




## A TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA NA ESQUIZOFRENIA: DESAFIOS E AVANÇOS RECENTES

 <https://doi.org/10.56238/levv15n43-054>

Data de submissão: 16/11/2024

Data de publicação: 16/12/2024

### **Ryan Rafael Barros de Macedo**

Discente - Medicina no Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC

E-mail: ryrafael12@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3917-581X>

### **Hádna Susan Rodrigues Vanrandorave**

Bacharel - Enfermagem na UNEC

E-mail: hadnavanrandorave@hotmail.com

### **Ester Monteiro Sousa**

Bacharel - Farmácia no Centro Universitário da Amazônia – UNIESAMAZ

E-mail: estersousafarma@gmail.com

### **Laís Edwirges Rosa Beserra**

Discente - Medicina no Centro Universitário de Várzea Grande

E-mail: laisrosa567@gmail.com

### **Eduardo Mendes Medeiros**

Bacharel - Psicologia na Universidade Federal do Ceará – UFC

E-mail: eduardopsicologia88@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0453-7430>

### **Jardeson Joaquim Bezerra**

Bacharel - Medicina na Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

E-mail: jardesonbezerra1990@gmail.com

### **Laura Medeiros D'Ambroso**

Discente - Medicina na Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI

E-mail: lauramdambroso@gmail.com

## **RESUMO**

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico e debilitante que impacta profundamente a cognição, o funcionamento social e a qualidade de vida dos pacientes. Este estudo realizou uma revisão bibliográfica sistemática sobre os desafios e avanços no tratamento medicamentoso da esquizofrenia, com foco nos déficits cognitivos e nas terapias emergentes. Os antipsicóticos de segunda geração demonstraram benefícios modestos na cognição, principalmente em áreas como memória de trabalho, atenção e funções executivas, enquanto os de primeira geração apresentaram limitações significativas. Novas abordagens, como os agonistas do receptor TAAR1, surgem como alternativas promissoras, oferecendo potenciais melhorias nos déficits cognitivos e na tolerabilidade dos tratamentos. Apesar



dos avanços, os déficits cognitivos permanecem um desafio crítico, exigindo estratégias terapêuticas integradas que combinem fármacos inovadores, reabilitação cognitiva e manejo das comorbidades associadas. Este estudo destaca a necessidade de pesquisas contínuas para otimizar o manejo da esquizofrenia e promover uma recuperação funcional mais eficaz.

**Palavras-chave:** Esquizofrenia. Terapêutica Medicamentosa. Deficiência Cognitiva.

## 1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave e crônico, caracterizado por disfunções cognitivas, emocionais e comportamentais, afetando a capacidade de uma pessoa em perceber a realidade, tomar decisões e manter um funcionamento adequado no cotidiano. Classificada entre as 25 principais causas de incapacidade no mundo, a esquizofrenia apresenta-se como um dos maiores desafios de saúde pública, com uma prevalência global significativa e impacto substancial na qualidade de vida dos indivíduos afetados. (CORRELL, 2020) Estima-se que mais de 15% dos pacientes não atinjam uma recuperação funcional completa, com muitos apresentando recaídas frequentes e um comprometimento contínuo do funcionamento social e ocupacional. (VITA et al., 2022) Diante dessa realidade, o tratamento eficaz da esquizofrenia é um objetivo primordial na medicina psiquiátrica, com ênfase no controle dos sintomas psicóticos e na melhoria da função cognitiva, que está intimamente associada ao prognóstico de longo prazo.

Historicamente, a esquizofrenia foi inicialmente caracterizada por Emil Kraepelin na década de 1890, quando a denominou "demência precoce", uma condição que afetava principalmente indivíduos jovens, contrastando com a demência senil observada em pacientes mais velhos. (JAVITT, 2023) Kraepelin reconheceu o impacto da doença na cognição, descrevendo déficits em áreas como memória, atenção, função motora e percepção, aspectos que ainda são centrais na compreensão do transtorno. Embora sua abordagem tenha sido substituída por outras perspectivas ao longo do século XX, a concepção de esquizofrenia como um transtorno com um componente cognitivo significativo foi retomada nas últimas décadas, impulsionada pelo entendimento crescente das disfunções cerebrais subjacentes, como as teorias glutamatérgicas e dopaminérgicas. Esses modelos mais modernos complementam os estudos anteriores e oferecem uma visão mais holística da doença, abrangendo a complexa interação entre neurotransmissores e funções cognitivas prejudicadas. (JAVITT, 2023)

