



REVISTA ELETRÔNICA

Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485



Abordagem terapêutica da Esquizofrenia: medicamentos e terapias complementares

Therapeutic approach to Schizophrenia: medications and complementary therapies

Abordaje terapéutico de la Esquizofrenia: medicamentos y terapias complementarias

Giovanna Balthar Martins de Paula¹, Alan Aufran Lamego¹, Blendo Andrade Soares², Felipe Cassino Ferreira¹, Isabela Dutra Dias Miranda¹, Marcella Turon Baran¹, Paulo Vitor da Cruz Simas Siqueira¹, Thais Lavinias Moura Baptista Barroso¹, Vitor Salgado Presta¹, Carmine Martuscello Neto¹.

RESUMO

Objetivo: Compreender como diferentes combinações de medicamentos antipsicóticos e terapias complementares impactam a qualidade de vida e a redução de sintomas em pacientes com esquizofrenia. **Métodos:** Revisão bibliográfica integrativa, descritiva e qualitativa, com artigos publicados entre 2019 e 2024, selecionados nas bases SciELO e LILACs, em português e inglês, utilizando os seguintes descritores: esquizofrenia, antipsicóticos, terapias complementares e qualidade de vida. Foram incluídos estudos completos que abordassem combinações de intervenções farmacológicas e não farmacológicas. **Resultados:** Foram analisados 13 estudos que investigaram novos agentes farmacológicos (SEP-363856, KarXT, emraclidina), intervenções não farmacológicas (estimulação cerebral profunda, exercício físico, dieta cetogênica) e estratégias personalizadas (farmacogenômica). Resultados apontam eficácia na redução de sintomas psicóticos e agitação em curto prazo (4-6 semanas), prevenção de recaídas e melhora da qualidade de vida em longo prazo com antipsicóticos em manutenção, embora existam desafios, como efeitos adversos e adesão. **Considerações finais:** Intervenções terapêuticas combinadas demonstram superioridade em relação à monoterapia ao proporcionarem melhorias significativas nos desfechos clínicos e funcionais. No entanto, são necessários estudos adicionais, com seguimento prolongado, para melhor elucidar esses efeitos e otimizar o perfil de segurança das intervenções.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Antipsicóticos, Terapias complementares, Qualidade de vida.

ABSTRACT

Objective: To understand how different combinations of antipsychotic medications and complementary therapies impact quality of life and symptom reduction in patients with schizophrenia. **Methods:** An integrative, descriptive, and qualitative literature review was conducted using articles published between 2019 and 2024, selected from the SciELO and LILACS databases, in both Portuguese and English. The following descriptors were used: schizophrenia, antipsychotics, complementary therapies, and quality of life. Full-text studies addressing combinations of pharmacological and non-pharmacological interventions were included. **Results:** Thirteen studies were analyzed, investigating novel pharmacological agents (SEP-363856, KarXT, emraclidine), non-pharmacological interventions (deep brain stimulation, physical exercise, ketogenic diet), and personalized strategies (pharmacogenomics). Findings indicate short-term efficacy (4–6 weeks) in reducing psychotic symptoms and agitation, as well as long-term benefits in relapse prevention and improved quality of life through maintenance antipsychotic treatment. Nonetheless, challenges remain, including adverse effects and treatment adherence. **Final considerations:** Combined therapeutic interventions demonstrate superiority over monotherapy by providing significant improvements in clinical and functional outcomes. However, further longitudinal studies are needed to better elucidate these effects and optimize the safety profile of such interventions.

Keywords: Schizophrenia, Antipsychotics, Complementary therapies, Quality of life.

¹Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ.

²Afya Educação Médica, Rio de Janeiro - RJ.

SUBMETIDO EM: 5/2025

ACEITO EM: 6/2025

PUBLICADO EM: 6/2025

RESUMEN

Objetivo: Comprender cómo diferentes combinaciones de medicamentos antipsicóticos y terapias complementarias impactan en la calidad de vida y en la reducción de síntomas en pacientes con esquizofrenia.

Métodos: Revisión bibliográfica integradora, descriptiva y cualitativa, con artículos publicados entre 2019 y 2024, seleccionados en las bases de datos SciELO y LILACS, en portugués e inglés. Se utilizaron los siguientes descriptores: esquizofrenia, antipsicóticos, terapias complementarias y calidad de vida. Se incluyeron estudios completos que abordaran combinaciones de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.

Resultados: Se analizaron 13 estudios que investigaron nuevos agentes farmacológicos (SEP-363856, KarXT, emraclidina), intervenciones no farmacológicas (estimulación cerebral profunda, ejercicio físico, dieta cetogénica) y estrategias personalizadas (farmacogenómica). Los resultados indican eficacia a corto plazo (4–6 semanas) en la reducción de síntomas psicóticos y agitación, así como beneficios a largo plazo en la prevención de recaídas y mejora de la calidad de vida con antipsicóticos de mantenimiento.

