



ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA COM O USO DO ANTIPSICÓTICO ATÍPICO CLOZAPINA E SEUS EFEITOS: REVISÃO DA LITERATURA.

**REFRACTORY SCHIZOPHRENIA WITH USE OF ATYPICAL
ANTIPSYCHOTIC CLOZAPINE AND ITS EFFECTS: LITERATURE REVIEW.**

**GABRIEL FELIPE BARBOSA SILVA;
LETÍCIA MOREIRA PENIDO**

RESUMO INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença neurológica que foi descoberta no século XX. Uma das doenças mais comuns dos transtornos psiquiátricos graves e degenerativos, pode causar danos à vida do paciente, bem como às pessoas de seu convívio. **Objetivo:** Analisar o tratamento farmacológico da esquizofrenia refratária com ênfase no uso do medicamento Clozapina. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, para a qual se utilizou dissertações e artigos científicos pesquisados nas bases de dados, MEDLINE, Scielo, PubMed, Cochrane e Google Acadêmico por meio dos descritores: “Clozapina and esquizofrenia refratária”, “Clozapina and efeitos adversos and esquizofrenia refratária”, “Clozapina and tratamento adequado”, “farmacoterapia and Clozapina”, “Refratariedade” “Esquizofrenia and Clozapina”. Os critérios de inclusão foram textos em idioma português, inglês e espanhol completos e adequados ao tema proposto. **Resultados:** Foram encontrados vinte artigos e, destes, seis foram excluídos de acordo com os critérios utilizados. Portanto, foram analisados quatorze artigos que viabilizam os pontos desejados para o presente estudo, visando ao uso do medicamento Clozapina para ER (Esquizofrenia Refratária), seus efeitos adversos e quando é prescrito pelo profissional responsável. **Conclusão:** O uso contínuo desse medicamento em estudo, mesmo apresentando efeitos adversos, tem demonstrado vários benefícios para o paciente portador da ER. **Palavras-chave:** Esquizofrenia Refratária; Farmacoterapia; Clozapina.

INTRODUÇÃO

A ciência avançou bastante no estudo da mente humana e seu funcionamento, especialmente nas últimas décadas, mas ainda é incipiente o conhecimento sobre seus mecanismos. Sobretudo em relação aos transtornos psiquiátricos, ainda há muito para ser compreendido. A esquizofrenia está entre as doenças psiquiátricas mais graves e impõe maiores desafios aos pacientes e à medicina. Considerada crônico-degenerativa, a esquizofrenia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como erros cognitivos no pensamento, percepção, emoções, linguagem, autoconsciência e comportamento, uma vez que é bastante comum os acometidos terem alucinações e delírios (RÊGO DA SILVA et al., 2016).

Relatos de possíveis transtornos psiquiátricos são conhecidos desde a

antiguidade. Na Grécia antiga, médicos já descreviam os delírios de grandeza, a paranóia e a deterioração das funções cognitivas e da personalidade, características do que possivelmente tratava-se de transtornos que conhecemos hoje como esquizofrenia. Durante os séculos seguintes, os transtornos psiquiátricos e seus sintomas não foram compreendidos na perspectiva da ciência médica. Somente no século XIX, a esquizofrenia foi entendida como transtorno e considerada relevante para que fosse elaborado tratamento. No início do século XX, Eugen Bleuler, psiquiatra suíço, propôs substituir o termo demência precoce pela palavra esquizofrenia. A ideia central de Bleuler era descrever que nem sempre os pacientes se deterioravam cognitivamente. O psiquiatra ressaltou a necessidade de um diagnóstico dos sintomas básicos que a síndrome poderia causar, criando assim os “A” de Bleuler (BARBOSA DA SILVA, 2006).

