

ESQUIZOFRENIA E REFRATARIEDADE

Autor

Alexandre de Araújo Pereira

APRESENTAÇÃO

O termo **refratário**, presente na literatura, genericamente refere-se àqueles pacientes corretamente diagnosticados como esquizofrênicos e que, apesar de terem recebido tratamento farmacológico e psicossocial, obtiveram resultados pouco satisfatórios, marcados por intenso prejuízo das relações interpessoais.

A clínica nos ensina que o tratamento de pacientes esquizofrênicos, especialmente aqueles que não respondem satisfatoriamente à medicação convencional disponível, é árduo e, muitas vezes, exige a utilização criativa dos diversos dispositivos terapêuticos existentes.

REFRATARIEDADE: FATORES ASSOCIADOS

- Refratariedade: falsa x verdadeira (aderência ao tratamento)
- *“...até o presente momento, não é possível dizer se pacientes responsivos e não responsivos à medicação se caracterizam por entidades diferentes do ponto de vista etiológico”. BROWN (1989)*
- Ainda não existem critérios biológicos de refratariedade bem estabelecidos.
- Há um esforço na tentativa de se identificarem fatores precoces de refratariedade.

REFRATARIEDADE: DEFINIÇÃO DE CRITÉRIOS

- Fatores que dificultam a definição de refratariedade ao tratamento segundo PEUSKEUS (1998) :

1 - Os pacientes não se encaixam facilmente em duas categorias distintas, de um lado os que respondem, e de outro os que não respondem ao tratamento. Há graus de resposta variados.

2 - Os pacientes que respondem bem e aqueles que respondem mal ao tratamento não se caracterizam em grupos homogêneos isolados, ao contrário, apresentam grande diversidade, quando consideramos a sintomatologia, história clínica, resposta ao tratamento, comorbidades e, provavelmente também a etiologia. Ou seja, reproduzem o modelo clássico da doença.

3 - A introdução de novos fármacos também gera novos grupos de refratariedade, por exemplo, de refratários à Clozapina.

4 - Supõe-se que pacientes refratários sejam aqueles que não respondem bem a um tratamento adequado. É preciso então definir o que caracteriza um tratamento adequado, levando-se em conta os diversos recursos terapêuticos disponíveis.

Tabela 2: Critérios de Refratariedade em Esquizofrenia

| Autor / Tipo de critério | Características Gerais |
|---|---|
| Kane - 1988 Farmacológico (Critério de Pesquisa) | Ausência de melhora significativa dos sintomas de pacientes esquizofrênicos que preenchem os critérios para esquizofrenia segundo o DSM- III-R, após pelo menos três períodos de tratamento nos últimos cinco anos com pelo menos duas classes de neurolépticos em doses equivalentes ou maiores que 1000 mg/dia de Clorpromazina. |
| Kane - 1989 Farmacológico (Critério Clínico) | Ausência de melhora significativa dos sintomas após ensaios clínicos com duas ou três classes de neurolépticos por pelo menos um mês cada, com doses correspondentes a 500 mg/dia de Clorpromazina. |
| May - 1988 Multidimensional | Definição de seis níveis de resposta ao tratamento, sendo que os dois últimos correspondem à refratariedade: <u>Nível 5:</u> pacientes que fizeram uso de neurolépticos em doses convencionais por no mínimo seis meses, além de terem sido incluídos em programas de suporte psicossocial sem melhora que possibilitasse sua inclusão em programas de reabilitação (ausência de remissão clínica ou social). <u>Nível 6:</u> atende às especificações acima e inclui a necessidade de tratamento intensivo hospitalar por seis meses e constatação de nível plasmático adequado do neuroléptico |
| Brenner - 1990 Multidimensional (*) Critério semelhante a Kane - 1988 | Define sete níveis de resposta ao tratamento: Permanência de sintomas positivos e/ou negativos com perda substancial das funções sociais (auto-cuidado, relações interpessoais e atividade ocupacional), há pelo menos dois anos, apesar da instituição de tratamento psicofarmacológico (*) e de condutas psicossociais por um período razoável de tempo. Os níveis seis e sete correspondem à refratariedade ao tratamento. O grau de resistência ao tratamento é avaliado a partir de um índice extraído de três escalas de avaliação: Brief Psychiatry Rating Scale - BPRS, Clinical Global Impression - CGI, Living Skills Survey -LSS |
| Meltzer - 1997 Multidimensional | Considera aspectos como: alterações psicopatológicas, saúde física, índice de mortalidade, distúrbios do movimento secundários à medicação, necessidade de hospitalização, desempenho social e qualidade de vida |

