



Uma análise sobre o manejo da esquizofrenia

Janaína do Vale Lopes ¹, Thatiely Castro Paulino ², Ramiely Castro Paulino ², Jullie Soares Loureiro ³, Eliana Francisca Viana ³, Juliana Reis de Albuquerque ³, Ivan José de Almeida Neto ⁴, Gabriel Cherulli Novaes ⁴, Carla Lorena Morais de Sousa Carneiro ⁵, Jonath Oliveira do Nascimento ⁵, Raman Pacheco Pimentel ⁶, Ariane Dias dos Santos ⁷

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico e grave, caracterizado por uma desintegração dos processos de pensamento, emoção e comportamento. Clinicamente, é reconhecida como uma condição complexa e multifacetada que afeta aproximadamente 1% da população global. A etiologia da esquizofrenia é multifatorial, envolvendo uma combinação de predisposições genéticas, alterações neurobiológicas e fatores ambientais. O manejo da esquizofrenia envolve uma abordagem multimodal, que inclui tratamento farmacológico e psicossocial. Os antipsicóticos, divididos em antipsicóticos típicos e atípicos, são a pedra angular do tratamento farmacológico. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, a qual investigou sobre o manejo da esquizofrenia, pela coleta de dados nas plataformas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, dos últimos 5 anos. Assim, os estudos revisados indicam avanços promissores no tratamento da esquizofrenia, com novas abordagens terapêuticas oferecendo alternativas à abordagem convencional. A M-ECT e novas drogas como KarXT e SEP-363856 mostram potencial significativo, mas a variabilidade nos resultados a longo prazo e os eventos adversos associados ressaltam a necessidade de mais pesquisas. Estudos futuros devem focar em avaliar a eficácia a longo prazo, a segurança dos novos tratamentos e a integração dessas novas abordagens nas práticas clínicas para otimizar o manejo da esquizofrenia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Psiquiatria; Esquizofrenia; Tratamento.

An analysis of the management of schizophrenia

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic and serious mental disorder characterized by a disintegration of the processes of thought, emotion and behavior. Clinically, it is recognized as a complex and multifaceted condition that affects approximately 1% of the global population. The etiology of schizophrenia is multifactorial, involving a combination of genetic predispositions, neurobiological changes and environmental factors. The management of schizophrenia involves a multimodal approach, which includes pharmacological and psychosocial treatment. Antipsychotics, divided into typical and atypical antipsychotics, are the cornerstone of pharmacological treatment. This is a systematic review of the literature, which investigated the management of schizophrenia, by collecting data on the platforms PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE and Scielo, over the last 5 years. Thus, the studies reviewed indicate promising advances in the treatment of schizophrenia, with new therapeutic approaches offering alternatives to the conventional approach. M-ECT and new drugs such as KarXT and SEP-363856 show significant potential, but variability in long-term outcomes and associated adverse events underscore the need for more research. Future studies should focus on evaluating the long-term efficacy and safety of new treatments and the integration of these new approaches into clinical practices to optimize the management of schizophrenia and improve patients' quality of life.

Keywords: Psychiatry; Schizophrenia; Treatment.

Instituição afiliada – ¹FESAR, ²Universidad Privada Del Leste, ³Afya Jaboação dos Guararapes, ⁴UNIPTAN, ⁵UNIVASF, ⁶AFYA Palmas, ⁷AFYA Abaetetuba.

Dados da publicação: Artigo recebido em 09 de Julho e publicado em 29 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p5304-5320>

Autor correspondente: Lucas Oliveira Nepomuceno de Alcântara nepomucenolucas@hotmail.com

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



INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico e grave, caracterizado por uma desintegração dos processos de pensamento, emoção e comportamento. Clinicamente, é reconhecida como uma condição complexa e multifacetada que afeta aproximadamente 1% da população global. A etiologia da esquizofrenia é multifatorial, envolvendo uma combinação de predisposições genéticas, alterações neurobiológicas e fatores ambientais (Wada et al., 2022).