A esquizofrenia, dentre as doenças psiquiátricas, é uma das mais prevalentes, sendo que cerca 1% da população mundial é acometida por esse transtorno (OMS, 2020). Os primeiros sintomas aparecem mais frequentemente no final da adolescência ou em jovens adultos com idades entre 20 e 30 anos, com tendência maior entre homens. Segundo informações da OMS, 24 milhões de pessoas são afetadas mundialmente (OMS, 2022). No Brasil, ela afeta cerca de 1,6 milhão de pessoas que, além da patologia, convivem também com o preconceito. Em muitas vezes, a falta de informação causa a piorado quadro, pois dentre os sintomas comuns está o desafio de se socializar, o que gera sentimento de negação e pode até levar a crises longas e severas (OMS, 2021).

A esquizofrenia pode ser classificada considerando características como seu desenvolvimento, resposta ao tratamento, prognóstico e substrato patogênico. Atualmente a classificação mais comum considera dois subtipos, I e II ou positivo/negativo, que podem refletir processos distintos em etiologia e prognóstico. Na síndrome positiva (tipo I), os principais sintomas são alucinações e delírios, enquanto na síndrome negativa (tipo II), apresenta-se o embotamento afetivo e a pobreza do discurso como principais características (BARBOSA DA SILVA, 2006).

Nas últimas décadas, vários tratamentos têm sido apresentados, em especial os farmacológicos. Os antipsicóticos integram a primeira linha de tratamento para a esquizofrenia, no entanto podem trazer sérios efeitos colaterais como desordens metabólicas, cardiopatias e ganho de peso. Esses efeitos adversos levam ao

abandono do tratamento por parte dos pacientes (CAMPOLIM et al, 2014). Assim, o entendimento desse transtorno e os efeitos dos medicamentos sobre os pacientes são desafios inerentes da psiquiatria e da farmacologia moderna.

A esquizofrenia pode apresentar, dentre os subtipos, casos mais graves em que há uma resistência maior em relação aos tratamentos farmacológicos. Apesar de não haver consenso sobre essa definição, entende-se globalmente que esses casos são configurados como esquizofrenia refratária. Essa classificação considera a caracterização de que não há melhora dos principais sintomas após tratamentos, compreendidos entre quatro e seis semanas, que adotaram pelo menos dois antipsicóticos de classes diferentes (sendo pelo menos um atípico). A estimativa é que cerca de 30% dos pacientes sejam acometidos por essa forma resistente. Nesses casos, o tratamento indicado é com o uso do antipsicóticos atípicos (DE FREITAS et al., 2016).

Antipsicóticos atípicos surgiram a partir da introdução da clozapina. São a segunda geração de fármacos e produzem efeitos mais significativos em relação àqueles de primeira geração, com menos efeitos colaterais. A clozapina é o principal integrante dessa classe de fármacos e é considerada o padrão ouro no tratamento da esquizofrenia (DE FREITAS et al., 2016). Diante do exposto, o presente texto tem por objetivo apresentar uma discussão sobre a importância do uso do fármaco clozapina no tratamento da esquizofrenia refratária. Tal discussão parte de revisão bibliográfica da literatura e demais textos de relevância (ANDRADE, 2015).

Nenhum medicamento é eficiente de modo universal e não há evidências que indiquem uma superioridade incontestável de um agente único como tratamento para qualquer tipo de transtorno psiquiátrico maior (J. SADOCK et al, 2017 p.911). A única exceção, a clozapina, foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) como tratamento para casos de esquizofrenia refratária. Decisões sobre seleção e uso de fármacos são tomadas de acordo com cada caso, dependendo do julgamento do médico. Outros fatores relativos à seleção de fármacos são suas características e a natureza da doença dos pacientes e cada um desses componentes afeta a probabilidade de se obter um resultado bem-sucedido (DE CASTRO, 2009).

A clozapina é um antagonista de serotonina, que também exibe forte afinidade para receptores dopaminérgicos. No entanto, a clozapina mostra um antagonismo fraco apenas no receptor de dopamina D2, que é um receptor que modula a atividade dos neurolépticos, por isso é utilizada em pacientes que resistem aos outros

medicamentos, apresentando um tratamento efetivo.