FONTE - Adaptada de Jalenques, 1996

EVOLUÇÃO CLÍNICA DA ESQUIZOFRENIA

- CHRONOS - CRÔNICO - TEMPO

- Em medicina o termo crônico refere-se a uma doença de longa duração ou de frequente recorrência

- Autores Clássicos:

“ De alguma forma, permanece uma delimitação elementar do impulso, uma diminuição da vitalidade e da integração, astenia e tendência à insuficiência funcional, falta de finalidade, redução do auto-domínio emocional e intencional, intolerância a cargas impostas e uma diminuição de estabelecer relações interpessoais “ (OLMEDO, 1996)

- Pesquisas atuais:

“A maioria dos estudos refuta o conceito Krapeliniano de considerar a esquizofrenia como um processo de deterioração contínuo. O Curso é variável e depende de inúmeros fatores, indo desde evoluções para quadros graves até a remissão completa.” (SKIRAKAWA, 1992)

Tabela 5: Fatores de bom e mau prognóstico em esquizofrenia

| BOM PROGNÓSTICO | MAU PROGNÓSTICO |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • início agudo 1 • confusão 1 • história familiar de depressão 1 • personalidade não esquizoide 1 • depressão 1 • fatores precipitantes 1 • preocupação com a morte 1 • bom ajustamento pré-mórbido ocupacional 2 • tratamento precoce 3 • bom ambiente familiar 3 • pouco tempo de episódio psicótico 3 • ajustamento psicossocial adequado 3 • sexo feminino 4 • pacientes moradores de países em desenvolvimento 3 • tipo paranóide 7 | <ul style="list-style-type: none"> • cronicidade da doença 5 • início insidioso 5 • mau ajustamento social e ocupacional 5 • isolamento 3 • ser solteiro, viúvo ou separado 3 • ajustamento psicossocial pobre 3 • ambiente familiar desfavorável 3 • longo tempo de episódio psicótico anterior à avaliação inicial 3 • anormalidades anatômicas dos ventrículos cerebrais 6 • pacientes moradores de países desenvolvidos 3 • tipo hebefrênico e simples 7 |

1. Vaillant (1964)
 2. Shephens + Astrup + magnum (1967)
 3. Sartorius (1975)
 4. Seeman (1982)
 5. Strauss + Carpenter (1977)
 6. Crow (1983)
 7. Mayer Gross (1972) + M. Bleuler (1967) + H. Ey (1967)
- FONTE - Adaptada de Shirakawa, 1992

A INFLUÊNCIA DOS DISPOSITIVOS TERAPÊUTICOS SOBRE O CURSO DA ESQUIZOFRENIA

- A importância da **psicoterapia** sobre o curso da esquizofrenia segundo FIGUEIROA (1983):

“A psicoterapia, embora não cure a esquizofrenia e não modifique diretamente a sua evolução, promove condições de lidar com ela, de controlá-la ou, pelo menos, de melhor conviver com ela. Ao mudar a vida do esquizofrênico, de modo indireto, estará modificando o curso da doença naquela pessoa específica.”

- **As intervenções familiares - Emoções Expressas**
- **Novos dispositivos de tratamento - CAPS**
- **Estratégias de Reabilitação Psicossocial: Oficinas, Serviços Residenciais Terapêuticos, Acompanhante terapêutico, Trabalho protegido**

• Do ponto de vista da **farmacoterapia**, há um certo consenso nos seguintes pontos:

1 - Os **neurolépticos** são claramente superiores ao placebo na redução dos sintomas na fase aguda da doença e a taxa de recaída é menor quando em uso da medicação.