Nos últimos anos, o foco no tratamento da deficiência cognitiva na esquizofrenia tem ganhado relevância, especialmente devido à sua relação com a incapacidade a longo prazo e ao impacto significativo nas atividades diárias dos pacientes. O tratamento antipsicótico tem sido a pedra angular no manejo da esquizofrenia, com os medicamentos antipsicóticos antagonistas do receptor D2 da dopamina sendo os mais utilizados. Estes fármacos são fundamentais na estabilização dos sintomas psicóticos, embora suas contribuições para o tratamento da disfunção cognitiva permaneçam limitadas e com resultados modesto. (MCCUTCHEON; KEEFE; MCGUIRE, 2023) Além disso, novos tratamentos têm sido explorados com o objetivo de melhorar a função cognitiva e reduzir as recaídas, incluindo os antipsicóticos de segunda geração, que têm demonstrado benefícios modestos na melhoria do desempenho cognitivo, especialmente nas áreas de atenção, memória de trabalho e funções executivas. (VITA et al., 2022) Contudo, apesar dos avanços, a eficácia cognitiva dos tratamentos continua a ser um campo de intensa investigação.

Este artigo se propõe a revisar as abordagens terapêuticas recentes e os avanços no tratamento da esquizofrenia, com um foco particular na terapêutica medicamentosa, incluindo os antipsicóticos de segunda geração e novas moléculas emergentes. Além disso, serão discutidos os desafios relacionados à cognição na esquizofrenia e as estratégias que estão sendo desenvolvidas para melhorar o tratamento dos déficits cognitivos, uma das principais áreas que ainda precisa de aprimoramento nas abordagens terapêuticas. A compreensão mais aprofundada desses mecanismos e a adaptação das terapias aos aspectos cognitivos podem representar um avanço importante no manejo global da esquizofrenia e na promoção da recuperação funcional dos pacientes.

## 2 METODOLOGIA

Este trabalho configura-se como uma revisão bibliográfica sistemática, com o objetivo de sintetizar as informações mais recentes sobre a terapêutica medicamentosa na esquizofrenia, enfocando os desafios e avanços nos tratamentos. A revisão abrangeu estudos publicados nos últimos cinco anos, com base em critérios bem definidos de inclusão e exclusão. A seleção dos artigos foi realizada a partir da plataforma PubMed, uma das bases de dados científicas mais renomadas da área da saúde.

A estratégia de busca foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando os descritores "schizophrenia" e "treatment". Esses descritores foram combinados para garantir que os artigos selecionados abordassem especificamente os tratamentos farmacológicos e as terapias medicamentosas mais recentes e relevantes para a esquizofrenia. A busca foi ajustada para incluir artigos publicados entre janeiro de 2019 e novembro de 2024, com o intuito de garantir a atualização e a pertinência

## 3 DISCUSSÃO

A esquizofrenia é uma das condições psiquiátricas mais complexas, caracterizada por uma gama de sintomas psicóticos e cognitivos que impactam diretamente o funcionamento do indivíduo. O tratamento medicamentoso continua sendo a pedra angular da gestão da doença, especialmente no que se refere ao controle dos sintomas psicóticos e à prevenção de recaídas. No entanto, o manejo dos déficits cognitivos, que são comuns e muitas vezes debilitantes, ainda representa um grande desafio terapêutico. Embora os antipsicóticos sejam eficazes na redução dos sintomas psicóticos, seus efeitos sobre a cognição são limitados e variam conforme a classe do medicamento utilizado.

### 3.1 - ANTIPSICÓTICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO: EFEITOS COGNITIVOS LIMITADOS

Os antipsicóticos de primeira geração, como o haloperidol e a clozapina, têm sido amplamente utilizados no tratamento da esquizofrenia, especialmente em casos resistentes ao tratamento. No entanto, a literatura indica que, apesar de sua eficácia no controle dos sintomas psicóticos, esses

fármacos têm efeitos cognitivos relativamente modestos ou até prejudiciais. A clozapina, por exemplo, é um medicamento eficaz no controle de sintomas psicóticos refratários, mas seu impacto negativo na cognição, particularmente em termos de memória e funções executivas, limita seu uso em pacientes que apresentam comprometimento cognitivo significativo. Esse efeito é compartilhado com o haloperidol, que em muitos casos não é mais eficaz do que o placebo para melhorar a função cognitiva global. (VITA et al., 2022) Essa evidência leva à necessidade de reavaliação do uso desses medicamentos, especialmente em pacientes que apresentam sintomas cognitivos persistentes.

