

FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA
ESPECIALIZAÇÃO MÉDICA EM PSIQUIATRIA

EVELIN BRANDELERO

ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AO TRATAMENTO: relato de caso

JOÃO PESSOA - PB

2024

EVELIN BRANDELERO

ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AO TRATAMENTO: relato de caso

Relato de caso apresentando à Faculdade Nova Esperança como parte dos requisitos exigidos para a conclusão da Especialização Médica em Psiquiatria.

Orientador: Prof. Me. Roberto Mendes dos Santos

JOÃO PESSOA – PB

2024

B82e

Brandelero, Evelin

Esquizofrenia resistente ao tratamento: relato de caso / Evelin Brandelero. – João Pessoa, 2024.

13f.

Orientador: Prof^o. D^o. Roberto Mendes dos Santos.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Psiquiatria) – Faculdade Nova Esperança – FAMENE.

1. Esquizofrenia. 2. Resistência ao Tratamento. 3. Antipsicóticos. 4. Clozapina. 5. Eletroconvulsoterapia. I. Título.

CDU: 616.89

EVELIN BRANDELERO

ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AO TRATAMENTO: relato de caso

Relato de caso apresentado pela aluna Evelin Brandelero, do programa de especialização médica em Psiquiatria, tendo obtido o conceito _____, conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

João Pessoa, _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Roberto Mendes dos Santos – Orientador
(Faculdade de Medicina Nova Esperança)

Prof. Me. Arlindo Félix da Costa Neto – Membro interno
(Faculdade de Medicina Nova Esperança)

Prof^a. Esp. Yokebedh Neri Onias – Membro interno
(Faculdade de Medicina Nova Esperança)

ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AO TRATAMENTO: RELATO DE CASO

TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA: CASE REPORT

ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO: REPORTE DE UN CASO

Evelin Brandelero¹
Roberto Mendes dos Santos²

RESUMO

Introdução: A esquizofrenia é um transtorno psicótico que cursa com alterações no pensamento, sensopercepção, emoções, cognição e comportamento. Com etiologias variadas, os pacientes apresentam variadas manifestações clínicas e respostas ao tratamento. O diagnóstico é clínico e baseado em compêndios nosográficos validados; o tratamento é multidisciplinar. Antipsicóticos são fundamentais para controlar sintomas agudos e prevenir recaídas. Contudo, alguns pacientes, identificados como portadores de esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT), não respondem adequadamente, representando até 30% dos casos. **Objetivo:** apresentar um projeto terapêutico singular de um paciente com apresentação clínica de ERT. **Método:** foi construído um relato de caso clínico, com dados obtidos de entrevistas clínicas e de informações coletadas em prontuários, após expressa concordância do indivíduo, mediante termo de consentimento livre e esclarecido. **Resultado:** descreve-se um paciente masculino de 48 anos com ERT, que, após uso de risperidona e olanzapina, iniciou clozapina, apresentando melhora parcial dos sintomas. A esquizofrenia ERT afeta 0,7 a 1% da população, com até 30% não respondendo a antipsicóticos. A clozapina é o tratamento de escolha, mas requer monitoramento rigoroso devido a riscos como agranulocitose e cardiotoxicidade. Nos casos de super resistência, estratégias incluem associações medicamentosas e eletroconvulsoterapia e estimulação magnética transcraniana, embora evidências robustas ainda sejam necessárias. **Conclusão:** o caso ilustra a complexidade da esquizofrenia ERT e a importância de um diagnóstico preciso e tratamento adequado para melhorar a funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes. A adesão ao tratamento e o monitoramento regular são cruciais para o manejo eficaz dessa condição.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Resistência ao Tratamento, Antipsicóticos, Clozapina, Eletroconvulsoterapia.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a psychotic disorder characterized by alterations in thinking, sensory perception, emotions, cognition, and behavior. With various etiologies, patients exhibit diverse clinical manifestations and responses to treatment. The diagnosis is clinical and based on validated nosographic compendiums, and the treatment is multidisciplinary. Antipsychotics are essential for controlling acute symptoms and preventing relapses; however, some patients, identified as having treatment-resistant schizophrenia (TRS), do not respond adequately, representing up to 30% of cases. **Objective:** To present a unique therapeutic project for a patient