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que afeta aproximadamente 1% da população global, o que equivale a cerca de 20 milhões de pessoas em todo o mundo. Sua prevalência é relativamente estável entre diferentes populações e regiões geográficas, indicando uma condição de ampla distribuição que transcende fronteiras culturais e socioeconômicas (Javitt, 2023).

A prevalência da esquizofrenia é consistente ao longo do tempo e em diferentes locais, com variações menores em estudos regionais. A condição é geralmente identificada na adolescência tardia e na vida adulta jovem, com o início da doença geralmente ocorrendo entre os 15 e 35 anos. O risco de desenvolvimento de esquizofrenia é semelhante em homens e mulheres, embora haja algumas diferenças no padrão de início da doença. Os homens frequentemente apresentam um início mais precoce e uma forma mais severa da doença em comparação com as mulheres, que tendem a iniciar a condição um pouco mais tarde na vida e a ter uma progressão mais gradual e, frequentemente, menos severa (Bighelli et al., 2021).

A esquizofrenia manifesta-se com ligeira predominância no sexo masculino, com uma razão de 1,4:1, ou seja, para cada 1,4 homens afetados há uma mulher afetada. A idade de início para os homens é tipicamente entre 18 e 25 anos, enquanto as mulheres frequentemente apresentam o início da doença entre 25 e 35 anos. A diferença na idade de início pode refletir fatores hormonais e biopsicossociais que influenciam a manifestação da doença (Lisoway et al., 2021).

A esquizofrenia tem um forte componente genético, com estudos de parentesco indicando que o risco de desenvolver a condição é significativamente maior entre parentes de primeiro grau de indivíduos afetados. A taxa de risco para irmãos e filhos

de pessoas com esquizofrenia é cerca de 10 vezes maior do que na população geral. Estudos de gêmeos mostram uma taxa de concordância de cerca de 50% para gêmeos monozigóticos e aproximadamente 15% para gêmeos dizigóticos, reforçando a influência genética no desenvolvimento da esquizofrenia. No entanto, a interação entre predisposições genéticas e fatores ambientais, como estressores psicossociais e exposição a infecções virais durante a gestação, também desempenha um papel crucial na etiologia da doença (Tirupati, 2023).

A esquizofrenia pode ter um impacto desproporcional em populações de baixa renda e marginalizadas, exacerbado por fatores como falta de acesso a cuidados de saúde adequados, estigma e exclusão social. Estudos mostram que a condição pode influenciar a capacidade de uma pessoa para manter o emprego, realizar atividades diárias e participar de relacionamentos sociais, o que contribui para um elevado risco de pobreza e marginalização entre os indivíduos afetados (Li et al., 2023).

Os indivíduos com esquizofrenia apresentam uma expectativa de vida reduzida em comparação com a população geral, com um aumento significativo na mortalidade precoce. Essa mortalidade é muitas vezes atribuída a fatores associados à condição, como comorbidades médicas (incluindo doenças cardiovasculares e metabólicas), efeitos colaterais dos medicamentos antipsicóticos e comportamentos de risco. A taxa de suicídio é particularmente alta entre pessoas com esquizofrenia, com estudos indicando que até 10% dos pacientes com esquizofrenia podem morrer por suicídio (Arango et al., 2023).

A esquizofrenia é um transtorno mental complexo cuja fisiopatologia envolve uma interação multifacetada de fatores neurobiológicos, genéticos e ambientais. A compreensão atual da fisiopatologia da esquizofrenia é multifacetada, englobando alterações neuroanatômicas, disfunções neuroquímicas e alterações no desenvolvimento cerebral (Larijani et al., 2021).

A pesquisa neuroanatômica revelou uma série de anomalias cerebrais associadas à esquizofrenia. Estudos de neuroimagem têm mostrado que indivíduos com esquizofrenia frequentemente apresentam atrofia em várias regiões do cérebro, particularmente no córtex pré-frontal e no hipocampo. Estas alterações são associadas a déficits cognitivos e sintomas negativos da esquizofrenia. A presença de ventrículos

cerebrais dilatados, particularmente os ventrículos laterais, é uma característica comum observada em muitos pacientes, sugerindo uma possível perda de volume cerebral (Mongan et al., 2019).