O objetivo e tema proposto neste trabalho é documentar a potência do medicamento clozapina no tratamento da Esquizofrenia Refratária, com os pontos principais do uso deste fármaco nesta síndrome, que antes do seu descobrimento ainda não tinha controle.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura com intuito de analisar o tratamento farmacológico da esquizofrenia refratária. Buscou-se estudos disponíveis nas bases de dados Scielo, PubMed, GoogleAcadêmico, Análise de Literatura Médica (MEDLINE), com os seguintes descritores: “Clozapina and esquizofrenia refratária”, “Clozapina and efeitos adversos and esquizofrenia refratária”, “Clozapina and tratamento adequado”, “farmacoterapia and Clozapina”, “Refratariedade” “Esquizofrenia and Clozapina”. Foram inclusos no presente estudo artigos referentes ao assunto proposto, dentro dos últimos 20 anos, no idioma português, inglês e espanhol. Avaliou-se o critério de qualidade da revista em que o artigo foi publicado e da qualidade dele perante a plataforma Sucupira a qual utilizamos de revistas qualis até B1. Excluía-se do processo de seleção artigos de embasamento duvidoso, incompletos e com acesso somente mediante a algum pagamento.

A Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico relevante e que demanda inúmeros cuidados ao paciente. Atualmente, de acordo com a Classificação Internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10), nomeiam-se subtipos de esquizofrenia que são: Paranoide, Hebefrênica, Catatônica, Indiferenciada, Pós-esquizofrênica, Residual, Simples, Outras Esquizofrenias, Não Especificadas. Dentre as características da esquizofrenia estão as mudanças repentinas de humor e a longa duração das crises, fatores que dificultam o diagnóstico. Portanto ela é considerada uma doença debilitante para o paciente, visto que gera um grande prejuízo tanto para a pessoa com essa condição e quanto para as pessoas com quem ela convive. (OLIVEIRA et al, 2012).

Pouco se sabe ainda sobre a causa concreta da esquizofrenia. Alguns estudos mostram que um trauma de infância, estresse, perda de algum ente querido, disfunção

social e familiar pode desencadear a doença, que normalmente aparece no final da adolescência para o início da vida adulta. (REV. ATEN. SAÚDE. 2016). Existe a contribuição genética em algumas formas de esquizofrenia e uma alta proporção da variação na suscetibilidade ao transtorno se deve a efeitos genéticos cumulativos. Assim, esquizofrenia e transtornos a ela relacionados, como transtorno da personalidade esquizotípica, ocorrem com uma frequência maior entre os parentes biológicos de pacientes com esquizofrenia. A probabilidade de uma pessoa ter esquizofrenia está correlacionada com a proximidade da relação com um parente afetado como parente de primeiro ou segundo grau. (REIS DE OLIVEIRA et al, 2014).

Algumas evidências indicam que a idade do pai tem uma correlação com o desenvolvimento de esquizofrenia. Em estudos desse transtorno com pacientes sem história da doença na linhagem materna ou paterna, foi verificado que aqueles nascidos de pais com mais de 60 anos de idade eram vulneráveis a desenvolver o transtorno. Presumivelmente, a espermatogênese em homens mais velhos está sujeita a maior dano epigenético do que em homens jovens. Os modos de transmissão genética na esquizofrenia são desconhecidos, mas diversos genes parecem dar uma contribuição para a vulnerabilidade à doença (SADOCK et al., 2017).

Durante as últimas décadas, estudos levaram em conta hipóteses sobre o desenvolvimento cerebral relacionado à esquizofrenia. Várias evidências relacionam que eventos ocorridos de modo precoce ainda na gestação, ou logo após o nascimento, interferem nos futuros sintomas da doença. A falta de nutrientes essenciais na gestação, principalmente de oxigênio, iodo, glicose e ferro, causa danos severos no desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e, com isso, aumenta a probabilidade de patologias se estabelecerem. Algumas patologias que podem aumentar o risco de desenvolvimento da esquizofrenia são, a diabetes, DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), anemia e o nascimento de prematuros extremos (AKIL & WEINBERGER, 2000).