¹ Médica Residente em Psiquiatria, Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

² Professor de Psiquiatria, Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

with a clinical presentation of TRS. **Method:** A clinical case report was constructed with data obtained from clinical interviews and information collected from medical records, after the individual's express consent through a free and informed consent form. **Result:** A 48-year-old male patient with TRS is described, who, after using risperidone and olanzapine, started clozapine, showing partial improvement of symptoms. TRS affects 0.7 to 1% of the population, with up to 30% not responding to antipsychotics. Clozapine is the treatment of choice but requires strict monitoring due to risks such as agranulocytosis and cardiotoxicity. In cases of super resistance, strategies include drug combinations and electroconvulsive therapy (ECT) and transcranial magnetic stimulation, although robust evidence is still needed. **Conclusion:** The case illustrates the complexity of TRS and the importance of an accurate diagnosis and appropriate treatment to improve the functionality and quality of life of patients. Adherence to treatment and regular monitoring are crucial for the effective management of this condition.

Keywords: Schizophrenia, Treatment Resistance, Antipsychotics, Clozapine, Electroconvulsive Therapy.

RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno psicótico que se manifiesta con alteraciones en el pensamiento, sensopercepción, emociones, cognición y comportamiento. Con etiologías variadas, los pacientes presentan diversas manifestaciones clínicas y respuestas al tratamiento. El diagnóstico es clínico y se basa en compendios nosográficos validados, y el tratamiento es multidisciplinario. Los antipsicóticos son fundamentales para controlar los síntomas agudos y prevenir recaídas, sin embargo, algunos pacientes, identificados como portadores de esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT), no responden adecuadamente, representando hasta el 30% de los casos. **Objetivo:** presentar un plan terapéutico singular de un paciente con presentación clínica de ERT. **Método:** se elaboró un informe de caso clínico, con datos obtenidos de entrevistas clínicas y de información recogida en historias clínicas, después de obtener el consentimiento informado del paciente. **Resultado:** se describe un paciente masculino de 48 años con ERT, que, tras el uso de risperidona y olanzapina, comenzó tratamiento con clozapina, mostrando una mejora parcial de los síntomas. La esquizofrenia ERT afecta al 0,7 al 1% de la población, con hasta un 30% de los casos que no responden a antipsicóticos. La clozapina es el tratamiento de elección, pero requiere un control riguroso debido a riesgos como la agranulocitosis y la cardiotoxicidad. En los casos de resistencia extrema, las estrategias incluyen asociaciones farmacológicas, electroconvulsoterapia y estimulación magnética transcraneal, aunque se requieren más pruebas sólidas. **Conclusión:** El caso ilustra la complejidad de la esquizofrenia ERT y la importancia de un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado para mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. La adherencia al tratamiento y el seguimiento regular son cruciales para el manejo eficaz de esta condición.

Palabras clave: Esquizofrenia, Resistencia al Tratamiento, Antipsicóticos, Clozapina, Electroconvulsoterapia.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia está englobada no grupo dos Transtornos Psicóticos, um espectro de transtornos que inclui alterações do pensamento, da sensopercepção, das emoções, da cognição

e do comportamento do paciente, causando prejuízos na interpretação da realidade e deterioração sócio funcional. Essa síndrome se apresenta sob etiologias variadas e abarca pacientes com diferentes apresentações clínicas e respostas ao tratamento e ao curso da doença, gerando manifestações variadas, as quais se apresentam frequentemente, de forma grave, crônica e deletéria (American Psychiatric Association, 2023; Nardi; Silva; Quevedo, 2022; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017).

O diagnóstico da Esquizofrenia é eminentemente clínico e pode ser feito por avaliação dos sintomas e dos sinais da doença por compêndios nosográficos validados, como, por exemplo, os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, em sua 5ª edição revisada (DMS-5-TR). Para esse compêndio, o paciente deve apresentar dois ou mais de um conjunto de sintomas, incluindo delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento desorganizado ou catatonia ou sintomas negativos (embotamento afetivo, volição diminuída, anedonia ou isolamento social), por um período significativo por um mês, nos últimos seis meses. Há a necessidade de pelo menos um dos sintomas serem os delírios, as alucinações ou o discurso desorganizado. É importante destacar a necessidade primária de excluir causas médicas e o uso de medicamentos ou de substâncias psicoativas como motivadoras dos sintomas psicóticos. (American Psychiatric Association, 2023; Nardi; Silva; Quevedo, 2022; Otoch; Branãs; Croci, 2021).