Sin embargo, persisten desafíos como los efectos adversos y la adherencia al tratamiento. **Consideraciones finales:** Las intervenciones terapéuticas combinadas demuestran superioridad frente a la monoterapia al ofrecer mejoras significativas en los desenlaces clínicos y funcionales. No obstante, se requieren estudios adicionales, con seguimiento prolongado, para esclarecer mejor estos efectos y optimizar el perfil de seguridad de las intervenciones.

Palabras clave: Esquizofrenia, Antipsicóticos, Terapias complementarias, Calidad de vida.

INTRODUÇÃO

Esquizofrenia é definida como um transtorno mental crônico e grave, caracterizado por uma combinação de sintomas psicóticos que afetam o pensamento, a percepção, a emoção, a linguagem, a consciência de si e o comportamento. Estima-se que 1% da população mundial sofra com este transtorno (TAMMINGA CR, 2022). A esquizofrenia apresenta sintomas positivos, como delírios e sintomas negativos, como isolamento social e apatia. Por exemplo, no Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, a esquizofrenia é a terceira principal causa de declínio na qualidade de vida (BRASIL, 2021). O manejo dessa condição requer tanto o uso isolado de medicamentos antipsicóticos quanto abordagens terapêuticas integradas.

Artemieva MB, et al. (2021) demonstram que medicamentos antipsicóticos combinados com terapias complementares, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e intervenções psicossociais, podem melhorar a qualidade de vida e reduzir a gravidade dos sintomas em pacientes com esquizofrenia. A heterogeneidade clínica e sintomatológica da esquizofrenia demanda abordagens terapêuticas que contemplem múltiplos domínios da doença, o que confere relevância à combinação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas como estratégia de manejo abrangente.

Embora os antipsicóticos sejam eficazes no controle dos sintomas psicóticos, as terapias complementares, conforme observado por Omeranifard VT, et al. (2017), desempenham um papel crucial no manejo dos sintomas negativos e na promoção do funcionamento social e emocional dos pacientes. A TCC, quando associada ao tratamento medicamentoso, tem mostrado eficácia na redução dos sintomas depressivos e ansiosos. Além disso, intervenções psicossociais, como aquelas avaliadas por Prates PF, et al. (2016), resultaram em melhorias significativas tanto no funcionamento global dos pacientes quanto no contexto psicossocial. Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem terapêutica holística no tratamento da esquizofrenia.

Além disso, a integração de terapias complementares pode contribuir para a redução de hospitalizações. A melhoria na adesão ao tratamento é observada em estudos como o de Nasrallah HA. (2018), ao descobrir que o uso de antipsicóticos injetáveis de longa ação, em conjunto com intervenções psicossociais, reduziu o número de internações ao longo de um período de dez anos. Abordagens combinadas também favorecem a adesão ao tratamento, um desafio comum na esquizofrenia.

Os resultados sugerem que a associação de diferentes intervenções pode contribuir não apenas para a atenuação dos sintomas, mas também para o aprimoramento da estabilidade clínica e funcional dos pacientes (LEAL FM e BERTONI RA, 2023). Apesar dos avanços observados, a literatura ainda apresenta lacunas significativas no que se refere ao relato dos efeitos em longo prazo e à documentação de eventos adversos,

conforme apontado na análise de Juretić TG, et al. (2016). Embora os autores tenham identificado benefícios terapêuticos ao longo de um seguimento de seis meses, permanece a necessidade de estudos adicionais com períodos de observação mais extensos, que permitam avaliar a durabilidade dos efeitos e o perfil de segurança das intervenções.

Os dados disponíveis reforçam que abordagens combinadas oferecem vantagens significativas sobre a monoterapia antipsicótica, especialmente quando se trata de qualidade de vida e controle dos sintomas. No entanto, a heterogeneidade nos delineamentos metodológicos e a escassez de dados detalhados em determinados estudos, conforme evidenciado por revisões sistemáticas como a de Wanderley DL, et al. (2019), evidenciam a urgência por investigações mais consistentes. Nesse contexto, essa pesquisa tem como objetivo geral compreender como diferentes combinações de medicamentos antipsicóticos e terapias complementares impactam a qualidade de vida e a redução de sintomas em pacientes com esquizofrenia.

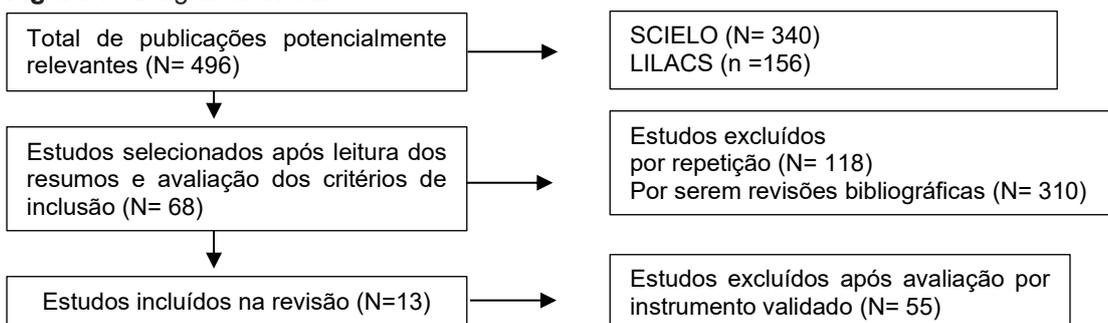
Os objetivos específicos são: identificar as combinações específicas de medicamentos antipsicóticos e terapias complementares avaliadas em estudos, incluindo diferentes tipos de intervenções psicossociais e farmacológicas; citar os efeitos dessas combinações na qualidade de vida, utilizando medidas validadas para avaliar o bem-estar e o funcionamento psicossocial dos pacientes; avaliar os efeitos a curto e longo prazo das intervenções combinadas, verificando a manutenção dos benefícios ao longo do tempo. Ao final do estudo, busca-se responder ao seguinte questionamento: como diferentes combinações de medicamentos antipsicóticos e terapias complementares afetam a qualidade de vida e a redução de sintomas em pacientes com esquizofrenia?