A esquizofrenia é caracterizada por uma série de sintomas e sinais que normalmente aparecem pela primeira vez, na forma de surto psicótico. Esse surto é caracterizado pelas alucinações, delírios e a desorganização dos pensamentos. Durante as crises agudas, ocorrem os períodos de remissão, a dificuldade de expressão das emoções, isolamento social e o enorme sentimento de tristeza. As

principais causas de óbito na esquizofrenia é o autoextermínio, acidentes e outras patologias que são associadas pela síndrome, já que o próprio paciente se acomete a várias situações (CAMPOLIM et al, 2014).

O tratamento da esquizofrenia deve ser feito de forma adequada e o tratamento medicamentoso é fundamental para o controle da doença (SOUZA et. al, 2013). O medicamento clozapina é utilizado em pacientes que são resistentes aos psicotrópicos convencionais, que não correspondem ao resultado esperado. Clozapina está na classe dos antipsicóticos atípicos, sendo um fármaco neuroléptico (OLIVEIRA, 2000).

Sintomas da esquizofrenia: positivos e negativos

A síndrome que compõe a esquizofrenia consiste em uma mistura de sintomas, que são comumente divididos em duas categorias principais: positivos e negativos. Os sintomas positivos, como os delírios e as alucinações, refletem o desenvolvimento da psicose, podem ser dramáticos e exibem a perda do contato com a realidade; já os negativos refletem a perda de funções e sentimentos normais, como o interesse pelas coisas e a capacidade de sentir prazer. Os sintomas positivos costumam envolver interpretação incorreta das percepções, sejam auditivas, visuais, olfatórias e gustativas. Os sintomas negativos, embotamento afetivo, retraimento emocional, passividade e retraimento social apático, dificuldade no pensamento abstrato, pensamento estereotipado e falta de espontaneidade, são comumente considerados como uma redução das funções normais e estão associados a longos períodos de hospitalização e interação social deficiente. Provavelmente, os pacientes terão perturbações na sua capacidade de interagir com outras pessoas quando seus sintomas positivos estão fora de controle. No entanto, o grau dos sintomas negativos determinará, em grande parte, se eles podem viver independentemente, manter relações sociais estáveis ou voltar ao emprego, podendo ser indicado tratamento psicológico (REIS DE OLIVEIRA et al, 2014).

Esquizofrenia Refratária

Na medida em que a esquizofrenia é, por definição, uma enfermidade crônica na qual 80-90% dos pacientes exibem disfunção social ou ocupacional em comparação

ao que se esperaria deles a partir de seu nível funcional pré-mórbido ou familiar, é difícil estabelecer a linha divisória entre a esquizofrenia responsiva e a refratária ao tratamento. A cronicidade pode ter como exemplo a diabetes ou a hipertensão que, apesar da gravidade, respondem bem ao tratamento feito com os devidos medicamentos, alcançando estabilidade com o uso contínuo dos agentes hipoglicemiantes ou anti-hipertensivos. Já os pacientes esquizofrênicos refratários sofrem uma resistência com o tratamento, tendo uma dificuldade em atingir a estabilidade esperada pelo uso dos medicamentos (ELKIS et al, 2007).

O tratamento da esquizofrenia é realizado, principalmente, por medicamentos denominados antipsicóticos. Entre eles está a Clozapina, que é o fármaco de escolha para os casos considerados refratários, ou seja, os casos que não respondem ao tratamento inicial, mantendo-se com sinais de desestabilização psíquica, notadamente delírios, alucinações e comportamento desorganizado. A Clozapina é considerada o padrão-ouro no tratamento da esquizofrenia refratária, por reduzir os sintomas agudos e o risco de suicídio. (DE FREITAS et al., 2016).

Segundo protocolo definido pelo Ministério da Saúde (2013), os pacientes refratários são aqueles que não respondem ao uso de pelo menos dois antipsicóticos diferentes, cada caso com doses e com tempo adequados (entre quatro e seis semanas) e apresentam redução menor do que 30% do seu estado inicial. (LONDERO et al, 2018).