O tratamento da Esquizofrenia deve resguardar um projeto multidisciplinar, no qual se somam o uso de psicofármacos, a psicoterapia, a reabilitação neurocognitiva, terapia educacional, entre outras modalidades. Em relação ao tratamento medicamentoso, este é pautado no uso dos antipsicóticos, em busca do controle dos sintomas psicóticos agudos e na prevenção de recaídas (Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Nardi; Silva; Quevedo, 2022; Otoch; Branãs; Croci, 2021).

Porém, mesmo com o tratamento adequado, com a oferta de antipsicóticos em dose e tempo adequados e consentâneos às necessidades clínicas, alguns pacientes podem não apresentar uma resposta satisfatória, os quais são reconhecidos como portadores de esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT). Essas taxas podem chegar a 10% em pacientes ainda no primeiro episódio psicótico, ou em até 30% dos pacientes ao longo da progressão da doença (American Psychiatric Association, 2023; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Carvalho; Nardi; Quevedo, 2015).

Kane e colaboradores (1988) propuseram critérios para ERT, utilizados até os dias atuais, os quais definiram a ERT como a ausência de resposta clínica a tratamentos prévios e a manutenção de sintomas com significativa gravidade clínica. Um algoritmo para o tratamento

da esquizofrenia e da ERT, assim como a definição de critérios da ERT é proposto pelo *International Psychopharmacology Algorithm Project* (IPAP), com apoio da Organização Mundial de Saúde (OMS) (American Psychiatric Association, 2023; Carvalho; Nardi; Quevedo, 2015).

Os critérios de esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT), propostos pela IPAP, são: 1) Falha ao retornar ao nível pré-mórbido de funcionamento nos últimos cinco anos; 2) Uso de dois antipsicóticos diferentes em monoterapia, por, pelo menos, 4 a 6 semanas, com doses equivalentes ou maiores a 400 mg de clorpromazina ou 5 mg de risperidona; 3) Sintomas moderados a graves em psicopatologia, especialmente sintomas positivos, como desorganização conceitual, comportamento alucinatório e delírios (Barbosa *et al.*, 2024).

Frente a essas assertivas, é apresentado um caso clínico, a seguir, o qual relata um quadro de ERT, em um primeiro episódio psicótico, com cumprimento dos 3 critérios propostos pela IPAP para essa classificação.

MÉTODO

Trata-se de um relato de caso de um paciente com diagnóstico de esquizofrenia resistente ao tratamento após o primeiro episódio psicótico. Para a elaboração do presente estudo, foram realizadas entrevistas com o paciente e seus familiares, revisão detalhada de prontuário médico e consulta à literatura científica sobre esquizofrenia resistente.

As entrevistas buscaram explorar a evolução clínica, a resposta aos tratamentos farmacológicos e psicossociais, além de aspectos relacionados ao suporte familiar e social. A revisão do prontuário permitiu obter informações sobre a história clínica, tratamentos prévios e comorbidades. A revisão de literatura incluiu artigos e livros publicados focando nas estratégias terapêuticas para esquizofrenia resistente.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 48 anos, casado, trabalhador da construção civil, evangélico e pai de 2 filhos, deu início no seu acompanhamento no ambulatório da residência psiquiátrica em 09 de agosto de 2022, após ser encaminhado do Pronto Atendimento em Saúde Mental do município de João Pessoa/PB. Paciente foi acompanhado do filho mais velho e da esposa, que relatam início do quadro há cerca de dez dias, quando o paciente começou a relatar estar ouvindo diversas vozes. Filho e esposa negam histórico de doença psiquiátrica prévia, mas

confirmam que, há alguns meses, tempo que não sabem precisar, o paciente apresentava mudanças de comportamento, mostrando-se desconfiado, inquieto e buscando isolamento social. Negam uso de substâncias psicoativas.