2 - A taxa de recaída em um ano é alta entre pacientes tratados e não tratados: 70% de pacientes em uso de placebo e 30% em uso de neurolépticos.

3 - Há pacientes que mesmo com a interrupção da medicação por vários meses, permanecem estabilizados.

4 - A medicação contínua pode causar alterações motoras irreversíveis, ex: **DISCINESIA TARDIA**.

5 - Há uma necessidade de se estabelecerem alguns critérios que justifiquem a manutenção do neuroléptico à longo prazo, já que não é claro o benefício de seu uso continuado para todos os pacientes, embora a maioria pareça se beneficiar deste procedimento: gravidade do caso e resposta prévia à medicação.

6 - A tendência atual preconiza o uso contínuo do neuroléptico na dose em que houve melhor resposta terapêutica

NEUROCIÊNCIAS E ESQUIZOFRENIA

- A psiquiatria contemporânea tem procurado marcadores biológicos para caracterizar as doenças mentais, com o objetivo de melhor validar os diagnósticos até aqui propostos, bem como, contribuir para com a definição mais clara de diretrizes ligadas à resposta ao tratamento e ao prognóstico.
- A tentativa de correlacionar sintomas psiquiátricos com lesões cerebrais - **método de lesão** - tem se mostrado como o principal paradigma de inquisição científica para o desenvolvimento de formulações teóricas relativas às relações do cérebro com o comportamento (TRANEL, 1996).
- Os achados neuropsicológicos, oriundos dos estudos basais e ou ativados de neuroimagem, apontam para um certo número de relações ordenadas entre os sistemas neurais e psicológicos, embora ainda não se observe muita especificidade entre eles.

NEUROCIÊNCIAS E ESQUIZOFRENIA

- Achados neuro-anatômico funcionais na Esquizofrenia:

1 - Alargamento dos ventrículos cerebrais (VBR).

Estudos demonstraram ausência de correlação entre estes achados e o uso de neurolépticos ou ECT, e algumas características clínicas parecem estar associadas aos achados tomográficos: déficits neuropsicológicos, má resposta ao tratamento neuroléptico e curso crônico (GATTAZ et al, citado por LOUZÃ NETO et al, 1997). Há uma considerável sobreposição de resultados, o que sugere que a magnitude das anormalidades seja discreta.

2 - Redução volumétrica de tecido cerebral em pacientes esquizofrênicos nas seguintes áreas: região pré-frontal, parietal, gânglios basais, tálamo e, principalmente, no lobo temporal - complexo amígdala-hipocampal - (WEINBERGER, 1995).

3 - Desorganização da citoarquitetura cortical, perda de neurônios e de substância branca e, ausência de proliferação glial. (ROBERTS, citado por LOUZÃ NETO et al, 1997). Indicam defeitos ocorridos durante a migração neuronal durante o segundo trimestre de gestação. Anomalias na formação das camadas corticais sugerem que alterações ligadas ao processo de **neurodesenvolvimento**, e não de **processos degenerativos** estariam subjacentes à fisiopatologia da doença. Supõe-se que agressões intra-útero, como a exposição pre-natal às vírose, complicações obstétricas e privação nutricional, além de fatores genéticos, poderiam contribuir para com este desenvolvimento precoce anômalo do córtex. (SAMAIA et al, 1998).

4 - Hipofrontalidade?

- **Conclusões:**

- É mais provável que a esquizofrenia se caracterize por alterações no balanço dos circuitos cerebrais e que aumentos e diminuições do fluxo cerebral, em diferentes áreas, estão intimamente relacionados à fisiopatologia da doença.
- Segundo CHUA et al (1995), qualquer alteração cerebral relativa à patologia da esquizofrenia é sutil e não pode ser resumida a achados que apontem para alterações focais cerebrais.
- Como ressalta LOUZÃ NETO et al (1993) *“as evidências psicopatológicas, evolutivas e genéticas fazem supor que a esquizofrenia não seja uma doença única”*. A heterogeneidade clínica da doença, juntamente com a diversidade de achados neuro-anatômicos-funcionais, provavelmente refletem heterogeneidade em níveis hierárquicos mais básicos: fisiopatológicos e provavelmente etiológicos.