A esquizofrenia demonstra vários sinais, desde a infância até seu primeiro surto ou situação inicial da doença. Na infância e na adolescência, um paciente relativamente saudável costuma ter vários amigos, diálogo solto e ser de fácil convivência. Pelo contrário, os pacientes esquizofrênicos refratários, já preferem atividades mais solitárias como ver televisão, ouvir música ou jogar jogos de computador, se excluem de atividades sociais ou relações afetivas. Nessa fase o doente pode desenvolver um interesse em ideias abstratas, por filosofia, por religião ou até desenvolver sintomatologia obsessiva. (QUEIRÓS et al., 2019)

Tratamentos Disponíveis

Os primeiros antipsicóticos surgiram na década de 50, dando início a uma classe de medicamentos: os antipsicóticos típicos ou convencionais, também denominados de antipsicóticos de primeira geração. Esses medicamentos são

caracterizados pelo bloqueio dos receptores de dopamina D2 e pelo perfil de efeitos colaterais que pode incluir sintomas extrapiramidais, hiperprolactinemia e discinesia tardia (STAHL SM, 2002.). Compõem a classe dos antipsicóticos típicos comercializados no Brasil para o tratamento de esquizofrenia: a Clorpromazina, o Haloperidol, a Levomepromazina, Flufenazina, Perfenazina, o Penfluridol, a Pipotiazina, o Zuclopentixol, a Pimozida, a Tioridazina e a Trifluoperazina. Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração podem ser distinguidos dos convencionais devido ao baixo índice de efeitos colaterais e maior eficácia. Por outro lado, essas drogas são mais propensas a causar o ganho de peso, por exemplo. Sendo um dos efeitos adversos mais comuns com o uso da clozapina é o ganho de peso, que pode alcançar, em média, 6 kg ou 9% do peso corpóreo em 16 semanas. (OLIVEIRA, 2000).

O mecanismo de ação dessa classe de medicamentos varia entre um fármaco e outro, mas, de uma maneira geral, pode ser definido através do antagonismo da serotonina e da dopamina. Compõem a classe dos antipsicóticos atípicos comercializados no Brasil: a Clozapina, a Risperidona, a Olanzapina, a Quetiapina, a Ziprazidona, a Amilssuprida, o Aripiprazol e a Paliperidona. Hoje se entende que os diferentes antipsicóticos variam pouco em relação à eficácia, com a exceção da Clozapina que apresenta um desempenho superior para pacientes com esquizofrenia refratária. Por outro lado, esses fármacos variam bastante em termos de perfil de efeitos colaterais (SILVEIRA, 2014).

O antipsicótico atípico foi testado clinicamente na década de 60, na Europa. A importância do medicamento voltou a ser devidamente apreciado a partir de 1988, quando se demonstrou, em um ensaio duplo-cego com duração de seis semanas em pacientes hospitalizados resistentes, a eficácia de 30% ou mais em pacientes esquizofrênicos que não respondiam a pelo menos três tentativas com outros antipsicóticos. Os primeiros pacientes apresentaram baixa contagem de leucócitos granulados (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) foram identificados na Finlândia, enquanto estavam sendo tratados com a Clozapina. Esse fármaco é um derivado dibenzodiazepínico e seus efeitos terapêuticos são provavelmente mediados pelas atividades dopaminérgica e serotoninérgica. Quimicamente, é representado como: 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)5Hdibenzo[b,e][1,4]. Dessa forma, a Clozapina mostrou-se útil no alívio dos sintomas positivos e negativos, mostrando-se bem

tolerada na administração em pacientes que não toleravam os outros antipsicóticos. É comercializada com a sua principal indicação para o tratamento de esquizofrenia refratária (R. OLICE, 2000).

Clozapina: Histórico do fármaco

A Clozapina é um antipsicótico atípico de segunda geração com um perfil farmacológico complexo e tem demonstrado eficácia superior na melhora sintomática de pacientes com esquizofrenia refratária a tratamento com outros antipsicóticos (ESSALI et al., 2009). Descoberta em 1958, foi o primeiro antipsicótico atípico, efetivo no tratamento de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. No entanto, seu desenvolvimento e comercialização foram interrompidos em 1975, devido à informação de que pacientes desenvolveram agranulocitose na Finlândia, enquanto estavam sendo tratados com Clozapina (PONS et al, 2012).