O modelo dopaminérgico da esquizofrenia é um dos mais estabelecidos e amplamente aceitos para explicar a fisiopatologia do transtorno. A hipótese dopaminérgica sugere que a esquizofrenia resulta de um excesso de atividade dopaminérgica em certas regiões cerebrais, como o sistema mesolímbico, que está associado a sintomas positivos, incluindo alucinações e delírios. A teoria é suportada pela eficácia dos antipsicóticos, que atuam como antagonistas dos receptores dopaminérgicos D2, aliviando os sintomas positivos (Shimada et al., 2019).

Além da dopamina, a disfunção de outros sistemas neurotransmissores tem sido implicada na esquizofrenia. O sistema glutamatérgico, por exemplo, tem sido associado a disfunções cognitivas e sintomas negativos. A hipótese glutamatérgica sugere que a diminuição da função do glutamato, um neurotransmissor excitatório, pode contribuir para a esquizofrenia. Estudos indicam que a disfunção dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), uma subclasse de receptores de glutamato, pode estar envolvida na patofisiologia do transtorno (Joo et al., 2021).

A esquizofrenia é também associada a alterações no desenvolvimento cerebral que ocorrem durante a adolescência e o início da vida adulta. Estudos de imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) e morfométrica mostram que a esquizofrenia pode estar relacionada a um processo de maturação cerebral atípico. A perda progressiva de massa cinza observada em regiões específicas do cérebro durante o desenvolvimento pode contribuir para a manifestação dos sintomas (Maurus et al., 2023).

A influência genética na esquizofrenia é substancial, com evidências sugerindo que múltiplos genes de susceptibilidade estão envolvidos. Estudos de associação genômica (GWAS) identificaram variantes genéticas que aumentam o risco de esquizofrenia, implicando genes relacionados com o desenvolvimento neuronal e a neurotransmissão. Além disso, fatores epigenéticos, como modificações na expressão gênica sem alterações na sequência do DNA, também podem desempenhar um papel na patogênese da esquizofrenia, influenciados por fatores ambientais e estressores

psicossociais (Gosek et al., 2021).

Recentemente, há um crescente interesse nas contribuições de processos neuroinflamatórios para a esquizofrenia. Estudos indicam que a inflamação cerebral e o estresse oxidativo podem contribuir para a progressão da esquizofrenia, influenciando a neuroplasticidade e a função sináptica. A ativação de células imunes no cérebro e o aumento de marcadores inflamatórios têm sido observados em pacientes com esquizofrenia, sugerindo um papel potencial da neuroinflamação na fisiopatologia do transtorno (Ceraso et al., 2022).

Do ponto de vista neurobiológico, a esquizofrenia é frequentemente associada a alterações na estrutura e função cerebral. Estudos de neuroimagem revelam anomalias significativas em várias áreas do cérebro, incluindo o aumento dos ventrículos laterais e uma redução volumétrica de estruturas corticais e subcorticais, como o córtex pré-frontal e o hipocampo. Essas alterações são correlacionadas com déficits cognitivos e funcionais observados em indivíduos com esquizofrenia. Além disso, há evidências substanciais que sugerem uma disfunção no sistema dopaminérgico, com a teoria dopaminérgica postulando que um excesso de neurotransmissão dopaminérgica em áreas específicas do cérebro, como o núcleo accumbens, contribui para os sintomas positivos da esquizofrenia, como alucinações e delírios (Hashimoto et al., 2023).

Os sintomas da esquizofrenia são geralmente classificados em três categorias principais: sintomas positivos, negativos e cognitivos. Os sintomas positivos incluem experiências que estão presentes na condição mas ausentes na população geral, como alucinações, delírios e pensamento desorganizado. Os sintomas negativos referem-se à diminuição ou ausência de capacidades ou comportamentos normais, como anedonia, embotamento afetivo e alogia. Os sintomas cognitivos englobam déficits em funções executivas, atenção e memória, comprometendo significativamente a capacidade do indivíduo para realizar atividades diárias e interagir socialmente (Lui et al., 2021).