MÉTODOS

Este estudo é uma revisão bibliográfica integrativa de caráter descritivo utilizando uma abordagem qualitativa. Este tipo de pesquisa visa explicar o problema utilizando referências teóricas publicadas em artigos, livros, dissertações e teses (SAMPAIO T, 2022), permitindo uma compreensão aprofundada das várias combinações de medicamentos antipsicóticos e terapias complementares usadas para tratar a esquizofrenia. Publicações dos últimos seis anos (2019–2024) que abordam o tema da combinação de medicamentos antipsicóticos e terapias complementares no tratamento da esquizofrenia e estão disponíveis em periódicos eletrônicos foram os critérios para a inclusão dos artigos. Somente artigos completos em inglês e português foram incluídos, os quais apoiaram o estudo citado (**Figura 1**). As bases de dados utilizadas na pesquisa foram: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e LILACS.

Quanto aos descritores e palavras-chave, foram utilizados termos como: esquizofrenia, antipsicóticos, terapias complementares, qualidade de vida, adesão ao tratamento, terapias psicossociais, farmacogenômica. A análise dos dados foi realizada por meio da leitura detalhada dos estudos selecionados e organização das informações em um quadro contendo as seguintes colunas: autor, ano, objetivo, metodologia, população, resultados e conclusão. Foi analisado os textos organizando as informações em tabelas com: autor, ano, objetivo, método, pessoas, resultados e conclusão. Os dados dos artigos foram interpretados e discutidos.

Figura 1 - Diagrama de fluxo.



Fonte: Paula GBM, et al., 2025.

RESULTADOS

No **Quadro 1**, mostra-se os estudos selecionados que investigam avanços no tratamento da esquizofrenia, abrangendo desde novos agentes farmacológicos até intervenções não medicamentosas e estratégias personalizadas. Foram selecionados 13 estudos, publicados entre 2020 e 2024, que refletem o esforço contínuo para melhorar a eficácia terapêutica, minimizar efeitos adversos e abordar domínios como sintomas positivos, negativos, cognitivos e funcionamento social. Os principais tópicos abordados são: avaliação da eficácia e segurança de novos tratamentos, impacto a curto e longo prazo nas dimensões clínicas e funcionais, e inovações em abordagens personalizadas e adjuvantes.

Quadro 1 - Síntese dos estudos selecionados.

Autor/Ano	Objetivo	Metodologia	Resultados
Correll CU (2020)	Revisar a eficácia e o potencial de novos agentes para tratar sintomas da esquizofrenia, incluindo domínios positivo, negativo e cognitivo, com efeitos adversos minimizados.	Revisão da literatura de ensaios em andamento e recentemente concluídos investigando novos mecanismos de ação para o tratamento da esquizofrenia, incluindo antagonismo D3 da dopamina, agonismo 5-HT1A da serotonina, modulação de glutamato, entre outros.	Dados promissores sugerem eficácia potencial de novos agentes para vários domínios de sintomas. Alguns tratamentos novos (ex.: antipsicóticos injetáveis de ação prolongada) foram aprovados. Ensaios em andamento podem levar a tratamentos que melhorem os resultados funcionais e reduzam efeitos adversos.
Koblan KS, et al. (2020)	Avaliar a eficácia e segurança do SEP-363856, um antipsicótico sem ação no receptor D2, com atividade agonista em TAAR1 e 5-HT1A, em pacientes com exacerbação aguda da esquizofrenia.	Ensaio randomizado e controlado com 245 pacientes, divididos 1:1 para SEP-363856 (50 mg ou 75 mg) ou placebo por 4 semanas. Desfecho primário: mudança no escore total do PANSS na semana 4. Desfechos secundários incluíram mudanças nos escores CGI-S e BNSS.	O grupo SEP-363856 apresentou maior redução no escore total do PANSS (-17,2 vs. -9,7 pontos; P=0,001). Reduções nos escores CGI-S e BNSS seguiram a mesma direção. Efeitos adversos incluíram sonolência e sintomas gastrointestinais; houve uma morte cardíaca súbita. Sintomas extrapiramidais e alterações metabólicas foram semelhantes entre os grupos.
Corripio IV, et al. (2020)	Examinar a eficácia da estimulação cerebral profunda (DBS) direcionada ao núcleo accumbens (NAcc) ou córtex cingulado anterior subgenua (subgenua ACC) em esquizofrenia resistente ao tratamento.	Ensaio randomizado com 8 pacientes resistentes à clozapina, alocados para DBS no NAcc ou subgenua ACC. Incluiu fase de estabilização aberta de 6 meses e fase cruzada duplo-cega de 24 semanas. Desfecho primário: melhoria de 25% no escore total do PANSS.	Um paciente não recebeu DBS devido a complicações cirúrgicas. Dos 7 tratados, 2/3 com NAcc e 2/4 com subgenua ACC atingiram os critérios de melhoria (redução de 58%–86% e 37%–68% no PANSS). Os sintomas pioraram na fase cruzada quando a estimulação foi interrompida. Dois pacientes apresentaram efeitos adversos psiquiátricos persistentes (apatia, instabilidade de humor).
Krystall JH, et al. (2022)	Avaliar a segurança e tolerabilidade de doses ascendentes múltiplas de emraclidine, modulador positivo alostérico seletivo do receptor M4, em	Ensaio clínico fase 1b, randomizado, em duas partes: Parte A com cinco coortes de pacientes estáveis recebendo doses ascendentes orais de emraclidine (5-40 mg) ou placebo; Parte B, estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com	49 pacientes na Parte A, 81 na Parte B. Incidência de eventos adversos similar entre grupos (52-56%). Evento adverso mais comum foi cefaleia. Aumentos modestos e transitórios na pressão arterial e frequência cardíaca foram observados, sem relevância clínica na semana 6.

