
Uma revisão sistemática do tratamento da esquizofrenia: monoterapia vs associação de antipsicóticos

*A systematic review of the treatment of schizophrenia:
monotherapy vs antipsychotics combination*

*Una revisión sistemática del tratamiento de la esquizofrenia:
monoterapia versus combinación de antipsicóticos*

Rafaela Albuquerque Bertoni  - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Fellipe Miranda Leal - [ORCID](#) - [Lattes](#)

RESUMO:

Introdução: O tratamento farmacológico da esquizofrenia com a associação de antipsicóticos é uma prática bastante comum, ainda que não haja evidências científicas consolidadas que a fundamentem, tampouco haja orientação nesse sentido, nas diretrizes de tratamento clínico.

Objetivo: Avaliar os benefícios e os riscos do uso da associação de antipsicóticos em comparação ao uso de antipsicótico em monoterapia para o tratamento de esquizofrenia. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão na literatura em busca de estudos científicos que comparassem o uso de antipsicóticos em monoterapia com a associação de antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. **Resultados:** Na maioria dos estudos não houve diferenças no controle de sintomas entre os grupos. No entanto, observou-se menor frequência de reagudizações de sintomas e redução das hospitalizações nos pacientes em tratamento com antipsicótico em monoterapia. Além disso, houve menos efeitos adversos em pacientes com essa opção terapêutica. A adesão foi menor com a troca do tratamento com associação de antipsicóticos para antipsicótico em monoterapia. Porém a mudança foi bem tolerada, sendo que, em quase todos os pacientes, foram observados resultados favoráveis. **Conclusões:** O tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo com antipsicótico em monoterapia apresenta um controle de sintomas semelhante ao tratamento com associação de antipsicóticos. Entretanto, em monoterapia é menor a ocorrência de efeitos colaterais, reagudizações

e hospitalizações. Portanto, esta revisão reforça que, na prática clínica, o tratamento farmacológico da esquizofrenia, assim como do transtorno esquizoafetivo, deve priorizar uso de antipsicóticos em monoterapia.

Palavras-chave: esquizofrenia, polimedicação, prognóstico.

ABSTRACT:

Introduction: The pharmacological treatment of schizophrenia with the association of antipsychotics is a very common practice, although there is no consolidated scientific evidence to support this practice, not even some guidance regard to the clinical treatment guidelines. **Objective:** To evaluate the effectiveness and risks of using the combination of antipsychotics comparing to using antipsychotics in monotherapy in the treatment of schizophrenia. **Method:** A literature review was carried out in search for scientific studies which compared the use of antipsychotics in monotherapy with the use of antipsychotics in association for the treatment of schizophrenia. **Results:** Most studies showed no differences in symptom control between the groups. However, there was a lower frequency of relapse of symptoms and a decrease in hospitalizations in patients treated with antipsychotic monotherapy. In addition, there were fewer adverse effects in patients with this therapeutic option. Adherence was lower when switching from antipsychotic combination treatment to antipsychotic monotherapy. However, the change was well tolerated and in almost all patients favorable results were observed. **Conclusions:** The treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder with antipsychotic monotherapy presents a symptom control like the treatment with combination of antipsychotics. However, in monotherapy the occurrence of side effects, relapses and hospitalization is lower. Therefore, this review emphasizes that in clinical practice the pharmacological treatment of schizophrenia, as well as schizoaffective disorder, should prioritize the use of antipsychotics in monotherapy.

Keywords: schizophrenia, polypharmacy, prognosis.

RESUMEN:

Introducción: El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia con la asociación de antipsicóticos es una práctica muy común, aunque no existe evidencia científica consolidada que avale esta práctica, ni existen orientaciones al respecto en guías clínicas de tratamiento. **Objetivo:**

Evaluar la eficacia y los riesgos del uso de la combinación de antipsicóticos frente al uso de antipsicóticos en monoterapia para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica en busca de estudios científicos que compararan el uso de antipsicóticos en monoterapia con el uso de antipsicóticos en asociación para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. **Resultados:** En la mayoría de los estudios no hubo diferencias en el control de los síntomas entre los grupos. Sin embargo, hubo una menor frecuencia de reagravación de los síntomas y una reducción de las hospitalizaciones en pacientes tratados con monoterapia antipsicótica. Además, hubo menos efectos adversos en los pacientes con esta opción terapéutica. En cuanto a la adherencia, fue menor con el cambio de tratamiento en asociación con antipsicóticos a antipsicóticos en monoterapia. Sin embargo, el cambio fue bien tolerado y en casi todos los pacientes se observaron resultados favorables. **Conclusiones:** El tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo con monoterapia antipsicótica presenta control de los síntomas, similar al tratamiento con combinación de antipsicóticos. Sin embargo, en monoterapia, la ocurrencia de efectos secundarios, recaídas y hospitalizaciones es menor. Por tanto, esta revisión refuerza que, en la práctica clínica, el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, así como del trastorno esquizoafectivo, debe priorizar el uso de antipsicóticos en monoterapia.

Palabras clave: esquizofrenia, polifarmacia, pronóstico.

Como citar: Bertoni RA, Leal FM. Uma revisão sistemática do tratamento da esquizofrenia: monoterapia vs associação de antipsicóticos. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2023;13:1-20.