A manifestação clínica da esquizofrenia costuma ser episódica, com períodos de exacerbação e remissão. A fase aguda, conhecida como episódio psicótico, é frequentemente marcada por uma deterioração substancial do funcionamento geral e pode levar ao comprometimento severo da vida diária do paciente. O início da esquizofrenia geralmente ocorre no final da adolescência ou no início da vida adulta,

com uma prevalência semelhante entre homens e mulheres, embora o início possa ser mais precoce nos homens (Arango et al., 2023).

O manejo da esquizofrenia envolve uma abordagem multimodal, que inclui tratamento farmacológico e psicossocial. Os antipsicóticos, divididos em antipsicóticos típicos e atípicos, são a pedra angular do tratamento farmacológico. Os antipsicóticos típicos, como a clorpromazina e a haloperidol, são eficazes na redução dos sintomas positivos, mas frequentemente estão associados a efeitos colaterais extrapiramidais. Os antipsicóticos atípicos, incluindo a risperidona e a olanzapina, oferecem um perfil de efeitos colaterais mais favorável e também têm impacto positivo sobre os sintomas negativos e cognitivos, embora o risco de efeitos adversos metabólicos seja uma consideração importante (Maurus et al., 2023).

Além do tratamento farmacológico, a psicoterapia e intervenções psicossociais desempenham um papel crucial na gestão da esquizofrenia. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é amplamente utilizada para ajudar os pacientes a desenvolver habilidades para lidar com os sintomas psicóticos e melhorar o funcionamento social. Programas de reabilitação psicossocial visam melhorar as habilidades de vida diária, promover a integração social e fornecer suporte para a recuperação funcional (Shimada et al., 2019).

Os desafios no manejo da esquizofrenia incluem a heterogeneidade dos sintomas, a resistência ao tratamento e a necessidade de estratégias personalizadas para cada paciente. A adesão ao tratamento é frequentemente dificultada pela própria natureza da doença, com muitos pacientes apresentando crenças delirantes sobre a medicação ou sintomas que prejudicam a capacidade de seguir o regime terapêutico (Wada et al., 2022).

Em termos de prognóstico, a esquizofrenia tende a ser uma condição crônica, com uma variação significativa no curso e na gravidade dos sintomas entre os indivíduos. A evolução da doença pode ser influenciada por fatores como o início precoce do tratamento, a presença de suporte social e a intervenção precoce. A pesquisa contínua busca elucidar os mecanismos patofisiológicos subjacentes à esquizofrenia e aprimorar as estratégias de tratamento, com o objetivo de melhorar os resultados a longo prazo e a qualidade de vida dos pacientes (Mongan et al., 2019).

A esquizofrenia, portanto, representa um desafio significativo tanto para os indivíduos afetados quanto para os profissionais de saúde mental. Compreender suas complexidades e abordar os múltiplos aspectos da condição é essencial para proporcionar um tratamento eficaz e promover a recuperação dos pacientes. A continuidade na pesquisa e a evolução dos tratamentos são fundamentais para avançar na compreensão e no manejo desta complexa doença mental.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura focada em artigos científicos publicados nos últimos 5 anos, abordando sobre o manejo da esquizofrenia. A coleta de dados foi realizada através de uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, utilizando os descritores em ciências da saúde (DeCS) "Esquizofrenia" e "Tratamento".

Foram estabelecidos critérios de inclusão específicos para esta revisão sistemática, abrangendo artigos científicos realizados com seres humanos ou animais e publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos com período de publicação anterior ao mencionado, duplicatas e aqueles que não abordaram sobre o manejo da esquizofrenia.

A pesquisa resultou em 236 resultados, todos os quais tiveram seus resumos revisados. Após essa triagem inicial, que resultou na exclusão de 185 artigos, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados, resultando na escolha de 5 estudos que abordavam o objetivo principal da análise, ou seja, sobre o manejo da esquizofrenia.