Paciente relata que se sente angustiado, mas são as vozes que estão incomodando. Paciente diz: “*Quando vou dormir, eles dizem que vão invadir a minha casa*”. Ele ainda afirma que são vozes de cinco homens e duas mulheres que se comunicam com ele. O paciente conta ainda que tudo começou após a ingestão de um testículo de boi, fato não confirmado pelos familiares, e que tudo seria culpa de seus vizinhos, os quais acredita estarem o perseguindo.

Na descrição contida na súmula psicopatologia na primeira avaliação, o paciente se apresenta à consulta em boas condições de higiene, por cuidados dos familiares, além de vestes adequadas, mas apresenta cabelos e unhas por cortar. Mostra-se cooperativo e comunicativo, mas irritado quando fala das vozes que querem fazer o mal para ele e sua família. Está lúcido, hipovigil e hipertenzivo. Está também desorientado alopsiquicamente, com presença de alucinações auditivas, além de humor ansioso, afeto congruente, pensamento acelerado, forma preservada e conteúdo delirante persecutório. Apresenta ainda hipercinesia e presença de movimentos estereotipados. Por vezes, olha para a porta do consultório e apresenta olhar desconfiado, além de consciência da morbidade ausente.

Em seu primeiro atendimento ambulatorial, o paciente estava em uso de risperidona 2mg/dia e clonazepam 0,5mg/dia, iniciados há cerca de 15 dias, após o atendimento realizado no pronto-atendimento. Ao longo dos atendimentos, progrediu-se a dose de risperidona até a máxima de 6mg/dia, sendo também necessário o aumento de clonazepam até 2mg/dia, devido a surgimento e piora de insônia. Após uso adequado da medicação, em dose máxima, 6mg/dia, pelo período mínimo de seis semanas, foi iniciada a troca de antipsicótico, por manutenção parcial do quadro inicial, com melhora apenas discreta dos sintomas alucinatorios.

Em 22 de novembro de 2022, então, foi iniciado o uso de Olanzapina, com progressão rápida à dose máxima de 20mg/dia, mantido clonazepam 2mg/dia. Além disso, foi introduzida a Fluoxetina 20mg/dia, devido à piora de angústia e surgimento de ideação suicida. Após uso adequado da medicação, em dose máxima, 20mg/dia, pelo período mínimo de seis semanas, paciente manteve quadro psicótico praticamente inalterado, evoluindo com piora da insônia, da angústia e também da ideação suicida.

Em 31 de março de 2023, foi proposta a introdução da Clozapina. A droga foi progredida lentamente, 25mg a cada dois dias, até a dose alvo inicial de 450mg/dia, acompanhada com hemogramas e consultas semanais. Após atingir a primeira dose alvo, paciente passou a apresentar discreta melhora dos sintomas alucinatorios e dos delírios persecutórios, mas ainda

manteve queixa de insônia e de angústia, sendo necessária progressão de dose de fluoxetina até 60mg/dia e clonazepam até 4mg/dia. Paciente manteve melhora discreta do quadro por cerca de 30 dias. Após esse período, retornou ao atendimento com piora dos sintomas.

Paciente atingiu a dose máxima de clozapina em 07 de novembro de 2023, 900mg/dia, apresentando inicialmente melhora discreta dos sintomas. Após manutenção da dose, a melhora não foi mantida.

Súmula psicopatologia da consulta realizada 6 meses após o primeiro atendimento: Paciente se apresenta à consulta em boas condições de higiene. Mostra-se comunicativo, pouco cooperativo e se irrita com facilidade. Está lúcido, hipovigil e hipertenaz, além de desorientado alopsiquicamente, com presença de alucinações auditivas. Apresenta humor ansioso, afeto congruente, pensamento acelerado, está prolixo e exibe conteúdo delirante persecutório. Há ainda hipercinesia, presença de movimentos estereotipados com o tronco, além de consciência da morbidade ausente.

DISCUSSÃO

1 ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AO TRATAMENTO (ERT)

A esquizofrenia é uma condição crônica, grave e progressiva, que leva ao significativo comprometimento funcional do paciente. Ela afeta cerca de 0,7 a 1% da população no total, e até 30% desses pacientes irão evoluir com má resposta ao tratamento com antipsicóticos, a chamada ERT (Howes *et al.*, 2017; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017).