<https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.414>

Conflicto de intereses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: não se aplica

Recebido em: 01/10/2022

Aprovado em: 20/12/2022

Publicado em: 03/02/2023

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno mental que acomete cerca de 0,3 a 0,7% da população, cuja manifestação mais emblemática é a vivência de sintomas psicóticos. Também é caracterizada por disfunções cognitivas, comportamentais e emocionais. A apresentação clínica é bastante heterogênea, existindo assim uma importante variação entre os quadros clínicos dos doentes. Trata-se de uma doença crônica, associada a importante disfunção social e profissional. Além disso, a esquizofrenia aumenta o risco de suicídio, de forma que 20% dos acometidos atentam contra a própria vida pelo menos uma vez. Seu diagnóstico é feito a partir do reconhecimento de um conjunto de sinais e sintomas e da exclusão de outras causas que justifiquem tais manifestações. [[1-5](#), [16](#)]

O tratamento recomendado para este transtorno pela maioria das diretrizes, inclusive pela Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde, consiste inicialmente em antipsicótico em monoterapia, escolhido com base no perfil de segurança e tolerabilidade de cada paciente. Em casos refratários a pelo menos 2 ensaios, com duração de pelo menos 6 semanas, com antipsicóticos diferentes e em dose adequada, é indicado tentar clozapina. Havendo refratariedade à clozapina deve-se considerar uso de outro antipsicótico não utilizado anteriormente, eletroconvulsoterapia ou complementar o tratamento com outro psicotrópico, que não seja antipsicótico. Antipsicóticos em associação (uso concomitante de dois ou mais antipsicóticos) não é uma opção ou é reservada como último recurso [[6-8](#), [13-15](#), [17](#)].

Apesar da falta de recomendação pelas diretrizes de tratamento e de poucas evidências científicas relevantes sobre as vantagens e riscos do uso de antipsicóticos em associação, tal prática é amplamente observada na clínica, muitas vezes sem a tentativa prévia de todos os ensaios clínicos recomendados. [[8](#), [12-16](#)] A prevalência deste tipo de tratamento possui ampla variação (de 4 a 95%), dependendo do local e perfil dos pacientes [[9-12](#)].

Os antipsicóticos têm como ação terapêutica o bloqueio dos receptores dopaminérgicos, principalmente o D2. Contudo, além dessa ação os diferentes fármacos agem de formas distintas em outros receptores, como os adrenérgicos, colinérgicos e serotoninérgicos [[2](#), [3](#), [14](#), [17](#)]. De maneira que, o uso concomitante de antipsicóticos eleva o risco da ocorrência de efeitos incertos em virtude da interação destes medicamentos. Além disso,

é questionada a possibilidade de aumento de efeitos colaterais, redução da adesão e aumento do custo [4, 13-15].

Nesta revisão sistemática foram avaliados diversos estudos com grau de evidência significativo, nos quais a análise estatística dos resultados visou esclarecer os riscos e benefícios da associação de antipsicóticos em comparação com a monoterapia no tratamento da esquizofrenia.

Objetivo

A presente revisão sistemática possui o objetivo de comparar o uso da associação de antipsicóticos com o uso de antipsicóticos em monoterapia para o tratamento de esquizofrenia, avaliando riscos e benefícios de ambos.

Metodologia

Pesquisa

As bases de dados do [PubMed](#), [Lilacs](#) e [SciELO](#) foram usadas para busca de artigos científicos que comparassem o uso de associação de antipsicóticos com antipsicótico em monoterapia para o tratamento de esquizofrenia.

As pesquisas foram feitas durante todo o mês de abril de 2022, sendo realizadas com uso de descritores do [MeSH](#) de forma adequada para a plataforma utilizada. As buscas foram restritas a textos nos idiomas: inglês, português e espanhol. Outras revisões sistemáticas ou meta-análises não foram consideradas. Não foram encontrados trabalhos que contemplassem o tema desejado na [Lilacs](#), nem na [SciELO](#).

No [PubMed](#) foi encontrado inicialmente um total de 98 artigos. Foi realizada a leitura do título de todos os trabalhos, sendo selecionados 20 para leitura do resumo. Após ler o resumo dos textos selecionados, apenas 4 foram considerados elegíveis para leitura do texto completo. Ao final dessa leitura, 2 artigos foram excluídos por avaliarem somente alteração de dose dos fármacos, de forma que apenas 2 foram considerados adequados para o presente estudo. Entre as referências dos trabalhos selecionados para leitura do resumo, foram encontrados mais 4 artigos adequados aos critérios da revisão [[Fluxograma 1](#)].

A pesquisa foi feita com o uso dos seguintes descritores no [PubMed](#): (*schizophrenia* OR *schizophrenic* OR *schizophrenias*) AND (*polytherapy* OR *polypharmacy* OR *polypharm* OR *polymedication* OR *drug combinations* OR

drug combinations) AND (*drug-related side effects* OR *adverse reactions* OR *adverse effect* OR *adverse effects* OR *therapeutic response*) AND (*prognosis* OR *prognoses* OR *prognostic factor* OR *prognostic factors*). Já na [Lilacs](#) e [SciELO](#) foram utilizados os seguintes: Esquizofreni* AND (Polimedicação* OR Polifármaco* OR Antipsicótico*) AND "Efeito* Terapêutico*" AND Prognóstico*.

Foram selecionados para esta revisão sistemática estudos que comparassem o uso de antipsicóticos em associação com antipsicótico em monoterapia para o tratamento de esquizofrenia, a partir da avaliação de desfechos positivos e negativos relacionados a doença. Optou-se por não excluir estudos que incluíssem pacientes com transtorno esquizoafetivo. Não foram incluídos artigos relacionados apenas à alteração de dose dos medicamentos, que não avaliassem diretamente o impacto no tratamento da doença, que fizessem apenas a comparação entre fármacos específicos ou que abordassem somente o tratamento de esquizofrenia refratária. Também não foram consideradas elegíveis outras revisões sistemáticas ou meta-análises.