Em estudo realizado na Finlândia (TIIHONEN et al, 2009) mostra que a Clozapina está associada às menores taxas de suicídio na esquizofrenia do que qualquer outro antipsicótico, típico ou atípico, além de apresentar a menor taxa de “mortalidade por todas as causas”, quando comparada a todos os outros antipsicóticos. Os autores até mesmo sugerem que a restrição ao uso da Clozapina pode ter causado um número significativo de mortes prematuras no mundo todo em pacientes com esquizofrenia que foram expostos a outros antipsicóticos (TIIHONEN et al., 2009). Evidências como essas têm provocado a discussão quanto ao uso precoce da Clozapina, inclusive em pacientes em primeiro episódio (KERWIN, 2007).

Dessa forma, a Clozapina mostrou-se útil no alívio dos sintomas positivos e negativos, provando que era bem tolerada na administração em pacientes que não toleravam os outros antipsicóticos e, assim, voltando a ser comercializada sendo a sua principal indicação o tratamento de esquizofrenia refratária (KANE et al, 1988).

O desenvolvimento da Clozapina foi um grande avanço para o tratamento da esquizofrenia refratária. A Clozapina, foi a primeira substância antipsicótica que cuidou dos sintomas da esquizofrenia com efetividade e com riscos baixos de induzir efeitos colaterais motores extrapiramidais. (BECHELLI PC et al, 1992) Suas vantagens terapêuticas sobre os neurolépticos típicos são caracterizadas por um

largo espectro de ação antipsicótica, rápido início de ação e poucas reações extrapiramidais. Os pacientes com esquizofrenia resistentes a outros neurolépticos apresentaram melhora nos sintomas positivos e negativos (ELKIS H et al, 2001).

Benefícios e malefícios do uso da clozapina

O tratamento do paciente esquizofrênico tem-se modificado nos últimos tempos, podendo-se citar: (a) desinstitucionalização; (b) melhora de tratamento na comunidade; (c) busca de otimização e racionalização de custos e recursos em saúde; (d) desenvolvimento de rotinas e padronização de recursos diagnósticos multiaxiais e de procedimentos; (e) montagem de programas de reabilitação, educação da família e do paciente sobre a doença e as formas de manejá-la (WEIDEN et al., 1995). Considerando o número de internações por paciente antes do uso da clozapina (6,8) e depois (0,07), nesta amostra, vê-se claramente o benefício desse fármaco em ajudar a manter o paciente na comunidade. Dessa forma, a clozapina tornou-se o tratamento alternativo melhor estabelecido para pacientes refratários (JALENQUES et al., 1992).

Apesar da eficácia, o uso de clozapina pode ser associado com efeitos adversos significantes que incluem alterações hematológicas, como: agranulocitose, neutropenia, leucocitose e efeitos cardíacos (CHOW et al., 2014), sendo descrito que o fármaco pode causar miocardite (KILIAN et al., 1999; RAEDLER, 2010). O aumento do número de complicações cardíacas mais graves (miocardites, pericardites e cardiomiopatias) descritas na literatura preocupa pelo risco de adversas reações cardíacas agudas em pacientes tratados com clozapina (MARKOVIC et al., 2011).

O envolvimento miocárdico pode ser causado por granulomatose, doenças sistêmicas ou processos autoimunes que têm seus mecanismos frequentemente desconhecidos, porém, todas essas etiologias são menos comuns do que a miocardite induzida por vírus ou cardiomiopatia pós-inflamatória (SCHULTHEISS et al., 2011). A clozapina está associada à plaquetopenia e agranulocitose (ATMACA et al., 2013; COHEN AND MONDEN 2013); também síndrome metabólica e hiperlipidemia (ATMACA et al., 2013; CHOW et al., 2014; RAJA & RAJA, 2014) e convulsões (RAJA & RAJA, 2014). Pacientes que usam clozapina devem realizar hemograma com contagem de plaquetas semanalmente durante as primeiras 18 semanas de

tratamento e mensalmente logo após. (BRASIL, 2013).