É importante identificar os quadros compatíveis com ERT. Nos quadros crônicos, o paciente pode apresentar sintomas psicóticos residuais. Já alguns pacientes podem apresentar má adesão ao tratamento medicamentoso. Logo, podem manter recaídas, sintomas psicóticos e desorganização e não irão preencher critérios para resistência ao tratamento (Carvalho; Nardi; Quevedo, 2015; Elkis; Meltzer, 2007; Nardi; Quevedo; Silva, 2015; Shirakawa; Chaves; Mari, 2015).

A adesão deficitária ao tratamento medicamentoso pode ser encontrada em até 50% dos pacientes psiquiátricos e, dentre aqueles com diagnóstico de esquizofrenia, pode chegar até 60%, o que demonstra a importância de avaliar e assegurar que a terapêutica medicamentosa tenha sido administrada na dose e tempo adequados (Carvalho; Nardi; Quevedo, 2015).

Dados da literatura científica firmam a importância da patologia e da sua condução clínica adequada. Porém, ainda estamos diante dos mistérios envoltos na neurobiologia da

doença em questão. Muito ainda se estuda sobre a fisiopatologia da esquizofrenia e quais os mecanismos distintos levariam ao quadro de ERT (Otoch; Brañas; Croci, 2021; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017).

Atualmente, as principais teorias se baseiam em três premissas: 1) patologia cortical e deficiência de neuromodulação; 2) sensibilização neuroquímica, que levaria à disfunção das vias dopaminérgicas; e 3) neurotoxicidade, consequência das primeiras duas fases, que levaria ao comprometimento clínico durante a instalação e progressão da doença. Acredita-se ainda que combinações genéticas possam estar presentes, assim como alterações endócrinas e inflamatórias (Carvalho; Nardi; Quevedo, 2015; Elkis; Meltzer, 2007).

2 CLOZAPINA

A Clozapina é o antipsicótico de escolha para os quadros de ERT. A molécula é um neuroléptico atípico, ou de 2ª geração, e foi introduzida no mercado europeu na década de 60, retirada do mercado após comprovação de óbitos em consequência da agranulocitose, sendo novamente reintroduzida, nos Estados Unidos, em 1989. A Clozapina permanece até os dias atuais como padrão-ouro para o tratamento dos quadros de ERT, devido à comprovação de sua maior eficácia e baixo índice de efeitos extrapiramidais (Barbosa *et al.*, 2024; Nardi; Silva; Quevedo, 2022; Otoch; Brañas; Croci, 2021).

Contudo, sua administração não é isenta de riscos, o que demanda o seu manejo adequado e cuidadoso. A introdução deve ser feita gradualmente, com dose inicial de 25mg/dia, progressão de 25mg a cada dois dias, sendo a dose inicial alvo de 300 a 450mg/dia. Recomenda-se a administração fracionada em duas doses diárias, devido à meia vida em torno de 16 horas, com fracionamento de maior dose no período noturno, pelo potencial sedativo. Grande parte dos pacientes responde a doses de 300 a 600mg/dia, podendo chegar à dose máxima de 900mg/dia (Carvalho; Nardi; Quevedo, 2015; Shirakawa; Chaves; Mari, 2015).

A agranulocitose é o efeito colateral mais indesejado. É definida com uma contagem de leucócitos totais inferior a 500/mm³, com uma incidência acumulada, em um ano, de cerca de 0,8% (Carvalho; Nardi; Quevedo, 2015). A monitorização hematológica desses pacientes é mandatória, com hemograma basal, hemogramas semanais nas primeiras 18 semanas e hemogramas mensais posteriormente, enquanto se mantiver o uso da medicação. Ressalta-se que 70% dos casos ocorrem nas primeiras 18 semanas da introdução da medicação e 95% dentro dos primeiros 6 meses de tratamento. Quando identificada a leucopenia, a retirada do medicamento deve ser gradual, para evitar o efeito rebote colinérgico e uma síndrome psicótica

rebote. No entanto, caso seja identificada a iminência de leucopenia, a retirada deve ser abrupta (Galletly *et al.*, 2016; Nardi; Silva; Quevedo, 2022; Otoch; Brañas; Croci, 2021; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017).