Assim, durante a pesquisa, foram analisados os estudos, bem como a resposta obtida, e quais artigos apresentaram um esclarecimento a respeito do manejo da esquizofrenia.

RESULTADOS

Os estudos tentam estabelecer uma relação sobre o manejo da esquizofrenia, estabelecendo a relação de efeitos e impactos na qualidade de vida desses indivíduos.

No estudo aberto randomizado, desenvolvido por 60 pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento (TRS) foram alocados para receber Terapia



Eletroconvulsiva aguda seguida de manutenção (M-ECT) ou Clozapina, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança entre os tratamentos. A avaliação clínica incluiu a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), a Clinical Global Impression Schizophrenia Scale (CGI-SCH), a Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e a Global Assessment of Functioning (GAF), realizadas na linha de base, 6, 12 e 24 semanas. Além disso, a perfusão cerebral regional foi monitorada através de SPECT-CT na linha de base e após 24 semanas para correlacionar com as mudanças nos resultados clínicos. Os resultados demonstraram que a redução nas pontuações totais da PANSS foi significativamente maior no grupo M-ECT comparado ao grupo Clozapina ($P < 0,001$). Melhora significativa também foi observada nas subescalas da PANSS, CGI-SCH e GAF no grupo M-ECT ao longo do estudo. Após 24 semanas, o grupo M-ECT apresentou melhora significativa na perfusão cerebral dos córtices pré-frontal e temporal bilaterais ($P < 0,05$), com uma correlação positiva entre as mudanças nas pontuações PANSS-P e a perfusão cortical temporal lateral esquerda ($r = 0,465$, $P = 0,017$). Conclui-se que a M-ECT, quando administrada após um curso agudo, mostrou-se mais eficaz que a Clozapina na redução dos sintomas positivos e negativos, na psicopatologia geral e na melhoria da funcionalidade global na TRS ao longo de 6 meses.

O estudo prospectivo de longo prazo, promovido por Hansen et al., avaliou o impacto de um programa de intervenção precoce (OPUS) comparado ao tratamento usual (TAU) em indivíduos com transtorno do espectro da esquizofrenia em primeiro episódio, com um acompanhamento de 20 anos. Realizado entre janeiro de 1998 e dezembro de 2000, o ensaio clínico randomizado dinamarquês incluiu 547 participantes, alocados aleatoriamente para receber dois anos de EIS (OPUS), que envolvia tratamento comunitário assertivo, treinamento de habilidades sociais, psicoeducação e envolvimento familiar, ou TAU, composto pelos serviços de saúde mental comunitários disponíveis. Avaliações cegas foram conduzidas após 20 anos para medir resultados psicopatológicos e funcionais, mortalidade, dias de hospitalização psiquiátrica, número de contatos ambulatoriais, uso de moradia assistida e recuperação clínica. Entre os 547 participantes, 164 (30%) foram entrevistados no acompanhamento, com uma idade média de 45,9 anos. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas entre os grupos OPUS e TAU em termos de níveis funcionais globais, sintomas psicóticos e sintomas negativos ($P > 0,05$). A taxa de mortalidade foi de 13,1% no grupo OPUS e

15,1% no grupo TAU, sem diferenças significativas na taxa de hospitalizações psiquiátricas e contatos ambulatoriais. Aproximadamente 40% dos participantes estavam em remissão dos sintomas e 18% em recuperação clínica. Esses achados sugerem que, apesar dos benefícios observados durante o período de EIS, não há diferenças significativas a longo prazo entre os grupos OPUS e TAU. A alta taxa de atrito limita a interpretação das avaliações, indicando a necessidade de novas estratégias para melhorar os resultados de longo prazo.