Análise dos dados

Nesta revisão foram incluídos 6 trabalhos científicos realizados entre os anos de 2004 e 2020, três no Japão e três nos Estados Unidos da América (EUA), sendo quatro ensaios clínicos e duas séries de casos. Os dados de cada artigo foram extraídos individualmente e usados para montar uma tabela para comparação dos estudos entre si [[Tabela 1](#)].

Os parâmetros utilizados para a análise foram: amostra, tempo de seguimento, intervenção, escalas de avaliação clínica, hospitalizações e descontinuidade do tratamento. Houve também avaliação do risco de viés de cada estudo. As escalas de avaliação clínica tiveram diferenças entre os estudos, mas as principais utilizadas foram: Escala de Avaliação Global do Funcionamento (GAF), Escala de Impressão Clínica Global (CGI), Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS), Escala de Efeitos Extrapiramidais de Simpson e Angus (SAS) e Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS).

Além disso, alguns deles aplicaram também questionários subjetivos para avaliação dos sintomas e efeitos colaterais. Dois estudos avaliaram secundariamente o Índice de Massa Corpórea (IMC) e um deles incluiu

também medidas da pressão arterial (PA) e dosagem sanguínea de parâmetros do metabolismo (HbA1c, colesterol e triglicérides).

Resultados

Os dois estudos de Suzuki et al., assim como o de Kamei et al., tiveram como intervenção a troca do tratamento da esquizofrenia de combinação de antipsicóticos para antipsicótico em monoterapia em todos os pacientes, avaliando as mudanças clínicas implicadas. As limitações do ensaio clínico de Suzuki et al. foram a não aplicação de escalas clínicas para avaliação dos efeitos colaterais, desenho de estudo naturalista (os resultados podem ter sido influenciados pelas diferentes circunstâncias dos tratamentos) e presença de viés de perda de seguimento (três pacientes). Já em ambas as séries de casos, destacam-se a falta de grupo controle, amostra pequena, não sendo representativa da população geral, e maior tendência de relato apenas de casos bem-sucedidos (viés de amostragem) [18-20].

O ensaio clínico de Suzuki et al. teve uma amostra de 47 pacientes em tratamento de esquizofrenia com associação de antipsicóticos, por mais de seis meses com a mesma combinação. O tempo de observação após a transição completa para monoterapia foi de 24 semanas. Os pacientes eram na maioria homens, com idade média de 51 anos, número médio de antipsicóticos de 2,91 (2-5) e 27 encontravam-se internados.

Neste artigo foi encontrada ausência de mudança na GAF e na CGI na análise geral, mas nas avaliações subjetivas dos sintomas e efeitos colaterais, dos 44 pacientes que puderam ser analisados no final do estudo, 24 (54,5%) permaneceram estáveis, 10 (22,7%) apresentaram melhora clínica e os outros 10, piora. Dos que apresentaram melhora, houve aumento do GAF de 39,3 para 43,1 e um dos pacientes apresentou redução significativa das crises convulsivas, que foram consideradas induzidas por antipsicóticos.

Já entre aqueles que apresentaram piora, dois obtiveram intensificação do estado de torpor, seis aumentaram irritação/agressividade, quatro se queixaram de efeito sedativo, dois tiveram piora de efeitos extrapiramidais e um apresentou crises convulsivas. Os pacientes com piora apresentavam GAF inicial mais desfavorável e histórico de maior tempo de internações, sendo que oito deles se encontravam em regime de internação hospitalar durante o estudo e, devido à deterioração clínica, tiveram maior tempo de internação. Vinte e dois pacientes conseguiram mudar para monoterapia com sucesso, enquanto doze necessitaram de associação com outro

antipsicótico de baixa potência, ainda que em pequena dose para efeito hipnótico [18].

Na série de casos de Suzuki et al. foram incluídos 25 pacientes com esquizofrenia, em tratamento com combinação de antipsicóticos com dose equivalente de clorpromazina acima de 1000 mg/dia, por mais de seis semanas e sem controle sintomático adequado. A idade média dos participantes foi de 40,8 anos, 14 deles eram do sexo masculino, o número médio de antipsicóticos em uso foi de 3,5 (2-5) e de psicotrópicos de 6,8 (3-11). Além disso, 18 estavam em regime de internação. O tempo de seguimento após transição completa para monoterapia foi de 12 semanas.

Neste estudo houve aumento da GAF de 32 para 47 e redução em outro instrumento - severity of illness (SOI) - de 5,8 para 4,6, ambos indicando melhor controle da patologia. Em sete pacientes houve melhora dos sintomas negativos, em seis dos positivos, em cinco da cognição, em quatro da agitação e em três da ansiedade/depressão. Dos dezoito pacientes internados, onze obtiveram alta e outros quatro apresentaram uma melhora clínica tão significativa que os habilitava para tal. Vinte e três pacientes ficaram bem com apenas um antipsicótico, os outros dois necessitaram também de decanoato de haloperidol.

Secundariamente, realizou-se a redução de outros psicotrópicos em uso concomitante aos antipsicóticos. De forma que, no início do estudo todos os pacientes faziam uso de antiparkinsoniano, já no final 23 deles estavam bem sem este tipo de medicação. Assim indicando uma redução de efeitos colaterais. O número de antipsicóticos e de outros psicotrópicos foi reduzido, respectivamente, de 3,5 para 1,1 e de 6,8 para 2,6. De todo modo, nenhum paciente prosseguiu o tratamento com apenas um antipsicótico em plena monoterapia, todos precisaram de ao menos outro psicotrópico, de classe diferente dos antipsicóticos, sendo os benzodiazepínicos os mais frequentes [19].