Autor/Ano	Objetivo	Metodologia	Resultados
	pacientes com esquizofrenia.	adultos com esquizofrenia aguda recebendo emraclidine 30 mg uma vez ao dia, 20 mg duas vezes ao dia, ou placebo por 6 semanas.	Dados apoiam investigação adicional do emraclidine como tratamento diário para esquizofrenia com perfil favorável de efeitos colaterais.
Citrome LH, et al. (2022)	Determinar se dexmedetomidina sublingual reduz sintomas de agitação aguda associada à esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo.	Estudo fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com adultos diagnosticados por DSM-5 com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Participantes receberam dexmedetomidina sublingual 180 µg, 120 µg ou placebo em 15 locais nos EUA. Desfecho primário: mudança no escore PEC 2 horas após dose.	380 participantes randomizados; redução significativa no escore PEC em 2 horas para os grupos 180 µg (-10,3) e 120 µg (-8,5) versus placebo (-4,8), ambos $p < 0,001$. Eventos adversos mais comuns: sonolência, boca seca, hipotensão (120 µg) e sonolência, tontura, hipotensão ortostática e hipoestesia oral (180 µg).
Ceraso AP, et al. (2022)	Atualizar evidências sobre eficácia dos antipsicóticos na prevenção de recaídas, remissão, funcionamento social e qualidade de vida em esquizofrenia.	Revisão sistemática de 75 ensaios clínicos randomizados (1959-2017) com 9145 participantes. Análise de desfechos como prevenção de recaída, hospitalização, remissão, qualidade de vida e efeitos adversos.	Antipsicóticos eficazes para prevenção de recaídas (24% vs 61%), redução de hospitalização (7% vs 18%), melhora na qualidade de vida e funcionamento social. Aumentaram remissão de sintomas (53% vs 31%) e sua manutenção por 6 meses. Associados a mais efeitos adversos, como distúrbios do movimento e ganho de peso. Benefícios devem ser balanceados com efeitos colaterais.
Kaul IM, et al. (2023)	Avaliar eficácia e segurança do KarXT (xanomeline-trospium), agonista muscarínico M1/M4, em pacientes com esquizofrenia em psicose aguda.	Ensaio fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, flexível, com 5 semanas, em pacientes hospitalizados com PANSS ≥ 80 e CGI-S ≥ 4 . Tratamento com KarXT ou placebo duas vezes ao dia em 22 locais nos EUA. Desfecho primário: mudança no escore total PANSS na semana 5.	252 participantes randomizados. KarXT reduziu significativamente o escore PANSS (-21,2 vs -11,6; $p < 0,0001$; $d = 0,61$). Todos os desfechos secundários favoreceram KarXT. Eventos adversos comuns: constipação, dispepsia, cefaleia, náusea, vômito, hipertensão, tontura. Eventos extrapiramidais, akatísia, ganho de peso e sonolência foram semelhantes entre grupos. KarXT mostrou eficácia e boa tolerabilidade, representando potencial nova classe de antipsicóticos sem bloqueio do receptor D2.
Javitt DC (2023)	Revisar os avanços no entendimento e tratamento do prejuízo cognitivo na esquizofrenia.	Revisão de literatura sobre avaliação da cognição, papel do receptor NMDAR, biomarcadores (como mismatch negativity) e avanços em tratamentos direcionados à cognição.	Métodos de avaliação cognitiva estão bem estabelecidos; biomarcadores como mismatch negativity são promissores; ainda não há tratamentos aprovados para prejuízo cognitivo, mas alguns candidatos mostram resultados positivos em fases iniciais de pesquisa.

