



## **MANEJO DA ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AO TRATAMENTO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS E PSICOSSOCIAIS**

Yasmin Azevedo Barbosa<sup>1</sup>, José Achilles da Silva Neto<sup>2</sup>; Gustavo Monteiro de Souza<sup>3</sup>; Fabiana de Castro Machado<sup>4</sup>; Davi Rebello Misukami<sup>5</sup>; Sabrina Costa Mendes<sup>6</sup>; Isadora Carolina Calaça de Lima<sup>7</sup>; Guilherme Roberto Naves Miranda<sup>8</sup>; Vinícius Cangussu Freitas<sup>9</sup>; Viviane Araújo Moreira de Melo<sup>10</sup>; Laura Villela Amaral Marreiro<sup>11</sup>; Marcus Vinícius Cordeiro Costa<sup>12</sup>; Mariana Guerino Doretto de Souza<sup>13</sup>; Nathália Nóbrega Lima<sup>14</sup>

### REVISÃO DE LITERATURA

#### **RESUMO**

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico severo, frequentemente tratado com antipsicóticos, mas alguns pacientes não respondem adequadamente a essas medicações, resultando em esquizofrenia resistente ao tratamento. Este estudo revisa o manejo dessa condição, com foco na definição de resistência e nas abordagens terapêuticas disponíveis. A resistência ao tratamento é identificada com base em critérios específicos, incluindo falha em dois tratamentos antipsicóticos adequados e persistência dos sintomas. A clozapina é considerada a principal opção para pacientes com esquizofrenia resistente, sendo necessário um monitoramento rigoroso devido aos possíveis efeitos colaterais graves. Para iniciar o tratamento com clozapina, é essencial que o paciente tenha contagens hematológicas adequadas e esteja disposto a seguir o protocolo de monitoramento. Além da clozapina, outras abordagens podem incluir terapias psicossociais e, em alguns casos, eletroconvulsoterapia (ECT) ou outros medicamentos. A escolha do tratamento deve ser adaptada às necessidades individuais do paciente e ao perfil de resposta ao tratamento. Em resumo, o manejo da esquizofrenia resistente ao tratamento requer uma combinação de estratégias farmacológicas e psicossociais, com o objetivo de melhorar a eficácia do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Esquizofrenia; Diretrizes clínicas; Refratariedade; Terapias psicossociais.

# Management Of Treatment-Resistant Schizophrenia: Systematic Review Of Pharmacological And Psychosocial Strategies

## ABSTRACT

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder often treated with antipsychotics, but some patients do not respond adequately to these medications, resulting in treatment-resistant schizophrenia. This study reviews the management of this condition, focusing on the definition of resistance and available therapeutic approaches. Treatment resistance is identified based on specific criteria, including failure of two adequate antipsychotic treatments and persistence of symptoms. Clozapine is considered the main option for patients with resistant schizophrenia, requiring close monitoring due to possible serious side effects. To initiate treatment with clozapine, it is essential that the patient has adequate hematological counts and is willing to follow the monitoring protocol. In addition to clozapine, other approaches may include psychosocial therapies and, in some cases, electroconvulsive therapy (ECT) or other medications. The choice of treatment must be adapted to the patient's individual needs and treatment response profile. In summary, the management of treatment-resistant schizophrenia requires a combination of pharmacological and psychosocial strategies, with the aim of improving treatment efficacy and patients' quality of life.

**Keywords:** Schizophrenia; Clinical guidelines; Refractoriness; Psychosocial therapies.

**Instituição afiliada** – 1- Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos; 2- Hospital do Oeste; 3, 4, 5- UFMT, Sinop - MT; 6- Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos; 7- UniRV, Aparecida – GO; 8- Uniderp, Campo Grande- MS; 9- Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais; 10- Faculdade de Medicina de Barbacena; 11- Hospital Municipal Walter Ferrari; 12- UniRV, Goiânia – GO; 13- CRS Nova Bahia, Campo Grande – MS.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 19 de Junho e publicado em 09 de Agosto de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-1385-1391>

**Autor correspondente:** Yasmin Azevedo Barbosa [yasmin.barbosa@uniceplac.edu.br](mailto:yasmin.barbosa@uniceplac.edu.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A esquizofrenia é uma condição psiquiátrica grave, frequentemente caracterizada por sintomas positivos, como alucinações e delírios, além de sintomas negativos, como apatia, afeto diminuído e anedonia, e déficits cognitivos (APA, 2013). este transtorno figura entre as doenças mais incapacitantes no campo da saúde mental.

Os antipsicóticos constituem a primeira linha de tratamento para a esquizofrenia. embora a maioria dos pacientes apresente uma redução nos sintomas psicóticos, uma parcela significativa não alcança critérios de remissão, permanecendo com sintomas residuais resistentes ao tratamento (DE HERT et al., 2007). para esses pacientes, é essencial uma reavaliação abrangente, que exclua outras causas de resistência ao tratamento, considere intervenções psicossociais e otimize a farmacoterapia. pacientes refratários devem ser avaliados quanto à elegibilidade para o uso de clozapina e/ou associação de outras medicações (DEMJAHA et al., 2017).