O risco de cardiotoxicidade também está presente e pode ser identificado pela presença de leucopenia, eosinofilia e febre, podendo levar à miocardiopatia dilatada, miocardite ou evoluir para choque cardiogênico. A maior incidência ocorre nos primeiros dois meses, abrangendo cerca de 85% dos casos, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 50% (Carvalho; Nardi; Quevedo, 2015; Galletly *et al.*, 2016; Shirakawa; Chaves; Mari, 2015).

Outros efeitos colaterais que devem ser monitorizados incluem a redução do limiar convulsivo, ganho de peso e possíveis alterações metabólicas, sialorreia, sonolência e constipação (Carvalho; Nardi; Quevedo, 2015; Shirakawa; Chaves; Mari, 2015).

3 ESQUIZOFRENIA SUPER RESISTENTE E AS POSSIBILIDADES DE TRATAMENTO

A resposta clínica significativa à Clozapina é bastante heterogênea: cerca de 30% dos pacientes poderão levar até seis semanas para apresentar resposta, 20% até três meses e de 10 a 20% podem demorar até seis meses (Carvalho; Nardi; Quevedo, 2015). De 30 a 60% dos pacientes irão responder a Clozapina de forma satisfatória. Quando não há resposta, o paciente é considerado super-resistente (Barnes *et al.*, 2019; Howes *et al.*, 2017; Shirakawa; Chaves; Mari, 2015).

Ainda hoje não existe um algoritmo específico para avaliação desses pacientes e estratégias para o seu tratamento apresentam baixa evidência científica. Dentre a associação com outros antipsicóticos, deve-se dar preferência àquelas com mecanismo de ação complementares à clozapina. Sulpirida e amisulprida, potentes bloqueadores de receptores dopaminérgicos D2, parecem ser os antipsicóticos mais usados nessa associação (Barnes *et al.*, 2019; Galletly *et al.*, 2016; Howes *et al.*, 2017). Dados inconsistentes são encontrados para o uso de risperidona, apesar de ser a medicação mais estudada dentro dessas possíveis associações (Taylor; Smith, 2009). A associação com Aripiprazol parece trazer benefícios para sintomas negativos e melhora do perfil metabólico do paciente, mas ainda carece de maiores evidências par sintomas positivos (Galletly *et al.*, 2016; Porcelli; Balzarro; Serretti, 2012). A Lamotrigina mostrou eficácia na redução de sintomas positivo e negativos, quando associada à Clozapina (Tiihonen; Wahlbeck; Kiviniemi, 2009).

Antidepressivos podem ser associados, mas apresentam efeitos sutis e restritos a sintomas negativos. Porém, a Mirtazapina foi associada à melhora de sintomas cognitivos em pelo menos dois ensaios clínicos (Cho *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2010; Stenberg *et al.*, 2010).

A associação com Eletroconvulsoterapia (ECT) parece ser uma opção útil, apesar de ainda necessitar de estudos mais robustos (Galletly *et al.*, 2016; Howes *et al.*, 2017; Pompili *et al.*, 2013). Diretriz e algoritmos, como o IPAP, recomendam o uso da ECT como potencializador terapêutico para aqueles pacientes não respondedores à Clozapina, mesmo com poucos estudos evidenciando sua eficácia (Lehman *et al.*, 2004; Miller *et al.*, 2003; Tang; Ungvari, 2003).

As evidências mais atuais orientam o uso da ECT após o esgotamento das terapias farmacológicas disponíveis. Porém, alguns estudos sugerem o uso combinado na ECT com a clozapina, já no início da introdução medicamentosa, devido à heterogeneidade da resposta clínica à Clozapina (Barnes *et al.*, 2019; Galletly *et al.*, 2016; Howes *et al.*, 2017).

A associação com Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) apresenta resultados encorajadores, mas ainda necessita de melhor investigação (Kane *et al.*, 1988). Rosa *et al.* (2007) testaram pela primeira vez em um estudo controlado, EMT naqueles pacientes considerados não respondedores à Clozapina. Os autores não encontraram diferenças significativas, em comparação ao grupo placebo, mas a administração da EMT se mostrou segura para este grupo.