Autor/Ano	Objetivo	Metodologia	Resultados
Kang ZF, et al. (2023)	Avaliar eficácia do tratamento orientado por farmacogenômica multigênica (MPGT) em esquizofrenia.	Ensaio clínico randomizado com 210 homens chineses Han, comparando MPGT versus tratamento usual (TAU) por 12 semanas. Desfecho primário: variação percentual no escore PANSS em 6 semanas.	MPGT resultou em maior redução percentual do PANSS (74,2% vs 64,9%; $p < 0,001$) e maior taxa de resposta (82,3% vs 64,9%; $p = 0,01$) comparado ao TAU. MPGT mostrou-se mais eficaz que o tratamento usual, sugerindo utilidade do teste farmacogenômico para guiar o tratamento da esquizofrenia.
Moncrieff JM, et al. (2023)	Avaliar benefícios e riscos da redução gradual de antipsicóticos versus manutenção em longo prazo.	Ensaio clínico aberto, randomizado, com 253 participantes com psicose recorrente, comparando redução gradual e flexível da dose de antipsicóticos versus manutenção, com acompanhamento de 2 anos.	Não houve diferença significativa em funcionamento social após 2 anos entre os grupos. Redução gradual não melhorou funcionamento social, mas aumentou eventos adversos, principalmente recaídas. Resultados ajudam a informar decisões sobre uso prolongado de antipsicóticos.
Hansen HG, et al. (2023)	Avaliar efeitos de longo prazo (20 anos) da intervenção precoce intensiva (OPUS) versus tratamento usual.	Ensaio clínico randomizado multicêntrico na Dinamarca, com 547 pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia, comparando OPUS (2 anos) com tratamento usual; avaliação após 20 anos.	Não houve diferenças significativas entre OPUS e tratamento usual em funcionamento global, sintomas psicóticos, sintomas negativos, mortalidade, hospitalizações ou contatos ambulatoriais após 20 anos. Cerca de 40% estavam em remissão de sintomas e 18% em recuperação clínica. Necessidade de novas estratégias para manutenção de benefícios a longo prazo.
Maurus IS, et al. (2023)	Avaliar impacto do treinamento aeróbico (AET) como adjuvante no tratamento da esquizofrenia.	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, com 180 pacientes estáveis, comparando 6 meses de AET versus treino de flexibilidade/força/equilíbrio (FSBT); acompanhamento de mais 6 meses.	AET não foi superior ao FSBT em desfecho primário (descontinuação) e maioria dos secundários. Ambos os grupos melhoraram sintomas, funcionamento e cognição. Frequência maior de treino beneficiou memória. Recomenda-se integrar exercício ao tratamento, com personalização para melhores resultados.
Sethi SK, et al. (2024)	Avaliar efeitos da dieta cetogênica em pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar e alterações metabólicas.	Estudo piloto, aberto, de 4 meses, com 23 participantes em dieta cetogênica. Avaliação de saúde metabólica, sintomas psiquiátricos e qualidade de vida.	Melhora significativa nos parâmetros metabólicos e redução de sintomas psiquiátricos em esquizofrenia (redução de 32% no BPRS). Melhor na CGI (31%), satisfação de vida (17%) e qualidade do sono (19%). Destaca potencial da dieta cetogênica como adjuvante em transtornos mentais graves.

Fonte: Paula GBM, et al., 2025.

O **Quadro 2** apresenta uma síntese das intervenções e agentes terapêuticos para o manejo da esquizofrenia e transtornos relacionados, destacando avanços promissores e desafios clínicos. As abordagens variam desde novos agentes farmacológicos até intervenções não farmacológicas, como estimulação cerebral profunda, exercício físico e dieta cetogênica.

Quadro 2 - intervenções, resultados e comentários gerais dos estudos.