Este estudo tem como objetivo esclarecer o manejo da esquizofrenia resistente ao tratamento, destacando critérios de definição de resistência, estratégias de avaliação e possíveis abordagens terapêuticas.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão de literatura realizada por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: “Esquizofrenia”, “Esquizofrenia Resistente”, “Manejo” Desta busca foram encontrados 520 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas portugueses ou inglês; publicados até 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas, quadros ou, de forma descritiva.

## **RESULTADOS**

A definição de esquizofrenia resistente ao tratamento baseia-se em critérios estabelecidos pelo Grupo de Trabalho de Resposta e Resistência ao Tratamento em Psicose (TRRIP), que propôs critérios mínimos e ideais. Após essa caracterização, uma nova avaliação do paciente é necessária para ajustar a conduta terapêutica (HOWES et al., 2017). Os critérios mínimos para resistência ao tratamento na esquizofrenia incluem: diagnóstico conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5); gravidade moderada dos sintomas (dois ou mais sintomas persistentes nos domínios positivo ou negativo, ou pelo menos um sintoma classificado como grave); comprometimento funcional moderado; e falha em dois tratamentos antipsicóticos por pelo menos seis semanas, com doses terapêuticas adequadas e boa adesão do paciente (HOWES et al., 2017). Os critérios ideais envolvem a avaliação prospectiva da gravidade dos sintomas usando uma escala padronizada, demonstrando uma redução inferior a 20% após seis semanas de tratamento; uso de antipsicótico injetável em um dos tratamentos anteriores; e adesão confirmada aos antipsicóticos orais por meio de dosagens plasmáticas (HOWES et al., 2017).

Nos casos de esquizofrenia resistente ao tratamento, a clozapina é o fármaco de escolha preferencial (SISKIND et al., 2016). Contudo, devido aos riscos associados a seus efeitos colaterais, é essencial avaliar outras possíveis causas de falha terapêutica antes de iniciar seu uso. Em situações de falha terapêutica, o clínico deve reconsiderar o diagnóstico primário, investigar a adesão medicamentosa, avaliar efeitos colaterais das medicações atuais, otimizar intervenções não farmacológicas (como psicoterapia e intervenções psicoeducacionais familiares) e ajustar o tratamento antipsicótico. Persistindo a refratariedade, a clozapina deve ser considerada (SAMARA et al., 2018).

O manejo de pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento envolve determinar a elegibilidade para o uso de clozapina, iniciar o tratamento com clozapina ou alternativas, e, para pacientes que continuam a responder inadequadamente, considerar outras intervenções, mesmo com evidências limitadas. Para ser elegível ao tratamento com clozapina, o paciente deve apresentar contagem absoluta de leucócitos superior a  $3.000/\text{mm}^3$ , contagem de neutrófilos maior ou igual a  $1.500/\text{mm}^3$  e contagem de plaquetas superior a  $100.000/\text{mm}^3$ , além de capacidade para aderir ao

monitoramento do tratamento, que inclui controle hematológico semanal inicialmente, seguido de quinzenal e mensal. Ensaios randomizados demonstraram a superioridade da clozapina em comparação a outros antipsicóticos no tratamento de esquizofrenia refratária (SISKIND et al., 2016).

O início do tratamento com clozapina deve ser em doses baixas, com titulação lenta e aumentos semanais. A dose inicial recomendada é de 12,5 mg para confirmar a tolerabilidade, com alvo inicial de 300 mg/dia, ajustada conforme necessário para idosos e cardiopatas. O nível plasmático alvo é de 250 a 350 ng/ml, podendo chegar a 550 ng/ml em casos refratários (NORTHWOOD et al., 2023). O monitoramento inclui hemograma regular para contagem de neutrófilos, leucócitos e plaquetas, eletrocardiograma, PCR, troponinas (se suspeita de miocardite) e rastreamento metabólico semestral. Entre os efeitos colaterais mais graves estão agranulocitose, disfunção ventricular esquerda assintomática, miocardite, convulsões e efeitos metabólicos. Outros efeitos colaterais, embora menos impactantes na sobrevida, não devem ser negligenciados (MUNRO et al., 1999).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O manejo da esquizofrenia resistente ao tratamento requer uma abordagem multifacetada, que inclua avaliação rigorosa, uso de clozapina quando apropriado, e consideração de terapias alternativas para casos refratários. A contínua pesquisa e aprimoramento das diretrizes clínicas são essenciais para melhorar os desfechos dos pacientes.

## **REFERÊNCIAS**

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

DE HERT, M., et al. Prevalence and correlates of physical health problems in patients with schizophrenia. *World Psychiatry*, v. 10, n. 1, p. 52-77, 2007.

DEMJAHA, A., et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biological Psychiatry*, v. 83, n. 5, p. 369-377, 2017.

HOWES, O. D., et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American*



Journal of Psychiatry, v. 174, n. 3, p. 216-229, 2017.

MUNRO, J., et al. Active monitoring of 8,000 clozapine recipients in the UK and Ireland. British Journal of Psychiatry, v. 175, n. 6, p. 576-580, 1999.

NORTHWOOD, S., et al. Plasma clozapine levels and treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Psychopharmacology, v. 43, n. 1, p. 12-23, 2023.

SAMARA, M. T., et al. Individualized prediction of response and side effects in treatment-resistant schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, v. 44, n. 3, p. 703-712, 2018.

SISKIND, D., et al. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. Schizophrenia Research, v. 174, n. 1-3, p. 69-76, 2016.