O ensaio clínico aberto RADAR, conduzido em 19 National Health Service Trusts na Inglaterra, por Moncrieff et al., investigou os efeitos de um processo gradual de redução antipsicótica em comparação com a manutenção contínua de antipsicóticos em pacientes com transtorno psicótico recorrente não afetivo. O estudo randomizou 253 participantes, com idade média de 46 anos, para receber redução gradual e flexível da dose de antipsicóticos, supervisionada por clínicos, ou para manutenção do tratamento padrão. O desfecho primário foi o funcionamento social, avaliado pela Escala de Funcionamento Social, enquanto o desfecho secundário principal foi a recaída grave, definida como necessidade de internação hospitalar. O acompanhamento durou 24 meses e os avaliadores estavam cegos para o grupo de tratamento. A redução mediana da dose no grupo de redução foi de 67% em qualquer ponto do ensaio, comparada a zero no grupo de manutenção, e de 33% versus zero após 24 meses. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa no funcionamento social entre os dois grupos (β 0,19, IC 95% -1,94 a 2,33; $P = 0,86$). No grupo de redução, foram registrados 93 eventos adversos graves afetando 49 indivíduos, predominantemente relacionados a recaídas de saúde mental, em comparação com 64 eventos no grupo de manutenção, afetando 29 indivíduos. Estes achados indicam que, ao longo de dois anos, a redução gradual da dose de antipsicóticos não resultou em melhorias no funcionamento social e esteve associada a uma taxa similar de eventos adversos graves comparado à manutenção contínua. Esses dados são relevantes para a avaliação e decisão sobre a utilização de estratégias de redução de dose versus manutenção de longo prazo no tratamento de transtornos psicóticos.

O estudo EMERGENT-2, desenvolvido por Kaul et al., avaliou a eficácia e segurança de KarXT, uma combinação de xanomeline e trospium, em comparação com placebo para tratamento de psicose aguda em esquizofrenia. Realizado entre dezembro

de 2020 e abril de 2022, este ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 5 semanas, incluiu 252 pacientes adultos com esquizofrenia e psicose aguda recente. Os participantes foram randomizados (1:1) para receber KarXT (50 mg de xanomeline e 20 mg de trospium duas vezes ao dia, ajustados para até 125 mg de xanomeline e 30 mg de trospium) ou placebo. O desfecho primário foi a mudança na pontuação total da Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) da linha de base até a semana 5, com o KarXT demonstrando uma redução média de -21,2 pontos (EP 1,7) comparado a -11,6 pontos (EP 1,6) no grupo placebo, resultando em uma diferença média dos mínimos quadrados de -9,6 (IC 95% -13,9 a -5,2; $p < 0,0001$), indicando uma eficácia superior do KarXT. Todos os desfechos secundários também mostraram benefícios significativos para o KarXT ($p < 0,05$). Embora eventos adversos, como constipação, dispepsia e náusea, tenham sido mais comuns com KarXT, as taxas de eventos adversos graves, sintomas motores extrapiramidais e acatisia foram semelhantes entre os grupos KarXT e placebo. KarXT foi bem tolerado e demonstrou eficácia na redução de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, destacando-se como uma potencial nova classe de antipsicóticos baseada na ativação dos receptores muscarínicos. Estudos adicionais, como EMERGENT-3, EMERGENT-4 e EMERGENT-5, proporcionarão mais dados sobre a eficácia e segurança a longo prazo do KarXT.

O estudo, desenvolvido por Koblan et al., avaliou o SEP-363856, um novo agente psicotrópico oral com atividade agonista nos receptores TAAR1 e 5-HT_{1A}, mas sem ação nos receptores D₂, em pacientes com exacerbação aguda de esquizofrenia. Em um ensaio randomizado e controlado, 245 adultos foram alocados aleatoriamente para receber SEP-363856 (50 mg ou 75 mg) ou placebo, uma vez ao dia, durante 4 semanas. O desfecho primário foi a mudança na pontuação total da Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS) na semana 4. A análise revelou que o grupo SEP-363856 teve uma redução média de -17,2 pontos na pontuação total do PANSS, comparado a -9,7 pontos no grupo placebo (diferença média dos mínimos quadrados, -7,5 pontos; IC 95% -11,9 a -3,0; $p = 0,001$), indicando eficácia superior. As pontuações na Clinical Global Impressions Severity (CGI-S) e na Brief Negative Symptom Scale (BNSS) também mostraram tendência de melhora no grupo SEP-363856, embora os resultados não tenham sido ajustados para comparações múltiplas. Eventos adversos comuns incluíram sonolência e sintomas gastrointestinais, com um caso de morte cardíaca súbita