O estudo de Kamei et al. foi uma série de casos publicada em 2020, com uma amostra de cinco pacientes com idade média de 30,2 anos, sendo três do sexo masculino. Os participantes estavam em tratamento de esquizofrenia com combinação de antipsicóticos em uma dose \geq 600 mg de dose equivalente de clorpromazina, sendo o número médio de antipsicóticos em uso de 2,4 (2-3). Além da redução dos antipsicóticos até atingir a monoterapia, foi feita também a diminuição dos medicamentos

antiparkinsonianos e benzodiazepínicos. Não houve alteração significativa na BPRS ou na Escala de Sintomas Extrapiramidais Induzidos por Drogas (DIEPSS), indicando ausência de piora dos sintomas psiquiátricos ou efeitos colaterais.

Outros instrumentos: *Schedule for Assessment of Insight* (SAI) e *Drug Attitude Inventory-10 Questionnaire* (DAI-10), indicaram, por meio de alguns parâmetros, que não houve redução da adesão ao tratamento. Antes da mudança dos fármacos, dois pacientes queixavam-se de sintomas psiquiátricos e todos de efeitos colaterais extrapiramidais e autonômicos. Apesar de não haver melhora dos sintomas psiquiátricos, quatro participantes relataram melhora dos efeitos colaterais no questionário subjetivo aplicado. Três pacientes ficaram satisfeitos com a troca, enquanto os outros dois, segundo relato do autor, provavelmente esperavam a cura e não se satisfizeram apenas com a redução dos efeitos colaterais [20].

Nos trabalhos de Constantine et al. e de Essock et al., ambos ensaios clínicos randomizados, houve a randomização dos participantes entre continuar com a combinação de dois antipsicóticos ou mudar para antipsicótico em monoterapia, através da descontinuidade de uma das medicações, fazendo a avaliação comparativa dos resultados em cada grupo [21, 22].

No trabalho de Constantine et al. foram observadas as seguintes limitações: ausência de dosagem da concentração sanguínea de antipsicóticos, não havendo assim confirmação da adesão ao tratamento; presença de uma diferença significativa entre os grupos quanto a dose de antipsicóticos usada inicialmente; e não inclusão de pacientes com comportamento agressivo ou aqueles cujos sintomas os impediam de, legitimamente, autorizar sua participação no estudo (viés de seleção). Enquanto no de Essock et al., percebe-se haver um maior risco de viés de aferição por tratar-se de um estudo aberto, de forma que os pacientes que fizeram a troca tem maior tendência a atribuir mudanças a esta [21, 22].

O trabalho de Constantine et al. teve um tempo de seguimento de um ano, contemplando uma amostra de 107 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, com idade entre 18 e 64 anos, estáveis em tratamento com dois antipsicóticos e não hospitalizados por pelo menos 90 dias. Após a randomização dos participantes cada grupo ficou com 52 pacientes. Além das escalas de avaliação clínica, foram também avaliados

IMC, PA, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol e triglicérides. O grupo da monoterapia teve aumento na escala PANSS, indicando piora dos sintomas. Os pacientes que mantiveram a associação de antipsicóticos tiveram maior redução na pontuação da SAS, porém não houve diferença nas pontuações entre os grupos na AIMS e na Escala de Acatisia de Barnes (EAB). Não existiu diferença nos parâmetros: IMC, PA, HbA1c, colesterol ou triglicérides. Os pacientes que mudaram para monoterapia apresentaram maior taxa de descontinuidade do tratamento em relação ao grupo que manteve a associação de antipsicóticos (42% e 13%, respectivamente) [21].

O ensaio clínico de Essock et al. contemplou uma amostra de 127 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo em tratamento com dois antipsicóticos, que foram randomizados em dois grupos: monoterapia (n=65) e associação de antipsicóticos (n=62). Houve um seguimento destes pacientes por seis meses, avaliando as mudanças nas escalas de avaliação clínica e no IMC. Os grupos não tiveram diferença significativa na psicopatologia, avaliada pela PANSS. Com os instrumentos utilizados, não foram observadas diferenças em efeitos adversos extrapiramidais e sexuais. Também não houve diferença em relação às hospitalizações.

Por outro lado, os pacientes que mudaram para monoterapia apresentaram menor tempo e maior frequência para descontinuar o tratamento em comparação aos que mantiveram a associação de antipsicóticos, sendo as principais causas: preferência do paciente, aumento dos sintomas ou aumento de efeitos colaterais. No final do estudo a porcentagem de pacientes que mantiveram o tratamento indicado foi de 69% nos pacientes com monoterapia e 86% nos pacientes com associação de antipsicóticos, sendo que a maioria dos pacientes que descontinuaram a monoterapia voltaram para seu tratamento original. O grupo da monoterapia apresentou diminuição de 0,50 no IMC, enquanto o da associação aumento de 0,28 – diferença estatisticamente significativa [22].

O ensaio clínico de Foster et al., seguiu 305 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo por 30 meses. Realizou-se a comparação de resposta clínica e do tempo sem reagudizações em pacientes em uso de combinação de antipsicóticos (n=50), antipsicótico injetável de longa-ação (n=20) e antipsicótico oral em monoterapia (n=206). Posteriormente, todos participantes foram randomizados para receber monoterapia com antipsicótico oral de segunda geração ou antipsicótico injetável de longa-

ação, sendo os parâmetros novamente avaliados. O grupo em uso de antipsicótico oral em monoterapia teve menos hospitalizações em comparação ao grupo da combinação de antipsicóticos (52% e 68%, respectivamente).

