-acting IM ziprasidone in a psychiatric emergency service: a naturalistic study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27:140-4.
  29. Resnick M, Burton BT. Droperidol vs. haloperidol in the initial management of acutely agitated patients. *J Clin Psychiatry*. 1984;45:298-9.
  30. Tran-Johnson TK, Sack DA, Marcus RN, Auby P, McQuade RD, Oren DA. Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:111-9.
  31. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1149-51.
  32. Zhang H, Wang G, Zhao J, Xie S, Xu X, Shi J, et al. Intramuscular ziprasidone versus haloperidol for managing agitation in Chinese patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:178-85.
  33. Asadollahi S, Heidari K, Hatamabadi H, Vafaei R, Yunesian S, Azadbakht A, et al. Efficacy and safety of valproic acid versus haloperidol in patients with acute agitation: results of a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30:142-50.
  34. Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:441-8.
  35. Huf G, Coutinho ES, Adams CE, TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ*. 2007;335:869.
  36. Alexander J, Tharyan P, Adams C, John T, Mol C, Philip J. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry*. 2004;185:63-9.
  37. Mantovani C, Labate CM, Sponholz A Jr, de Azevedo Marques JM, Guapo VG, de Simone Brito dos Santos ME, et al. Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-

LEONARDO BALDAÇARA  
FLÁVIA ISMAEL  
VERÔNICA S. LEITE  
RENATA N.S. FIGUEIREDO  
LUCAS A. PEREIRA  
DANIEL AUGUSTO CORRÊA VASQUES  
ELIE LEAL DE BARROS CALFAT  
ALEXANDRE RIZKALLA  
CINTIA A. M. PÉRICO  
DEISY M. PORTO  
CARLOS E. K. ZACHARIAS  
ROBERTO M. DOS SANTOS  
VICENTE DE P. GOMES JÚNIOR  
QUIRINO CORDEIRO  
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA  
TENG C. TUNG  
ALEXANDRE PAIM DÍAZ

- blind trial of 4 intramuscular interventions. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:306-12.
38. Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE, Group TREC-India II Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ.* 2007;335:865.
39. TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ.* 2003;327:708-13.
40. Bieniek SA, Ownby RL, Penalver A, Dominguez RA. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy.* 1998;18:57-62.
41. Currier GW, Chou JC, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA, et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:386-94.
42. Asadollahi S, Heidari K, Hatamabadi H, Vafae R, Yunesian S, Azadbakht A, et al. Efficacy and safety of valproic acid versus haloperidol in patients with acute agitation: results of a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30:142-50.
43. Chan EW, Taylor DM, Knott JC, Phillips GA, Castle DJ, Kong DC. Intravenous droperidol or olanzapine as an adjunct to midazolam for the acutely agitated patient: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Emerg Med.* 2013;61:72-81.
44. Martel M, Sterzinger A, Miner J, Clinton J, Biros M. Management of acute undifferentiated agitation in the emergency department: a randomized double-blind trial of droperidol, ziprasidone, and midazolam. *Acad Emerg Med.* 2005;12:1167-72.
45. Knott JC, Taylor DM, Castle DJ. Randomized clinical trial comparing intravenous midazolam and droperidol for sedation of the acutely agitated patient in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2006;47:61-7.
46. Richards JR, Derlet RW, Duncan DR. Chemical restraint for the agitated patient in the emergency department: lorazepam versus droperidol. *J Emerg Med.* 1998;16:567-73.
47. Rosen CL, Ratliff AF, Wolfe RE, Branney SW, Roe EJ, Pons PT. The efficacy of intravenous droperidol in the prehospital setting. *J Emerg Med.* 1997;15:13-7.
48. Taylor DM, Yap CY, Knott JC, Taylor SE, Phillips GA, Karro J, et al. Midazolam-droperidol, droperidol, or olanzapine for acute agitation: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med.* 2017;69:318-26.e1.
49. Yap CY, Taylor DM, Knott JC, Taylor SE, Phillips GA, Karro J, et al. Intravenous midazolam-droperidol combination, droperidol or olanzapine monotherapy for methamphetamine-related acute agitation: subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Addiction.* 2017;112:1262-9.
50. Allen MH, Feifel D, Lesem MD, Zimbroff DL, Ross R, Munzar P, et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1313-21.
51. Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, Manning RA, Allen MH, Fishman RS, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord.* 2012;14:31-40.
52. Stahl SM. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. 3 ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
53. Andrezina R, Josiassen RC, Marcus RN, Oren DA, Manos G, Stock E, et al. Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;188:281-92.
54. De Filippis S, Cuomo I, Lionetto L, Janiri D, Simmaco M, Caloro M, et al. Intramuscular aripiprazole in the acute management of psychomotor agitation. *Pharmacotherapy.* 2013;33:603-14.