reportado no grupo SEP-363856. Não foram observadas diferenças significativas em sintomas extrapiramidais ou alterações em lipídios, hemoglobina glicada e prolactina entre os grupos. Concluindo, o SEP-363856 demonstrou eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas psicóticos, o que sugere seu potencial como uma nova classe de tratamento antipsicótico. No entanto, são necessários estudos maiores e de maior duração para confirmar sua eficácia e perfil de segurança em comparação com os tratamentos convencionais para esquizofrenia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a análise dos estudos revisados revela avanços significativos no manejo da esquizofrenia, destacando tanto os desafios quanto às inovações no tratamento da doença. O estudo aberto randomizado, que comparou a Terapia Eletroconvulsiva aguda seguida de manutenção (M-ECT) com Clozapina em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento (TRS), evidenciou que a M-ECT proporcionou uma redução significativamente maior nos sintomas psicóticos, bem como melhorias nas medidas de funcionalidade e perfusão cerebral, em comparação com a Clozapina. Esses achados sugerem que a M-ECT pode oferecer uma abordagem superior para o manejo da TRS, promovendo não apenas alívio sintomático, mas também benefícios neurobiológicos.

Em contraste, o estudo prospectivo de longo prazo realizado por Hansen et al., que avaliou a eficácia do programa de intervenção precoce (OPUS) versus tratamento usual (TAU), revelou que, apesar dos benefícios observados durante o período de intervenção, não houve diferenças significativas nos resultados a longo prazo entre os grupos. Este achado destaca a necessidade de uma avaliação crítica das estratégias de intervenção precoce e sugere que os benefícios podem não se traduzir em diferenças significativas nas taxas de recuperação e funcionalidade a longo prazo.

O ensaio clínico RADAR investigou a redução gradual versus manutenção contínua de antipsicóticos e não encontrou diferenças significativas no funcionamento social entre os grupos após 24 meses, apesar de uma redução substancial na dose de antipsicóticos no grupo de redução. Este resultado sublinha a importância de considerar a manutenção de estratégias de tratamento versus a redução gradual, especialmente em termos de impacto social e eventos adversos graves.

Além disso, o estudo EMERGENT-2 demonstrou que KarXT, uma combinação de xanomeline e trospium, foi eficaz na redução dos sintomas psicóticos em comparação com placebo, destacando-se como uma nova classe de antipsicóticos com base na ativação dos receptores muscarínicos. Embora o KarXT tenha mostrado eficácia superior e um perfil de tolerância relativamente favorável, os eventos adversos como constipação e dispepsia indicam a necessidade de monitoramento contínuo.

Finalmente, o estudo sobre SEP-363856 evidenciou que esse novo agente psicotrópico, que atua em receptores TAAR1 e 5-HT_{1A} sem envolvimento com receptores D₂, resultou em uma redução significativa dos sintomas psicóticos em comparação com placebo, reforçando seu potencial como uma nova opção terapêutica para esquizofrenia. No entanto, a ocorrência de efeitos adversos e a necessidade de estudos adicionais para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo são imperativas.

Em conclusão, os estudos revisados indicam avanços promissores no tratamento da esquizofrenia, com novas abordagens terapêuticas oferecendo alternativas à abordagem convencional. A M-ECT e novas drogas como KarXT e SEP-363856 mostram potencial significativo, mas a variabilidade nos resultados a longo prazo e os eventos adversos associados ressaltam a necessidade de mais pesquisas. Estudos futuros devem focar em avaliar a eficácia a longo prazo, a segurança dos novos tratamentos e a integração dessas novas abordagens nas práticas clínicas para otimizar o manejo da esquizofrenia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ARANGO, C. et al. Delphi panel to obtain clinical consensus about using long-acting injectable antipsychotics to treat first-episode and early-phase schizophrenia: treatment goals and approaches to functional recovery. *BMC Psychiatry*, v. 23, n. 1, 21 jun. 2023.