Além disso, houve significativa diferença entre os grupos no tempo até a primeira reagudização. No grupo de antipsicótico oral em monoterapia esse tempo foi marcadamente maior em relação ao de combinação de antipsicóticos. Já o grupo de antipsicótico injetável de longa-ação não apresentou diferença, estatisticamente significativa, na comparação com ambos. Este artigo apresenta maior risco de viés de aferição por ser de um estudo aberto e de seleção por não ser randomizado, gerando diferenças significativas no número de participantes de cada grupo e nas características entre eles [23].

Discussão

Nesta revisão foram analisados seis estudos que compararam antipsicótico em monoterapia com antipsicóticos em associação para o tratamento da esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, visando elucidar os riscos e benefícios destas diferentes práticas, uma vez que a combinação de antipsicóticos é frequente e sem fundamentação consolidada [8, 16, 21].

Apontamos como limitação do presente estudo a grande diversidade entre os trabalhos selecionados em relação ao desenho de estudo, a amostra, ao tempo de seguimento, a metodologia e as escalas de avaliação clínica aplicadas, sendo a comparação entre eles complexa e limitada. Dessa forma, as evidências aqui discutidas devem ser cuidadosamente avaliadas para aplicação na prática clínica.

No estudo de Foster et al., o uso de associação de antipsicóticos foi relacionado a um maior número de pacientes por psiquiatra, idade mais jovem, morar sozinho, mais admissões hospitalares, PANSS alta e GAF baixa [23]. Além disso, muitas vezes sua prescrição é inicialmente para controle de uma crise, sem posterior adequação do tratamento para tentar um ensaio com monoterapia, como recomendado pelos protocolos [21]. Por outro lado, em alguns casos, ela é indicada visando otimizar a ocupação de receptores dopaminérgicos, evitando os efeitos colaterais de uma alta dose de um antipsicótico em monoterapia [4, 16, 18, 23].

A respeito do controle dos sintomas da doença, no ensaio clínico randomizado de Suzuki et al. houve estabilidade da doença após a troca

para antipsicótico em monoterapia, sendo que nos questionários subjetivos dez pacientes apontaram melhora sintomática [18]. Na sua série de casos foi evidenciado melhor controle da doença com a monoterapia [19].

Analisando a PANSS, no trabalho de Essok et al. não foi apresentada diferença entre os grupos. Já no estudo de Constantine et al. houve redução nos primeiros 6 meses, com posterior aumento no grupo em uso de monoterapia de antipsicótico, indicando aumento dos sintomas [21, 22]. Por fim, na publicação de Kamei et al. não houve diferença entre a monoterapia e a associação de antipsicóticos [20]. Considerando esses resultados, compreende-se que a transição do antipsicótico para monoterapia não piora o controle da doença, mas deve ser cautelosa em casos estáveis.

Apesar de não haver diferença no trabalho de Essok et al. quanto ao número ou tempo para hospitalização, Foster et al. observou que nos pacientes em uso de antipsicótico em monoterapia foi menor o número de hospitalizações e de reagudizações da doença, assim como, quando estas ocorreram, foram mais tardiamente [22, 23]. Na série de casos de Suzuki et al., dos 18 pacientes que se encontravam em regime de internação, 11 obtiveram alta e outros 4 apresentaram uma melhora que os habilitavam para tal. Indicando assim melhora significativa da doença e redução do tempo de internação com a monoterapia [19]. Desta forma, fica evidente a necessidade de novos estudos para esclarecer os efeitos do tratamento da esquizofrenia com antipsicóticos em monoterapia ou em associação nas reagudizações e nas hospitalizações.

A associação de antipsicóticos é classicamente relacionada a efeitos colaterais como: parkinsonismo medicamentoso, hiperprolactinemia, disfunção sexual, sedação, disautonomias, alterações cognitivas, aumento do risco cardiovascular e diabetes mellitus [2-4, 23].

No estudo de Kamei et al., todos os pacientes em uso de antipsicóticos em associação apresentavam queixas de todos os efeitos colaterais extrapiramidais e autonômicos, com relato de melhora após troca para monoterapia [20]. Além disso, na maior parte das vezes a associação de antipsicóticos contém uma dose total muito alta, aumentando ainda mais o risco desses efeitos, como observado no estudo de Essock et al. [4, 22]. Neste, no grupo de pacientes em tratamento com associação de antipsicóticos houve relato de ganho de peso, sintomas extrapiramidais,

diabetes mellitus e mais outros sintomas inespecíficos, enquanto no grupo com monoterapia apenas um relato de dislipidemia [22].

Constantine et al. mostrou que os pacientes que mantiveram a associação de antipsicóticos apresentaram redução nos efeitos extrapiramidais, sem diferença em relação a outros efeitos colaterais [21]. Já nos estudos de Essok et al. e Kamei et al. não foram observadas diferenças em qualquer efeito colateral, inclusive nos extrapiramidais [20, 22]. Além disso, Suzuki et al. informou que no início da sua série de casos todos os pacientes faziam uso de antiparkinsoniano, já no final apenas dois continuavam com essa classe medicamentosa, indicando a redução dos efeitos extrapiramidais com a alteração do tratamento para antipsicótico em monoterapia [19].

Em razão de serem estudos, na maioria não cegos, os pacientes que fizeram a troca para monoterapia tem maior tendência a atribuir alterações de sintomas e efeitos colaterais a essa mudança, enquanto os que mantiveram seu tratamento tendem a atribuir estas alterações a uma variação normal da doença ou dos medicamentos [23].