PROPOSTA DE REVISÃO DO TRATAMENTO DE PACIENTES REFRATÁRIOS AOS NEUROLÉPTICOS TÍPICOS

- Estratégias iniciais:

- 1 - Checar a aderência ao tratamento farmacológico.
- 2 - Reavaliar o diagnóstico (pesquisar doenças clínicas ou neurológicas).
- 3 - Rever a história prévia de resposta aos tratamentos já instituídos (farmacológicos e não farmacológicos).
- 4 - Avaliar a presença de estressores psicossociais (no trabalho, na escola, no meio familiar e social).

- Estratégias biológicas:

- 1 - Investigar alterações cerebrais: solicitar EEG e TC. Se os achados forem inconclusivos e houver disponibilidade de recursos, solicitar RM e SPECT.
- 2 - Tentar abolir o uso de substâncias, drogas ou álcool, quando houver.
- 3 - Aumentar a dosagem do neuroléptico se houver tolerância por parte do paciente.
- 4 - Reduzir a dosagem do neuroléptico se houver suspeita de intoxicação medicamentosa.
- 5 - Mudar a formulação do neuroléptico para a forma de depósito.
- 6 - Suspender a medicação anticolinérgica ou substâncias alcalinas (Ex.: leite) durante as tomadas da medicação VO.

7 - Prescrever um neuroléptico de classe ainda não utilizada. Pelo menos duas classes diferentes de neurolépticos, por pelo menos 6 semanas, devem ser testados, em doses que variam de 10 à 20 mg de Haloperidol ou equivalente, se houver tolerância por parte do paciente, antes de se constatar a refratariedade aos neurolépticos típicos.

8 - Se não tiver havido melhora significativa do paciente após terem sido adotadas as medidas acima, ou houver intolerância aos efeitos colaterais dos neurolépticos já empregados, considerar:

1ª opção: Risperidona.

2ª opção: Clozapina.

3ª opção: Outros neurolépticos: Olanzapina, Amisulpride, Quetiapina, Ziprasidona, Aripiprazol).

9 - Na impossibilidade de acesso ou intolerância aos neurolépticos atípicos, ou baixa resposta com os atípicos - utilizar terapias adjuntivas aos neurolépticos:

Tabela 13. Correlação entre sintomas e indicação de terapias biológicas adjuntivas para pacientes esquizofrênicos pouco responsivos aos neurolépticos típicos.

| PROCEDIMENTO | SINTOMAS ALVO |
|--------------------|--|
| Lítio | <ul style="list-style-type: none"> • Melhora geral dos sintomas psicóticos, mesmo sem alteração do humor (PRACTICE, 1997) • Inquietação psicomotora, excitabilidade, irritabilidade (PANTELIS et al, 1996). • Hipomania, depressão (MELTZER, 1992). |
| Benzodiazepínicos | <ul style="list-style-type: none"> • Ansiedade, sintomas negativos severos (MELTZER, 1992) • Agitação psicomotora (PRACTICE, 1997) • Ansiedade, tensão, hostilidade, excitabilidade (PANTELIS et al, 1996). |
| Carbamazepina | <ul style="list-style-type: none"> • Alterações do EEG, agressividade, violência, impulsividade (PANTELIS et al, 1996). • História pregressa de convulsões (PRACTICE, 1997) • Alterações de lobo temporal (HUCKLE et al, 1993) |
| Valproato de Sódio | <ul style="list-style-type: none"> • Sintomas positivos severos, EEG alterado (MELTZER, 1992) |
| Anti - depressivos | <ul style="list-style-type: none"> • Depressão (PRACTICE, 1997) |
| Propranolol | <ul style="list-style-type: none"> • Agressividade (KANE, 1997) |
| ECT | <ul style="list-style-type: none"> • Catatonia, quadros de refratariedade após uso sistemático dos recursos farmacológicos (PRACTICE, 1997). • Sintomas positivos muito severos (MELTZER, 1992) • Alterações do humor (PANTELIS et al, 1996) |