Autor (Ano)	Intervenção/Agente	Resultados principais	Comentários adicionais
Correll CU (2020)	Novos agentes farmacológicos	Dados promissores de eficácia em diferentes domínios de sintomas	Indicam potencial para novos tratamentos
Koblan KS, et al. (2020)	SEP-363856 (agonista TAAR1)	Redução significativa dos sintomas psicóticos em comparação com placebo	Bem tolerado, sem aumento de sintomas extrapiramidais
Corripio IV, et al. (2020)	Estimulação cerebral profunda (DBS)	Eficácia em casos resistentes, mas com efeitos adversos psiquiátricos	Uso restrito devido a efeitos colaterais
Krystall JH, et al. (2022)	Emraclidine	Seguro e tolerável, efeitos adversos semelhantes ao placebo	Potencial novo agente com bom perfil de segurança
Citrome LH, et al. (2022)	Dexmedetomidina sublingual	Redução da agitação aguda em esquizofrenia	Útil para manejo rápido de agitação
Ceraso AP, et al. (2022)	Antipsicóticos em manutenção	Prevenção de recaídas e melhora da qualidade de vida	Confirma importância do tratamento contínuo
Kaul IM et al. (2023)	KarXT	Eficaz na redução de sintomas psicóticos com boa tolerabilidade	Novo agente promissor
Javitt DC (2023)	Biomarcadores e tratamentos cognitivos	Promessa inicial no tratamento do prejuízo cognitivo	Necessita mais estudos para confirmação
Kang ZF, et al. (2023)	Tratamento guiado por farmacogenômica	Maior eficácia comparado ao tratamento usual	Personalização do tratamento
Moncrieff JM, et al. (2023)	Redução gradual de antipsicóticos	Não melhorou o funcionamento social	Questiona benefícios da retirada rápida
Hansen HG, et al. (2023)	Intervenção precoce (OPUS)	Sem benefícios a longo prazo	Limitações da intervenção precoce
Maurus IS, et al. (2023)	Exercício físico	Melhorou sintomas, sem superioridade do treinamento aeróbico	Atividade física como coadjuvante
Sethi SK, et al. (2024)	Dieta cetogênica	Melhora da saúde metabólica e sintomas psiquiátricos	Abordagem nutricional complementar

Fonte: Paula GBM, et al., 2025.

Efeitos a Curto Prazo: Os estudos analisados indicam que novos tratamentos, como SEP-363856, emraclidina e dexmedetomidina sublingual, são eficazes na redução de sintomas psicóticos em curto prazo (4 a 6 semanas). Por exemplo, o SEP-363856 reduziu a pontuação total do PANSS em 17,2 pontos em comparação com 9,7 pontos para o placebo em 4 semanas (KOBLAN KS, et al., 2020).

A dexmedetomidina sublingual também demonstrou eficácia na redução da agitação, com uma diminuição de 10,3 pontos na escala PEC (dose de 180 µg) em 2 horas (CITROME LH, et al., 2022). Além disso, a qualidade de vida apresentou melhorias com o uso de antipsicóticos em manutenção, com uma diferença média padronizada (SMD) de -0,32 (CERASO AP, et al., 2022).

O treinamento aeróbico de endurance (AET) também resultou em melhorias nos sintomas gerais e totais em curto prazo, embora não tenha sido superior ao treinamento de flexibilidade (MAURUS IS, et al., 2023). No entanto, efeitos adversos a curto prazo, como sonolência, sintomas gastrointestinais e aumentos transitórios na pressão arterial ou frequência cardíaca, foram relatados (KOBLAN KS, et al., 2020; KRYSTALL JH, et al., 2022; KAUL IM, et al., 2023). A dieta cetogênica, por sua vez, mostrou melhorias metabólicas e psiquiátricas sem efeitos adversos significativos em 4 meses (SETHI SK, et al., 2024).

Efeitos a Longo Prazo: A manutenção com antipsicóticos reduz significativamente as taxas de recaída (24% vs. 61% para placebo em 1 ano) e hospitalizações (7% vs. 18%), além de promover remissão sustentada. A qualidade de vida e o funcionamento social também melhoram, com SMD de -0,43 e -0,32, respectivamente, após 1 ano (CERASO AP, et al., 2022).

Contudo, a redução gradual de antipsicóticos não resultou em melhorias no funcionamento social após 2 anos em comparação com a manutenção, apresentando taxas de recaída semelhantes (MONCRIEFF, JM et al., 2023). O estudo OPUS, que avaliou serviços de intervenção precoce, não demonstrou benefícios sustentados em sintomas ou funcionamento após 20 anos em comparação com o tratamento usual (HANSEN HG, et al., 2023).

Efeitos adversos a longo prazo incluem distúrbios de movimento (RR = 1,52) e ganho de peso (RR = 1,69) com antipsicóticos (CERASO AP, et al., 2022). A estimulação cerebral profunda (DBS) mostrou melhorias significativas em casos resistentes ao tratamento, mas alguns pacientes apresentaram efeitos psiquiátricos persistentes, como sintomas negativos e instabilidade de humor (CORRIPIO IV, et al., 2020).

Adesão do Paciente: A adesão ao tratamento é um desafio, especialmente em intervenções como exercícios, com altas taxas de abandono (59,55% para AET e 57,14% para treinamento de flexibilidade) (MAURUS IS, et al., 2023). A dieta cetogênica requer alta adesão para benefícios metabólicos e psiquiátricos, embora taxas específicas não tenham sido detalhadas (SETHI SK, et al., 2024).

Tratamentos com dosagem flexível, como KarXT, e regimes de dose única diária, como emraclidina, melhoram a tolerabilidade e a adesão (KRYSTALL JH, et al., 2022; KAUL IM, et al., 2023). O tratamento guiado por farmacogenômica multigênica (MPGT) aumentou as taxas de resposta (82,3% vs. 64,9%), sugerindo maior adesão devido à personalização (KANG ZF, et al., 2023). No entanto, efeitos colaterais, como sonolência e problemas gastrointestinais, e a falta de benefícios percebidos a longo prazo, como no estudo OPUS, podem reduzir a adesão (KOBLAN KS, et al., 2020; HANSEN HG, et al., 2023).