Os pacientes que alteraram seu tratamento para antipsicótico em monoterapia apresentaram maior frequência e menor tempo para descontinuidade do tratamento, como demonstrado nos estudos de Constantine et al. e Essock et al., nos quais a diferença entre as taxas de descontinuidade entre os grupos de monoterapia e associação foram, respectivamente, 29% e 17% [21, 22]. O estudo de Kamei et al. sugere aumento da adesão ao tratamento [20]. Porém, vale ressaltar que os ensaios clínicos randomizados citados inicialmente possuem maior grau de evidência em relação a esta série de casos.

Em todos os estudos analisados, exceto no de Constantine et al., o tratamento com antipsicótico em monoterapia obteve sucesso na grande maioria dos pacientes [18-23]. Foi ainda relatado por Kamei et al. que muitas vezes os pacientes não se satisfazem com a mudança da associação de antipsicóticos para monoterapia por esperar a cura da doença [20].

O tratamento da esquizofrenia com antipsicótico em monoterapia, além de ser a recomendação inicial nos protocolos clínicos, tem como vantagens: evitar confusão em relação a qual droga está sendo ou não efetiva no tratamento ou gerando efeitos colaterais; menos interações medicamentosas; ajustes de dose mais assertivos; e esquemas de

administração mais simples [20]. Além disso, a publicação de Essock et al. mostrou perda de peso nos pacientes que mudaram seu tratamento para monoterapia, sendo esse um benefício para distúrbios metabólicos [22].

Desta forma, fica evidente que a monoterapia é uma opção com amplas vantagens e que deve ser priorizada, inclusive em casos tratados previamente com altas doses de antipsicóticos em associação. Contudo, deve-se ter maior cautela na modificação do tratamento em casos estáveis, como assinalado no artigo de Constantine et al., no qual deve haver monitorização rigorosa dos sintomas e efeitos colaterais [18-23].

Conclusão

Tratamento da esquizofrenia com antipsicótico em monoterapia é recomendado pela maioria dos protocolos clínicos, apresentando um controle de sintomas igual ao tratamento com associação de antipsicóticos. Reagudizações são mais frequentes e precoces nos pacientes em uso de antipsicóticos associados e neste grupo é observada maior taxa de efeitos colaterais. Além disso, a monoterapia parece reduzir a frequência das hospitalizações. São necessários mais estudos que avaliem eficácia, segurança, adesão ao tratamento e eficiência do uso de antipsicóticos em associação. Assim, concluímos que o tratamento da esquizofrenia mais recomendado é com antipsicótico em monoterapia.

Referências

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. Alves CRR, Silva MTA. A esquizofrenia e seu tratamento farmacológico. *Estud Psicol (Campinas)*. 2001;18(1):12-22.
<https://doi.org/10.1590/S0103-166X2001000100002>
3. Pscheidt SL, Zardeto HN, Sá Junior AR, Schneider IJC. Doenças cardiovasculares e uso de antipsicóticos na esquizofrenia: uma revisão. *J Bras Psiquiatr*. 2022;71(3):253-72.
<https://doi.org/10.1590/0047-2085000000376>
4. Bighelli I, Rodolico A, Siafis S, Samara MT, Hansen WP, Salomone S, Aguglia E, Cutrufelli P, Bauer I, Baeckers L, Leucht S.
Antipsychotic polypharmacy reduction versus polypharmacy

continuation for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;(8):CD014383 [70 p.].
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD014383.pub2> PMID:36042158
PMCID: PMC9427025.

- 5. Yow A, Jayaram MB. Non-clozapine antipsychotic combinations for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(1):CD012523 [13 p.].
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012523> PMCID:PMC6464858.
- 6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - esquizofrenia.
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0364_09_04_2013.html
- 7. Elkis H, Meltzer HY. Esquizofrenia refratária. *Braz J Psychiatry.* 2007;29(Suppl 2):S41-7. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000600002> - PMID: 18157433
- 8. Azorin JM, Simon N. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: evolving evidence and rationale. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(12):1175-86.
<https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1821646> PMID:32930009
- 9. Yasui-Furukori N, Shimoda K. Recent trends in antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2020;40(3):208-10.
<https://doi.org/10.1002/npr2.12127> - PMID:32672006 - PMCID: PMC7722682
- 10. Gamón V, Hurtado I, Salazar-Fraile J, Sanfélix-Gimeno G. Treatment patterns and appropriateness of antipsychotic prescriptions in patients with schizophrenia. *Sci Rep.* 2021;11:13509. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92731-w>
PMID:34188093 - PMCID:PMC8241998
- 11. Ayenew W, Asmamaw G, Bitew T. Antipsychotic polypharmacy among patients with schizophrenia in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021;24(12):956-

64. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab046> - PMID:34245271
PMCID:PMC8653871

↑
↑
12. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(7):1083-93.
<https://doi.org/10.1017/S1461145712000399> - PMID:22717078

↑
↑
↑
13. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, Cao XL, Xiang YT, Zink M, Kane JM, Nielsen J, Leucht S, Correll CU. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry.* 2017;16(1):77-89.
<https://doi.org/10.1002/wps.20387> - PMID:28127934 - PMCID: PMC5269492