Tabela 14. Descrição dos neurolépticos atípicos considerando o mecanismo básico de ação e eficácia sobre sintomas positivos e negativos em pacientes esquizofrênicos se comparados aos neurolépticos típicos (NT).

| Mecanismos de ação | Neuroléptico atípico | Sintomas positivos | Sintomas negativos |
|--|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| I. Antagonista seletivo D2 | Amisulpride | semelhante aos NT em altas doses | superior aos NT em baixas doses? |
| II. Antagonista 5HT _{2A} > D2 com taxa de ocupação 5HT _{2A} ≅ D2 | Risperidona | semelhante NT | superior NT? |
| | Sertindole * | semelhante NT | superior NT? |
| | Ziprazidone * | semelhante NT | Semelhante NT |
| III. Antagonistas 5HT _{2A} > D2 com taxa de ocupação 5HT _{2A} > D2 | Clozapina 0 | superior NT | superior NT |
| | Olanzapina 0 | semelhante NT | superior NT? |
| | Zotepine * 0 | semelhante NT | superior NT? |
| | Quetiapine * | semelhante NT | semelhante NT |

* Não disponíveis no Brasil

0 Também antagonistas de receptores D1

FONTE - Adaptado de Waddington et al, 1997

IDENTIFICAÇÃO DE FATORES PRECOSES RELACIONADOS À BAIXA RESPOSTA AOS NEUROLÉPTICOS.

- Segundo LIEBERMAN et al (1998), de 30 à 60 % dos pacientes esquizofrênicos não respondem ou respondem apenas parcialmente ao tratamento com neurolépticos típicos. De 10 à 15 % se mostram refratários já no primeiro episódio, enquanto que os restantes se tornam resistentes ao longo do tempo.
- Formas de Refratariedade:
 - Refratariedade Primária
 - Refratariedade Tardia
- Possíveis variáveis preditivas ou fatores de vulnerabilidade à refratariedade:
 - 1- Longo período prodrômico
 - 2- Predomínio de sintomas negativos
 - 3- Desencadeamento do quadro em idade jovem
 - 4- Sexo masculino
 - 5- Aumento de tamanho dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo cerebrais
 - 6- Aumento basal dos hormônios de crescimento
 - 7- Severidade dos sintomas positivos e negativos (MELTZER, 1998)
 - 8- Presença de sintomas extra piramidais no início do tratamento (LIEBERMAN, 1998)

- Alguns autores (MELTZER 1997; WADDINGTON et al (1997; LIEBERMAN et al 1998), têm demonstrado que quanto mais longo o período em que o paciente permanece sintomático, sem que ele seja abordado farmacologicamente, pior tem sido a qualidade da remissão dos sintomas, e maior a tendência de recaídas.

Além disto, quanto mais longo for o período sem tratamento, mais severos são os sintomas negativos e os déficits cognitivos. Estas observações são compatíveis com a idéia de que a demora na introdução da medicação, e talvez, a baixa resposta ao tratamento farmacológico caracterizam os sintomas psicóticos como elementos ativos do processo mórbido da esquizofrenia, e de que o curso da doença pode ser alterado com a introdução de fármacos mais eficazes na redução destes sintomas.