### 3.2 - ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO: MELHORIA COGNITIVA MODESTA, MAS CONSISTENTE

Os antipsicóticos de segunda geração, como amisulprida, quetiapina, risperidona e lurasidona, emergiram como alternativas para o tratamento da esquizofrenia, não apenas pelos seus efeitos mais favoráveis sobre os sintomas positivos e negativos, mas também pelos potenciais efeitos benéficos sobre os déficits cognitivos. As evidências sugerem que esses medicamentos oferecem pequenas, mas consistentes melhorias nos aspectos cognitivos da esquizofrenia, incluindo memória de trabalho, atenção, funções executivas e cognição social. (VITA et al., 2022) A análise de estudos envolvendo esses fármacos demonstrou que, embora não haja uma substancial diferença entre as diversas moléculas da classe, elas têm um desempenho melhor do que os antipsicóticos de primeira geração.

### 3.3 - COMPARAÇÃO ENTRE CLASSES DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

Dentro da classe dos antipsicóticos de segunda geração, medicamentos como amisulprida e quetiapina se destacam pela sua eficácia em melhorar aspectos cognitivos específicos. No entanto, a evidência não sugere uma superioridade clara de um antipsicótico sobre o outro, e os efeitos observados são modesto, em comparação com os efeitos clínicos. As meta-análises realizadas com esses medicamentos indicam que os efeitos sobre a função cognitiva são benéficos, mas não tão significativos a ponto de alterar drasticamente a trajetória cognitiva dos pacientes. (VITA et al., 2022)

Além disso, estudos recentes sobre os efeitos de diferentes classes de antipsicóticos de segunda geração, como as moléculas dos grupos -pines e -dones, mostraram que ambas as classes são igualmente eficazes no impacto cognitivo, sugerindo que a escolha do fármaco deve ser orientada não apenas pela eficácia clínica, mas também pelo perfil de efeitos colaterais e pela aceitação do paciente. Isso implica que, no tratamento da esquizofrenia, os clínicos devem priorizar fatores como segurança, tolerabilidade e conveniência do regime terapêutico. (VITA et al., 2022)

### 3.4 - FORMULAÇÕES DE AÇÃO PROLONGADA: BENEFÍCIOS EM ADESÃO, MAS SEM IMPACTO COGNITIVO SIGNIFICATIVO

As formulações de ação prolongada (injetáveis) têm ganhado destaque por sua capacidade de melhorar a adesão ao tratamento, um fator crucial na gestão da esquizofrenia, uma vez que muitos pacientes têm dificuldades com a adesão a tratamentos orais, o que pode levar a recaídas. Embora essas formulações demonstraram ser eficazes na redução de hospitalizações e recaídas, as pesquisas não indicaram benefícios cognitivos adicionais em comparação com as formulações orais. Isso sugere que, embora as formulações de ação prolongada possam melhorar o controle dos sintomas e a adesão ao tratamento, elas não proporcionam uma vantagem cognitiva superior em relação às formulações tradicionais, como comprimidos diários. (VITA et al., 2022)

### 3.5 - NOVAS TERAPIAS EMERGENTES: AGONISMO DE RECEPTORES TAAR1 E OUTRAS ABORDAGENS

Uma das abordagens mais recentes no tratamento da esquizofrenia envolve a modulação de sistemas de neurotransmissores alternativos. A pesquisa sobre agonistas do receptor TAAR1 (receptor 1 associado à amina traço) tem mostrado um impacto promissor, com efeitos de redução dos sintomas psicóticos e possíveis benefícios cognitivos. Os agonistas TAAR1 têm o potencial de atuar de maneira diferente dos antipsicóticos tradicionais, já que não envolvem o antagonismo do receptor D2, e podem melhorar a função cognitiva ao afetar a atividade neuronal pré-frontal. Além disso, esses fármacos não causam os efeitos colaterais extrapiramidais comuns aos antipsicóticos tradicionais, o que os torna uma promissora alternativa no tratamento da esquizofrenia. (MCCUTCHEON; KEEFE; MCGUIRE, 2023)

Embora a pesquisa esteja ainda em estágios iniciais, os resultados preliminares sugerem que esses agonistas podem oferecer benefícios cognitivos significativos, principalmente ao melhorar o equilíbrio excitatório/inibitório no cérebro. Esta área de pesquisa, ainda em desenvolvimento, pode ser uma das chaves para tratamentos mais eficazes para déficits cognitivos na esquizofrenia.

## 4 RESULTADOS

A análise dos dados disponíveis sobre os efeitos dos antipsicóticos na cognição revelou uma série de descobertas importantes, com implicações diretas na prática clínica. A seguir, são apresentados os principais resultados das pesquisas realizadas sobre os medicamentos atualmente disponíveis e as terapias emergentes.