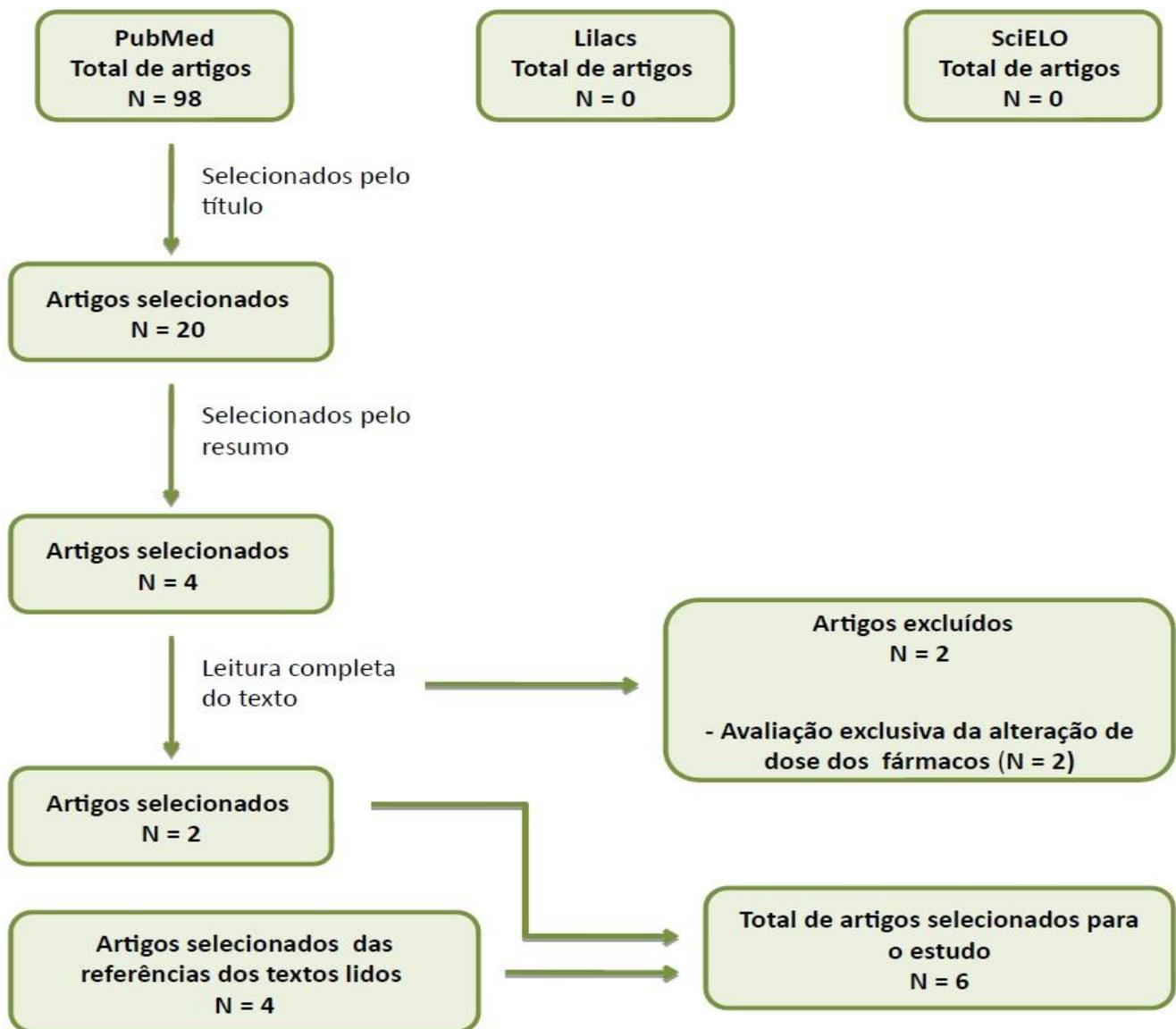
↑
↑
↑
14. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):443-57. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn018> - PMID:18417466 - PMCID:PMC2659301

↑
↑
↑
15. Patrichi B, Tapoi C, Rogojina RS, Bedreaga I, Dumitrache A, Itu A, Dragomir R, Buciu AG. Antipsychotic polypharmacy in adult patients diagnosed with schizophrenia: a retrospective study. *Exp Ther Med.* 2022;22(5):1-6.
<https://doi.org/10.3892/etm.2021.10659> - PMid:34539821
PMCID:PMC8438669

↑
↑
↑
↑
16. Ortiz-Orendain J, Obeso SC, Colunga-Lozano LE, Hu Y, Maayan N, Adams CE. Antipsychotic combinations for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(6):CD009005 [205 p.].
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009005.pub2>
PMID:28658515 - PMCID:PMC6481822

↑
↑
17. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(4):527-42.
<https://doi.org/10.1517/14740338.2012.683523> - PMID:22563628
PMCID:PMC3384511

18. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(2):133-42.
<https://doi.org/10.1017/S1461145703004012> - PMID:14741059
19. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. A clinical case series of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy with a second-generation agent on patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(2):361-9. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.11.006> PMID:14751434
20. Kamei H, Yamada H, Hatano M, Hanya M, Yamada S, Iwata N. Effectiveness in switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy in patients with schizophrenia: a case series. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18(1):159-63.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.1.159> PMID:31958917
PMCID:PMC7006980
21. Constantine RJ, Andel R, McPherson M, Tandon R. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2015;166(1-3):194-200.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.038> - PMID:26141142
22. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, Covell NH; Schizophrenia Trials Network. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):702-8.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10060908> - PMID:21536693
PMCID:PMC3739691
23. Foster A, Buckley P, Lauriello J, Looney S, Schooler N. Combination antipsychotic therapies: an analysis from a longitudinal pragmatic trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(5):595-9.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000766> - PMID:28806390
PMCID:PMC5578887