CONCLUSÃO

O caso descrito trata de um paciente com esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT), que apresentou uma resposta limitada aos antipsicóticos, mesmo após o uso adequado de dois medicamentos antes da clozapina. O paciente continua a manifestar sintomas positivos, como alucinações auditivas e delírios persecutórios. A adesão ao tratamento, um desafio em até 60% dos casos de esquizofrenia, foi confirmada por meio de relatos do paciente e familiares, com monitoramento regular de hemogramas e consultas semanais. Ele faz uso da dose máxima de clozapina (900mg/dia) há 4 meses, sem apresentar efeitos colaterais graves. O acompanhamento contínuo é crucial, visando melhorar sua funcionalidade e qualidade de vida, dado o impacto significativo da doença e o estigma social associado.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

BARBOSA, Y. A. *et al.* Manejo da esquizofrenia resistente ao tratamento: revisão sistemática de estratégias farmacológicas e psicossociais. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 8, p. 1385-1391, 10 ago. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p1385-1391>. Acesso em: 25 out. 2024.

BARNES, T. R. *et al.* Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 1, p. 3-78, 12 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881119889296>. Acesso em: 25 out. 2024.

CARVALHO, A. F.; NARDI, A. E.; QUEVEDO, J. **Transtornos psiquiátricos resistentes ao tratamento: diagnóstico e manejo**. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

CHO, S. J. *et al.* Mirtazapine augmentation enhances cognitive and reduces negative symptoms in schizophrenia patients treated with risperidone: a randomized controlled trial. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 35, n. 1, p. 208-211, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.11.006>

ELKIS, H.; MELTZER, H. Y. Esquizofrenia Refratária. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 29, 2007.

GALLETLY, C. *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 50, n. 5, p. 410-472, 22 abr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>. Acesso em: 25 out. 2024.

HOWES, O. D. *et al.* Treatment-Resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. **American Journal of Psychiatry**, v. 174, n. 3, p. 216-229, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>. Acesso em: 25 out. 2024.

KANE, J. *et al.* Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. **Arch Gen Psychiatry**, v. 45, n. 9, p. 789-796, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>.

LEHMAN, A. F. *et al.* American Psychiatry Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. **Am J Psychiatry**. v. 161, n. 2 Suppl, p. 1-56, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15000267/>. Acesso em: 19 set. 2024.

MILLER, A. L. *et al.* The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. **J Clin Psychiatry**. v. 65, n. 4, p. 500-8, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v65n0408>

NARDI, A. E.; DA SILVA, A. G.; QUEVEDO, J. **Tratado de psiquiatria da Associação Brasileira de Psiquiatria**. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2022.

NARDI, A. E.; QUEVEDO, J.; DA SILVA, A. G. **Esquizofrenia: teoria e clínica**. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

OTOCH, L. N.; BRAÑAS, M. J. A. A.; CROCI, M. S. **Clínica psiquiátrica: guia prático**. FMUSP. 2ª ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2021.

POMPILI, M. *et al.* Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. **Schizophrenia research**, v. 146, n. 1-3, p. 1-9, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.005>

PORCELLI, S.; BALZARRO, B.; SERRETTI, A. Clozapine resistance: Augmentation strategies. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 22, p. 165-182, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.005>

ROSA, M. *et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. **J Clin Psychiatry**. v. 68, n. 10, p. 1528-1532, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n1009>

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. **Compêndio de Psiquiatria: Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. 11ª ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 2017.

SHIRAKAWA, I.; CHAVES, A. C.; MARI, J. **O desafio da esquizofrenia**. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

SINGH, S. P. *et al.* Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. **Br J Psychiatry**, v. 197, n. 3, p. 174-179, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.067710>

STENBERG, J. H. *et al.* Effects of add-on mirtazapine on neurocognition in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 13, n. 4, p. 433-441, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1017/s1461145709990897>

TANG, W. K.; UNGVARI, G. S. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. v. 27, n. 3, p. 373-379, 2003. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0278-5846\(02\)00354-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0278-5846(02)00354-8)

TAYLOR, D. M.; SMITH, L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. **Acta Psychiatr Scand**, v. 119, n. 6, p. 419-425, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01367.x>

THARYAN, P.; ADAMS, C. E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**. n. 2, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000076.pub2>

TIIHONEN, J.; WAHLBECK, K.; KIVINIEMI, V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Schizophr Res**, v. 109, n. 1-3, p. 10-14, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.01.002>