## 4.1 - EFEITOS COGNITIVOS DOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

### 4.1.1 melhorias nas funções cognitivas comuns

A evidência empírica dos efeitos dos antipsicóticos de segunda geração sobre a cognição revela melhorias modestas, mas consistentes, em áreas como memória de trabalho, atenção e funções executivas. Os medicamentos como amisulprida, quetiapina, lurasidona, risperidona e olanzapina mostraram-se mais eficazes em comparação aos de primeira geração, com pequenas diferenças entre eles, sugerindo que a escolha do fármaco pode ser baseada em outros fatores, como tolerabilidade. (VITA et al., 2022)

### 4.1.2 clozapina e haloperidol: desempenho cognitivo inferior

O desempenho cognitivo de pacientes tratados com clozapina e haloperidol foi consistentemente inferior ao placebo em várias áreas de avaliação cognitiva. Esses fármacos, embora eficazes para o controle dos sintomas psicóticos em pacientes resistentes ao tratamento, mostraram efeitos prejudiciais sobre a cognição, principalmente no desempenho em tarefas de memória e funções executivas. Isso reforça a necessidade de avaliar cuidadosamente o uso desses fármacos em pacientes com déficits cognitivos significativos. (VITA et al., 2022)

## 4.2 - COMPARAÇÃO DE FORMULAÇÕES DE AÇÃO PROLONGADA

### 4.2.1 formulações de ação prolongada: sem diferenças cognitivas significativas

Embora as formulações de antipsicóticos de ação prolongada (como injeções mensais) tenham mostrado um impacto positivo em termos de adesão ao tratamento e redução de recaídas, os estudos não evidenciaram um benefício cognitivo adicional em comparação com as formulações orais. Isso sugere que, no que tange à função cognitiva, não há vantagens significativas em adotar as formulações injetáveis. (VITA et al., 2022)

### 4.2.2 agonismo taar1: efeitos promissores na cognição

A pesquisa sobre os agonistas do receptor TAAR1, ainda em fase preliminar, indicou que esses fármacos podem melhorar a função cognitiva, além de reduzir os sintomas psicóticos. Esse mecanismo de ação diferente, sem os efeitos extrapiramidais típicos, representa um possível avanço significativo no tratamento da esquizofrenia, especialmente em pacientes com déficits cognitivos. (MCCUTCHEON; KEEFE; MCGUIRE, 2023)

## 5 CONCLUSÃO

A esquizofrenia é um transtorno complexo e debilitante, com um impacto substancial na vida dos indivíduos afetados. Sua natureza crônica e os desafios no manejo da doença, principalmente



relacionados à cognição, revelam a necessidade urgente de estratégias terapêuticas mais eficazes. A terapia medicamentosa, embora fundamental no controle dos sintomas psicóticos, ainda apresenta limitações em relação à melhora dos déficits cognitivos, que são centrais na incapacidade funcional dos pacientes. O tratamento antipsicótico continua sendo a base para o manejo da esquizofrenia, com destaque para os antipsicóticos de segunda geração, que demonstraram benefícios modestos na melhoria do desempenho cognitivo em áreas específicas como atenção, memória de trabalho e funções executivas.

As recentes pesquisas sobre novos medicamentos, como os agonistas do receptor TAAR1 e a exploração de antipsicóticos de segunda geração, abrem possibilidades promissoras para o tratamento da esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT) e seus déficits cognitivos. No entanto, a eficácia desses tratamentos nas funções cognitivas ainda precisa ser melhor compreendida, pois muitos dos estudos existentes apresentam resultados preliminares e necessitam de mais investigação para confirmar os benefícios observados. Além disso, o impacto das comorbidades associadas à esquizofrenia, como doenças cardiovasculares e distúrbios do sono, também deve ser abordado de maneira mais assertiva, uma vez que o tratamento dessas condições pode minimizar o declínio cognitivo e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Portanto, apesar dos avanços substanciais no tratamento da esquizofrenia, a busca por terapias mais eficazes, que possam melhorar tanto os sintomas psicóticos quanto os déficits cognitivos, continua sendo um desafio. A integração de abordagens farmacológicas e não farmacológicas, bem como o aprimoramento das estratégias de reabilitação cognitiva, pode ser fundamental para alcançar uma recuperação mais funcional e duradoura para os pacientes com esquizofrenia. A evolução no entendimento dos mecanismos cerebrais subjacentes à doença, aliada ao desenvolvimento de novas terapias, é essencial para melhorar o prognóstico dos pacientes e reduzir a carga global dessa condição.





## REFERÊNCIAS

CORRELL, C. U. Current Treatment Options and Emerging Agents for Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 81, n. 3, 14 abr. 2020.

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

MCCUTCHEON, R. A.; KEEFE, R. S. E.; MCGUIRE, P. K. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Molecular Psychiatry*, v. 28, n. 5, p. 1902–1918, maio 2023.

VITA, A. et al. European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *European Psychiatry*, v. 65, n. 1, p. e57, 2022.