- Recomendações:

- 1 - Precoce identificação dos pacientes psicóticos e pronta intervenção farmacológica

- 2- Máximo esforço em se prevenirem recaídas, especialmente na diminuição da não aderência ao tratamento a partir da diminuição dos efeitos colaterais dos neurolepticos

- 3 - Uso da menor dose eficaz, especialmente em se tratando de neurolepticos típicos

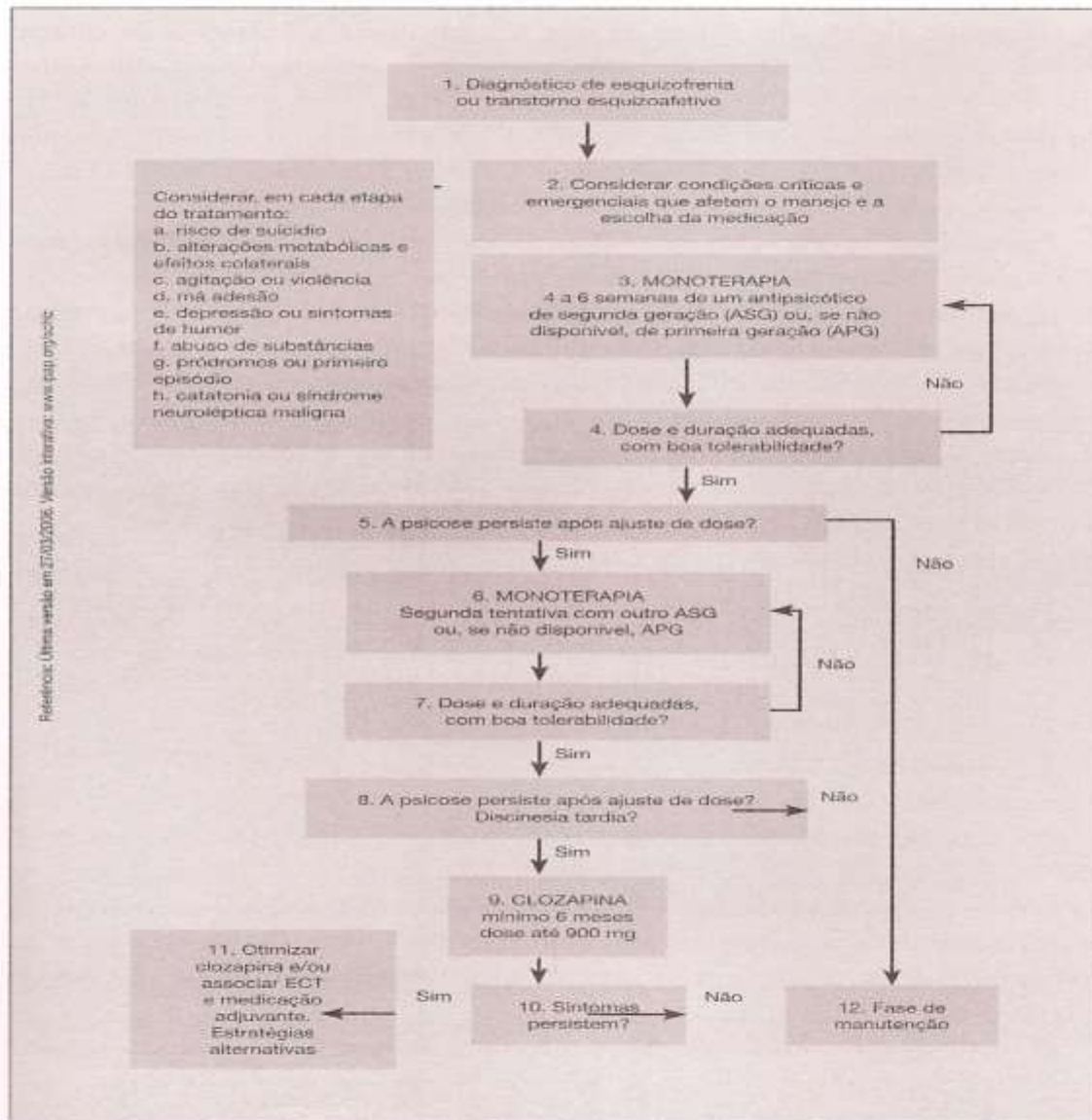


Figura 1 – Algoritmo IPAP para tratamento da esquizofrenia refratária