BIGHELLI, I. et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, v. 8, n. 11, p. 969–980, 1 nov. 2021.

CERASO, A. et al. Maintenance Treatment With Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A



Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, v. 48, n. 4, p. 738–740, 12 maio 2022.

GOSEK, P. et al. Treatment resistance and prolonged length of stay among schizophrenia inpatients in forensic institutions. *Psychiatry Research*, v. 298, p. 113771–113771, 1 abr. 2021.

HANSEN, H. G. et al. Clinical Recovery and Long-Term Association of Specialized Early Intervention Services vs Treatment as Usual Among Individuals With First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry*, v. 80, n. 4, p. 371–371, 1 abr. 2023.

HASHIMOTO, N. et al. Change of prescription for patients with schizophrenia or major depressive disorder during admission: real-world prescribing surveys from the effectiveness of guidelines for dissemination and education psychiatric treatment project. *BMC Psychiatry*, v. 23, n. 1, 28 jun. 2023.

JAVITT, D. C. Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. *The Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 63, n. 1, p. 119–141, 20 jan. 2023.

JOO, S. W. et al. Antipsychotic treatment and risk of discontinuation and hospitalization in first-episode schizophrenia: a nationwide population-based study. *Psychological Medicine*, v. 53, n. 1, p. 181–188, 15 abr. 2021.

KAUL, I. et al. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. *The Lancet*, v. 403, n. 10422, p. 160–170, 1 jan. 2024.

KOBLAN, K. S. et al. A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 16, p. 1497–1506, 16 abr. 2020.

LARIJANI, B. et al. Stem cell-based models and therapies: a key approach into schizophrenia treatment. *Cell and Tissue Banking*, v. 22, n. 2, p. 207–223, 2 jan. 2021.



LI, Z. et al. Estradiol and raloxifene as adjunctive treatment for women with schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 147, n. 4, p. 360–372, 27 jan. 2023.

LISOWAY, A. J. et al. Toward personalized medicine in schizophrenia: Genetics and epigenetics of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research*, v. 232, p. 112–124, 1 jun. 2021.

LUI, S. S. Y. et al. Different trajectories of neurological soft signs progression between treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia patients. *Journal of Psychiatric Research*, v. 138, p. 607–614, 1 jun. 2021.

MAURUS, I. et al. Exercise as an add-on treatment in individuals with schizophrenia: Results from a large multicenter randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, v. 328, p. 115480–115480, 1 out. 2023.

MONGAN, D. et al. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Intervention in Psychiatry*, v. 14, n. 4, p. 385–397, 31 jul. 2019.

MISHRA, B. R. et al. Comparison of Acute Followed by Maintenance ECT vs Clozapine on Psychopathology and Regional Cerebral Blood Flow in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial. *Schizophrenia Bulletin*, v. 48, n. 4, p. 814–825, 12 maio 2022.

MONCRIEFF, J. et al. Antipsychotic dose reduction and discontinuation versus maintenance treatment in people with schizophrenia and other recurrent psychotic disorders in England (the RADAR trial): an open, parallel-group, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, v. 10, n. 11, p. 848–859, 1 nov. 2023.

SHIMADA, T. et al. Aerobic exercise and cognitive functioning in schizophrenia: A pilot randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, v. 282, p. 112638–112638, 1 dez. 2019.

TIRUPATI, S. Ultra-Treatment-Resistant Schizophrenia and Clozapine Augmentation. *Journal of*



Clinical Psychopharmacology, v. 43, n. 2, p. 183–184, 31 jan. 2023.

WADA, M. et al. Dopaminergic dysfunction and excitatory/inhibitory imbalance in treatment-resistant schizophrenia and novel neuromodulatory treatment. Molecular Psychiatry, v. 27, n. 7, p. 2950–2967, 20 abr. 2022.