DISCUSSÃO

Os estudos analisados refletem um panorama dinâmico e inovador no campo do tratamento da esquizofrenia, com abordagens que vão desde novos agentes farmacológicos até intervenções não medicamentosas e estratégias personalizadas. Um dos pontos centrais é a busca por terapias que superem as limitações dos antipsicóticos tradicionais, que frequentemente se restringem ao controle de sintomas positivos e apresentam efeitos colaterais significativos, como distúrbios motores e ganho de peso. A revisão de Correll CU (2020) destaca o potencial de novos mecanismos de ação, como o antagonismo D3 e o agonismo TAAR1, que prometem abordar sintomas negativos e cognitivos, ainda pouco tratados.

Essa direção é corroborada por ensaios como o de Koblan KS, et al. (2020) e Kaul IM, et al. (2023), que investigaram o SEP-363856 e o KarXT, respectivamente, ambos com ação fora do receptor D2, demonstrando eficácia em sintomas psicóticos com perfis de segurança favoráveis. Esses achados sugerem uma mudança paradigmática, no qual terapias baseadas em receptores muscarínicos ou TAAR1 podem oferecer alternativas mais abrangentes e menos invasivas.

Outra vertente significativa é o foco em casos resistentes ao tratamento, onde opções como a estimulação cerebral profunda (DBS) emergem como possibilidades promissoras, conforme explorado por Corripio IV, et al. (2020). Apesar dos desafios, como complicações cirúrgicas e efeitos adversos psiquiátricos, a DBS representa uma abordagem inovadora para pacientes que não respondem a medicações convencionais, como a clozapina.

Da mesma forma, a dexmedetomidina sublingual, avaliada por Citrome LH, et al. (2022), oferece uma solução prática para a gestão rápida de agitação aguda, preenchendo uma lacuna no manejo de crises agudas em contextos clínicos. Esses avanços indicam que, para subgrupos específicos de pacientes, intervenções direcionadas podem melhorar significativamente os desfechos, embora exijam maior refinamento para minimizar riscos.

A personalização do tratamento também ganhou destaque, com o estudo de Kang ZF, et al. (2023) demonstrando que a farmacogenômica multigênica pode otimizar a escolha de medicamentos, resultando em melhores respostas terapêuticas. Essa abordagem contrasta com o tratamento usual e aponta para um futuro no qual a medicina de precisão pode reduzir tentativas ineficazes e melhorar a adesão dos pacientes.

Além disso, intervenções não farmacológicas, como a dieta cetogênica (SETHI SK, et al., 2024) e o treinamento aeróbico (MAURUS IS, et al., 2023), ampliam o espectro terapêutico ao abordar tanto a saúde metabólica quanto os sintomas psiquiátricos e cognitivos. A dieta cetogênica, em particular, destaca-se por melhorar a qualidade de vida e o sono, sugerindo que mudanças no estilo de vida podem complementar terapias tradicionais.

No entanto, os estudos também revelam desafios persistentes, especialmente em relação aos efeitos a longo prazo. A revisão sistemática de Ceraso AP, et al. (2022) reforça a eficácia dos antipsicóticos em manutenção para prevenir recaídas e melhorar o funcionamento social, mas alerta para a necessidade de equilibrar benefícios com efeitos colaterais crônicos.

Por outro lado, Moncrieff JM, et al. (2023) e Hansen HG, et al. (2023) questionam a sustentabilidade de algumas estratégias, mostrando que a redução gradual de antipsicóticos e intervenções precoces intensivas, como o OPUS, não garantem vantagens duradouras. Esses resultados sublinham a complexidade de manter benefícios terapêuticos ao longo do tempo e a necessidade de abordagens que integrem suporte contínuo e monitoramento.

O prejuízo cognitivo, um dos aspectos mais debilitantes da esquizofrenia, continua sendo um desafio. Javitt DC, (2023) aponta avanços na identificação de biomarcadores, como o mismatch negativity, que podem guiar o desenvolvimento de tratamentos específicos para a cognição.

Embora ainda não haja terapias aprovadas para esse domínio, a pesquisa inicial é promissora e reforça a importância de abordagens integradas que combinem farmacologia, intervenções comportamentais e tecnologias emergentes. Em conjunto, os estudos sugerem que o futuro do tratamento da esquizofrenia dependerá de uma combinação de inovações farmacológicas, personalização e estratégias adjuvantes, com foco em melhorar não apenas os sintomas, mas também a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes.

Percebe-se que, mesmo os estudos sendo mais recentes, um aspecto ainda pouco explorado na discussão dos estudos apresentados é a integração de tecnologias digitais e inteligência artificial (IA) como ferramentas complementares no manejo da esquizofrenia. Embora os ensaios clínicos analisados foquem em intervenções farmacológicas e não farmacológicas, a literatura recente sugere que plataformas digitais, como aplicativos de monitoramento de sintomas e intervenções baseadas em IA, podem melhorar a adesão ao tratamento e a detecção precoce de recaídas.