A dose inicial recomendada da Clozapina é de 12,5-25mg/dia e aumenta lentamente até que doses de 300-450mg/dia sejam alcançadas, geralmente em duas ou três semanas, em duas tomadas (meia-vida de 12h a 16h). Entretanto, pode-se necessitar de até 900mg/dia dependendo de cada caso clínico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente estudo, podemos compreender como a Clozapina apresenta alta efetividade no tratamento de uma síndrome altamente resistente à farmacoterapia com antipsicóticos, como a Esquizofrenia Refratária.

Como retratado ao longo de todo o estudo, observamos a triste realidade que os pacientes com esta doença enfrentam. Preconceito, falta de alento e de informações a respeito de seu distúrbio são apenas alguns dos diversos obstáculos enfrentados diariamente.

A Esquizofrenia Refratária, sendo uma doença com prevalência de aproximadamente 1% na população adulta do Brasil, necessita ser mais propagada e discutida. Para que desta forma, a realidade dos pacientes seja menos caótica e atribulada. Da mesma forma, a Clozapina como padrão ouro para tratamento deste distúrbio. Pois, como bem demonstrado, com dosagem e administração correta o controle das crises e sintomas ocorrem de maneira efetiva. Além disso, com o correto acompanhamento do profissional médico e apoio familiar, foi-se comprovado que tais pacientes podem ter uma qualidade de vida superior e não serem submetidos à farmacoterapias ineficientes e iatrogênicas.

Portanto, o objetivo final do presente estudo, foi demonstrar que a Esquizofrenia Refratária é uma doença que infelizmente ainda não possui cura, mas pode ser controlada através de vários fatores já descritos, dentre eles uma farmacoterapia ideal e efetiva.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, RAFAELA FERREIRA. ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, RIO DE JANEIRO, ano 2015, v. 19, n. 7, 16 jun. 2015.

BARBA LONDERO, MARINA DALLA. Avaliação dos desfechos clínicos e desempenho cognitivo em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso de clozapina. **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**, Porto Alegre, 2018.

BARBOSA DA SILVA, REGINA CLÁUDIA. ESQUIZOFRENIA. **REVISTA DENEUROPSICOLOGIA E NEUROCIÊNCIAS**, SÃO PAULO, v. 17, n. 4, p. 263-285, 13 jun. 2006.

BARBOSA DA SILVA, REGINA CLÁUDIA. ESQUIZOFRENIA: REVISAO. Tratamento Psicoterápico: Esquizofrenia refratária. **Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo**, SÃO PAULO, 2010.

BATISTA DE FREITAS, Pedro Henrique *et al.* SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS. **Revista de enfermagem do centro oeste mineiro**, v. 6, 1 nov. 2016.

CHOW, V. Disfunção ventricular esquerda assintomática com tratamento de longo prazo com clozapina para esquizofrenia: um estudo de corte transversal multicêntrico. **PUBMED**, [S. l.], 26 fev. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25332789/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

DE FREITAS, PEDRO HENRIQUE BATISTA *et al.* ESQUIZOFRENIA: QUALIDADE DE VIDA E FATORES ASSOCIADOS. **ÁCTA PAULISTA DE ENFERMAGEM**, SAO PAULO, v. 29, n. 1, p. 60-68, 2016.

DURÃO, Ana Maria *et al.* Cotidiano de portadores de esquizofrenia após uso de clozapina e acompanhamento grupal. **Rev Esc Enferm USP**, SAO PAULO, v. 41, n. 2, p. 251-257, 14 mar. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/4BnDXwGww7sKrxJLbPsB7yQ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 29 jun. 2022.

Journal of Psychiatry[online]. 2007, v. 29, suppl 2 [Acessado 9 abril 2022], pp. S41-S47. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/i/2007.v29suppl2/>>

ELKIS, Hélio *et al.* Esquizofrenia refratária. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, SAO PAULO, v. 2, n. 29, p. 7-41, 6 fev. 2007.

QUEIRÓS, Tiago Pinto *et al.* Esquizofrenia: o que os médicos não psiquiatras precisam saber. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**, PORTUGAL, v. 32, p. 70-77, 2019.