<sup>1</sup> Comissão de Emergências Psiquiátricas, Associação Brasileira de Psiquiatria [ABP], Rio de Janeiro, RJ. <sup>2</sup> Universidade Federal do Tocantins (UFT), Palmas, TO. <sup>3</sup> Secretaria de Estado de Saúde do Tocantins, Palmas, TO. <sup>4</sup> Coordenadoria de Saúde Mental, São Caetano do Sul, SP. <sup>5</sup> Universidade de São Caetano do Sul, São Caetano do Sul, SP. <sup>6</sup> Secretaria de Saúde do Município de Palmas, Palmas, TO. <sup>7</sup> Associação Psiquiátrica de Brasília, Brasília, DF. <sup>8</sup> Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA. <sup>9</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (IEBMSPI), Salvador, BA. <sup>10</sup> Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP. <sup>11</sup> Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental, Franco da Rocha, SP. <sup>12</sup> Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFDB), Barreiras, BA. <sup>13</sup> Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP. <sup>14</sup> Coordenadoria de Saúde Mental, São Bernardo do Campo, SP. <sup>15</sup> Associação Catarinense de Psiquiatria, Florianópolis, SC. <sup>16</sup> Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>17</sup> Secretaria de Saúde do Município de Sorocaba, São Paulo, SP. <sup>18</sup> Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB. <sup>19</sup> Pronto Atendimento em Saúde Mental, João Pessoa, PB. <sup>20</sup> Associação Psiquiátrica do Piauí (APPI), Teresina, PI. <sup>21</sup> Secretaria de Cuidados e Prevenção às Drogas, Ministério da Cidadania, Brasília, DF. <sup>22</sup> Diretoria Executiva da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), Rio de Janeiro, RJ. <sup>23</sup> Diretoria Executiva da Associação Psiquiátrica de América Latina (APAL). <sup>24</sup> Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal. <sup>25</sup> Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. <sup>26</sup> Translational Psychiatry Program, Failace Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX, USA. <sup>27</sup> Laboratório de Psiquiatria Translacional, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC.

55. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:153-7.
56. Vesper FH, Vesper BD, McMullan JT, Zealberg J, Currier GW. Risperidone versus haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Pract*. 2006;12:103-8.
57. Agid O, Kapur S, Warrington L, Loebel A, Siu C. Early onset of antipsychotic response in the treatment of acutely agitated patients with psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2008;102:241-8.
58. Gault TI, Gray SM, Vilke GM, Wilson MP. Are oral medications effective in the management of acute agitation? *J Emerg Med*. 2012;43:854-9.
59. Hsu WY, Huang SS, Lee BS, Chiu NY. Comparison of intramuscular olanzapine, orally disintegrating olanzapine tablets, oral risperidone solution, and intramuscular haloperidol in the management of acute agitation in an acute care psychiatric ward in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:230-4.
60. Hatta K, Kawabata T, Yoshida K, Hamakawa H, Wakejima T, Furuta K, et al. Olanzapine orally disintegrating tablet vs. risperidone oral solution in the treatment of acutely agitated psychotic patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:367-71.
61. Normann C, Schmauss M, Bakri N, Gerwe M, Schreiner A. Initial treatment of severe acute psychosis with fast orally disintegrating risperidone tablets. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39:209-12.
62. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, Stock E, McQuade RD, Auby P, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:171-6.
63. Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, Hill AL. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:342-8.
64. Escobar R, San L, Perez V, Olivares JM, Polavieja P, Lopez-Carrero C, et al. [Effectiveness results of olanzapine in acute psychotic patients with agitation in the emergency room setting: results from NATURA study]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36:151-7.
65. Katagiri H, Fujikoshi S, Suzuki T, Fujita K, Sugiyama N, Takahashi M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rapid-acting intramuscular olanzapine in Japanese patients for schizophrenia with acute agitation. *BMC Psychiatry*. 2013;13:20.
66. Castle DJ, Udristoiu T, Kim CY, Sarosi A, Pidman V, Omar AN, et al. Intramuscular olanzapine versus short-acting typical intramuscular antipsychotics: comparison of real-life effectiveness in the treatment of agitation. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10:43-53.
67. Perrin E, Anand E, Dyachkova Y, Wagner T, Frediani S, Ballerini A, et al. A prospective, observational study of the safety and effectiveness of intramuscular psychotropic treatment in acutely agitated patients with schizophrenia and bipolar mania. *Eur Psychiatry*. 2012;27:234-9.
68. Lessem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, Feifel D, Allen MH, Fishman R, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry*. 2011;198:51-8.
69. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;155:128-34.
70. Pratts M, Citrome L, Grant W, Leso L, Opler LA. A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenapine for acute agitation. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:61-8.
71. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013;13:214-23.
72. Chouinard G, Annable L, Turnier L, Holobow N, Szkrumelak N. A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with I.M. clonazepam and I.M. haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms. *Can J Psychiatry*. 1993;38 Suppl 4:S114-21.