Por exemplo, algoritmos de aprendizado de máquina poderiam ser aplicados para analisar dados de biomarcadores, como os mencionados por Javitt DC, (2023), ou padrões de comportamento coletados em tempo real, potencializando a personalização do tratamento iniciada pela farmacogenômica (KANG ZF, et al., 2023).

Além disso, a combinação de terapias adjuvantes, como a dieta cetogênica (SETHI SK, et al., 2024) e o exercício físico (MAURUS IS, et al., 2023), com intervenções digitais poderia aumentar o engajamento dos pacientes, especialmente em populações com baixas taxas de adesão. Contudo, desafios éticos, como privacidade de dados e acessibilidade, precisam ser enfrentados para que essas tecnologias sejam amplamente implementadas, sugerindo a necessidade de estudos futuros que integrem essas inovações ao arsenal terapêutico da esquizofrenia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa contribui para o fortalecimento das evidências que indicam a superioridade de estratégias terapêuticas combinadas no tratamento da esquizofrenia, enfatizando a importância da integração entre intervenções farmacológicas e não farmacológicas no controle dos sintomas positivos, negativos, cognitivos e funcionais. A análise dos estudos selecionados proporciona uma visão atualizada das inovações terapêuticas, incluindo fármacos com novos mecanismos de ação, tecnologias como a estimulação cerebral profunda e abordagens adjuvantes voltadas à melhora do bem-estar e da estabilidade clínica. Esses achados reforçam a aplicabilidade de condutas terapêuticas personalizadas e integrativas na prática médica, com foco na otimização da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ARTEMIEVA MB, et al. Clinical features, effectiveness of therapy and quality of life of patients with type 2 diabetes and comorbid schizophrenia. *European Psychiatry*, 2021; 64(1): 478.
2. BRASIL. Dia Nacional da Pessoa com Esquizofrenia: cercada de tabus, doença tem tratamento no SUS. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/maio/dia-nacional-da-pessoa-com-esquizofrenia-cercada-de-tabus-doenca-tem-tratamento-no-sus>.
3. CERASO AP, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs in schizophrenia: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 2022; 48(4): 738-740.
4. CITROME LH, et al. Sublingual dexmedetomidine for the treatment of acute agitation in adults with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2022; 83(6).
5. CORRELL CU. Current treatment options and emerging agents for schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2020; 81(3): 26548.
6. CORRIPIO IV, et al. Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: a pilot randomized cross-over clinical trial. *EBioMedicine*, 2020; 51.
7. HANSEN HG, 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: 20-year follow-up of the OPUS trial. *JAMA Psychiatry*, 2023; 80(4): 371-379.
8. JAVITT DC. Cognitive impairment associated with schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2023; 63: 119-141.
9. JURETIĆ TG, et al. Effects of psychosocial day care programme on quality of life in patients affected with schizophrenia—a prospective study. *Psychiatria Danubina*, 2016; 28(2): 111-117.
10. KANG ZF, et al. Multigenetic pharmacogenomics-guided treatment vs treatment as usual among hospitalized men with schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 2023; 6(10): 2335518.
11. KAUL IM, 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*, 2024; 403(10422): 160-170.
12. KOBLAN KS, et al. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382(16): 1497-1506.
13. KRISTAL JH, et al. Emraclidine, a novel positive allosteric modulator of cholinergic M4 receptors, for the treatment of schizophrenia: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b trial. *The Lancet*, 2022; 400(10369): 2210-2220.
14. LEAL FM e BERTONI RA. Uma revisão do tratamento da esquizofrenia: monoterapia vs associação de antipsicóticos. *Debates em Psiquiatria*, 2023; 13: 1-20.
15. MAURUS IS, et al. Exercise as an add-on treatment in individuals with schizophrenia: results from a large multicenter randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, 2023; 328: 115480.
16. MONCRIEFF JM, 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*, 2023; 10(11): 848-859.
17. NASRALLAH HA. Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality. *Schizophrenia Research*, 2018; 197: 69-70.
18. OMRANIFARD VT, et al. Efecto de la terapia adyuvante con memantina en el control de los síntomas positivos, negativos y depresivos de la esquizofrenia: estudio aleatorizado, doble ciego y controlado. *Actas Españolas de Psiquiatria*, 2017; 45(3).
19. PRATES PF, et al. Realidade virtual nas técnicas da terapia cognitivo-comportamental: transtornos de traumas, ansiedade e depressão. *Estudos e Pesquisas em Psicologia*, 2016; 16(2): 624-643.
20. SETHI SK, et al. Ketogenic diet intervention on metabolic and psychiatric health in bipolar and schizophrenia: a pilot trial. *Psychiatry Research*, 2024; 335: 115866.
21. TAMMINGA CR. Esquizofrenia. MSD Manuals, 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArios-de-sa%C3%BAde-mental/esquizofrenia-e-transtornos-relacionados/esquizofrenia>.
22. WANDERLEY DL, et al. Evidências dos benefícios da terapia cognitivo-comportamental associada ao tratamento farmacológico da esquizofrenia: revisão sistemática. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 2019; 43(3): 666-684.