↑ **Fluxograma 1.** Busca dos artigos nas bases de dados

📌 **Tabela 1.** Comparação dos estudos

	Suzuki et al. [18]	Constantine et al. [21]	Essock et al. [22]	Foster et al. [23]	Kamei et al. [20]	Suzuki et al. [19]
TÍTULO	Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia	The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: A randomized controlled trial	Effectiveness of Switching from Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy	Combination antipsychotic therapies: an analysis from a longitudinal pragmatic Trial	Effectiveness in Switching from Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy in Patients with Schizophrenia: A Case Series	A clinical case series of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy with a second-generation agent on patients with chronic schizophrenia
ANO	2004	2015	2011	2017	2020	2004
TIPO DE ESTUDO	Ensaio clínico	Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico	Série de casos	Série de casos
LOCAL	Japão (Tóquio)	EUA (Flórida)	EUA (Connecticut)	EUA (Flórida)	Japão (Nagoia)	Japão (Tóquio)
AMOSTRA	47 pacientes com esquizofrenia em tratamento com associação de antipsicóticos por > 6 meses com a mesma combinação	107 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo estáveis em tratamento com 2 antipsicóticos	127 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo em tratamento com 2 antipsicóticos	305 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo	5 pacientes com esquizofrenia em tratamento com combinação de antipsicóticos com dose equivalente de clorpromazina ≥ 600 mg/dia	25 pacientes com esquizofrenia em tratamento com combinação de antipsicóticos com dose equivalente de clorpromazina > 1000 mg/dia, por > 6 semanas, sem controle sintomático adequado
TEMPO DE SEGUIMENTO	24 semanas (após transição completa para monoterapia)	1 ano	6 meses	30 meses	Não relatado	12 semanas (após transição completa para monoterapia)
INTERVENÇÃO	Troca do tratamento da esquizofrenia de combinação de antipsicóticos para antipsicótico em monoterapia	Randomização dos participantes entre continuar com a combinação de 2 antipsicóticos (n=52) ou mudar para 1 antipsicótico em monoterapia (n=52)	Randomização dos participantes entre continuar com a combinação de antipsicóticos (n=62) ou mudar para antipsicótico em monoterapia (n=65)	Divisão dos pacientes pelo uso de: combinação de antipsicóticos (n=50), antipsicótico injetável de longa-ação (n=20) ou antipsicótico oral em monoterapia (n=206), renadomizados posteriormente para receber antipsicótico oral de segunda geração ou antipsicótico injetável de longa-ação	Troca do tratamento da esquizofrenia de combinação de antipsicóticos para antipsicótico em monoterapia *Outros psicotrpicos foram também reduzidos	Troca do tratamento da esquizofrenia de combinação de antipsicóticos para antipsicótico em monoterapia *Outros psicotrpicos foram também reduzidos

Antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia

	Suzuki et al. [18]	Constantine et al. [21]	Essock et al. [22]	Foster et al. [23]	Kamei et al. [20]	Suzuki et al. [19]
ESCALAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	GAF e CGI – SOI e GI *Também foram avaliados subjetivamente os sintomas e efeitos colaterais	PANSS, CGI, AIMS, SAS e EAB *Também foram avaliados IMC, PA, HbA1c e perfil lipídico	PANSS, AIMS, SAS, ASEX e Subjective Side Effect Rating Scale *Também foi avaliado IMC	BPRS	BPRS, DIEPSS, SAI-J e DAI-10 *Também foram avaliados subjetivamente os sintomas, efeitos colaterais e a satisfação do paciente	GAF e CGI – SOI e GI
RESULTADOS	- Doença se manteve estável após a troca.	- Piora dos sintomas com a monoterapia; - Redução dos efeitos colaterais extrapiramidais com a associação; - Ausência de diferença entre os grupos no IMC, PA, HbA1c e perfil lipídico.	- Ausência de diferença entre os grupos na psicopatologia, efeitos adversos sexuais, extrapiramidais ou discinesias; - Perda de peso com a monoterapia.	- Maior controle da doença após troca para monoterapia no grupo de combinação de antipsicóticos; - Menos reagudizações e hospitalizações no grupo da monoterapia.	- Doença se manteve estável após a troca; - Redução de efeitos colaterais; Ausência de redução da aderência ao tratamento.	- Melhor controle da doença após a troca; - Redução de efeitos colaterais.
HOSPITALIZAÇÕES	Não avaliado	Não avaliado	Ausência de diferença quanto ao número	Menor número no grupo AO	Não avaliado	Menor duração da internação
DESCONTINUIDADE DO TRATAMENTO	Não avaliado	Maior frequência na monoterapia	Maior frequência e menor tempo na monoterapia	Não avaliado	Inalterada com a mudança para monoterapia	Não avaliado

Legenda: **GAF** - Escala de Avaliação Global do Funcionamento; **CGI** - Escala de Impressão Clínica Global; **SOI** - *Severity of Illness*; **GI** - *Global Impression*; **PANSS** - Escala das Síndromes Positiva e Negativa; **AIMS** - Escala de Movimentos Involuntários Anormais; **SAS** - Escala de Efeitos Extrapiramidais de Simpson e Angus; **EAB** - Escala de Acatisia de Barnes; **ASEX** - Escala de Experiência Sexual do Arizona; **BPRS** - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica; **DIEPSS** - Escala de Sintomas Extrapiramidais Induzidos por Drogas; **SAI-J** - *Schedule for Assessment of Insight*; **DAI-10** - *Drug Attitude Inventory-10 Questionnaire*; **IMC** - Índice de Massa Corporal; **PA** - Pressão Arterial