GERALDI, ALICE *et al.* ABORDAGENS PARA ESQUIZOFRENIA. **Dia Nacional da Pessoa com Esquizofrenia**, online, 24 Maio 2021. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/noticia/12396>. Acesso em: 29 jun. 2022.

IQBAL, MM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management.. **Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists**, v. 15, n. 1, p. 33-48, 2003.

KANE, J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. **Archives of general psychiatry**, [S. l.], v. 45, n. 9, p. 789-796, 1988.

KERWIN, R. How should clozapine be initiated in schizophrenia?: Some arguments for and against earlier use of clozapine. **CNS drugs**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 267-278, 2007.

KILIAN, JG *et al.* Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. **Lancet**, London, England, v. 354, p. 1841-1845, 1999.

M, STAL *et al.* PSICOFARMACOLOGIA: PSICOSE E ESQUIZOFRENIA. **BASES NEUROCIÊNCIAS E APLICAÇÕES PRÁTICAS**, Rio de Janeiro, v. 4, cap 4, p. 130-830, 2014.

MENDES, MC; LIMA, LF; BRITTO, MH; SILVA, NC Perfil do leucograma em pacientes com esquizofrenia refratária ao uso de clozapina. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 9, n. 3, pág. e55932352, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i3.2352. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/2352>. Acesso em: 9 abr. 2022.

MUNDIAL DA SAÚDE, ORGANIZAÇÃO. Dia Nacional da Pessoa com Esquizofrenia: doença, que tem tratamento, ainda é cercada de tabus. *In*: MUNDIAL DA SAÚDE, ORGANIZAÇÃO. **Dia Nacional da Pessoa com Esquizofrenia**: doença, que tem tratamento, ainda é cercada de tabus. SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: OMS, 24 maio 2021. Disponível em:

OLIVEIRA, IRISMAR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico: Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. **Esquizofrenia refratária**: Esquizofrenia refratária, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2000

PONS A, UNDURRAGA J, BERNANRDO M. Clozapine and agranulocytosis in Spain: Do we have a safer population? **A 5-year hematologic follow-up**. 2012. Revista de Psiquiatria y salud mental (Barc.) 5(1): 37-42.

R OLIVEIRA, IRISMAR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico farmacologia e uso clínico. **Departamento de Neuropsiquiatria: Departamento de Neuropsiquiatria**, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, REVISTA BRASILEIRA DE PSQUIATRIA, 2000

RAEDLER TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. 2010. Current Opinion in Psychiatry.23(6):574-81. **Revista ciência cultura**, SÃO PAULO, v. 66, ed. 2, JUN 2014.

SADOCK, BENJAMIM J *et al.* COMPÊDIO DE PSQUIATRIA: TRATAMENTO PSICOFARMACOLOGICO. 11°. ed. **PORTO ALEGRE: ARTMED**, 2017. v. 11, cap. 29, p. 926-1460. 2016.

SILVA, NAIGUEL. Perfil do leucograma em pacientes com esquizofrenia refratária ao uso de clozapina: Perfil do leucograma em pacientes com esquizofrenia refratária ao uso de clozapina. **Esquizofrenia; hemograma**, PESQUISA, SOCIEDADE, ano 2020, v. 9, ed. N°3, 2020.

SILVEIRA, ANA STELLA DE AZEVEDO. Padrões de prescrição de antipsicóticos para pacientes com esquizofrenia refratária nos centros de atenção psicossocial de São Paulo: um estudo sociodemográfico e clínicas. Esquizofrenia refratária: esquizofrenia refratária, **revista de enfermagem do centro oeste mineiro**, 2016.

V. Cardeillac|**Revista de Psiquiatria del Uruguay**|Volumen 80 N° 1 Setiembre 2016|p. 35

Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. Schizophr Bull 1995; 21:419-29. Jalenques I, Coudert AJ. A new therapeutic approach to drug-resistant schizophrenia: clozapine. Long-term prospective study in 16 patients. **Acta Psychiatr Belg** 1992; 92:323-38.