

ARTIGO DE REVISÃO

EVIDÊNCIAS DOS BENEFÍCIOS DA TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL ASSOCIADA AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dierlen Lourrainy Souza Wanderley^a

<https://orcid.org/0000-0001-8598-7235>

Kamila Menara de Oliveira Nogueira^b

<https://orcid.org/0000-0003-0801-3730>

Mússio Pirajá Mattos^c

<https://orcid.org/0000-0002-8792-5860>

Daiene Rosa Gomes^d

<https://orcid.org/0000-0002-1831-1259>

Resumo

A psicoterapia associada ao tratamento farmacológico apresenta avanços no tratamento da esquizofrenia. Nesse sentido, o presente trabalho tem o objetivo de sumarizar os resultados de estudos nacionais e internacionais que avaliaram os benefícios da Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) associados ao tratamento farmacológico da esquizofrenia. Trata-se de uma revisão sistemática de artigos indexados nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, publicados entre janeiro de 2000 e setembro de 2016, localizados a partir dos descritores em saúde: “*cognitive behavioral therapy*” AND “*schizophrenia*” AND “*antipsychotics*”. A qualidade metodológica foi avaliada por meio da escala *Effective Public Health Practice Project: Quality Assessment Tool for Quantitative Studies*. Foram incluídos 11 artigos na revisão. A associação entre as terapias permitiu identificar melhor

^a Psicóloga no Centro de Referência a Assistência Social. Formosa do Rio Preto, Bahia, Brasil. E-mail: dierlenlourrainy@hotmail.com

^b Psicóloga. Barreiras, Bahia, Brasil. E-mail: kamilamenara@hotmail.com

^c Farmacêutico. Doutorando em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Espírito Santo. Docente no Centro das Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Federal do Oeste da Bahia. Barreiras, Bahia, Brasil. E-mail: mussio.mattos@ufob.edu.br

^d Nutricionista. Doutoranda em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Espírito Santo. Docente no Centro das Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Federal do Oeste da Bahia. Barreiras, Bahia, Brasil. E-mail: daiene.gomes@ufob.edu.br

Endereço para correspondência: Universidade Federal do Oeste da Bahia, Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Rua Professor José Seabra de Lemos, n. 316, Recanto dos Pássaros. Barreiras, Bahia, Brasil. CEP: 47808-021. E-mail: mussio.mattos@ufob.edu.br

adesão ao tratamento farmacológico, diminuição dos sintomas iniciais (positivos, negativos e psicopatologia geral), diminuição da taxa de interrupção de tratamento, menor risco de recaída, recidivas e readmissão, bem como melhora na interação social, ocupacional e na qualidade de vida. Conclui-se que o tratamento medicamentoso não é suficientemente completo para agir em todos os sintomas característicos da doença, e a associação com a TCC tem se mostrado eficaz, se configurando como um importante instrumento de cuidado na esquizofrenia.

Palavras-chave: Psicoterapia. Terapia cognitivo-comportamental. Esquizofrenia. Farmacoterapia. Revisão sistemática.

EVIDENCE OF THE BENEFITS OF COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY ASSOCIATED WITH
THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA: SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Psychotherapy associated with pharmacological treatment shows advances in the treatment of schizophrenia. In this sense, this study shows the results of national and international studies that evaluated the benefits of Cognitive Behavioral Therapy in the pharmacological treatment of schizophrenia. This is a systematic review of articles indexed in the *PubMed* and *ScienceDirect* databases, published between January 2000 and September 2016, based on the health descriptors: “*cognitive behavioral therapy*” AND “*schizophrenia*” AND “*antipsychotics*”. Methodological quality was assessed using the Effective Public Health Practice Project: Quality Assessment Tool for Quantitative Studies scale. In total, 11 articles were included in the review. The association among therapies allowed to identify better adherence to pharmacological treatment, decrease in initial symptoms (positive, negative and general psychopathology), decrease in the rate of treatment interruption, lower risk of relapse, relapses and readmission, improvement in social interaction, occupational and quality of life. The drug treatment is not sufficiently complete to act on all the characteristic symptoms of the disease, and the association with CBT has been shown to be effective, becoming an important care instrument in the care of schizophrenia.

Keywords: Psychotherapy. Cognitive behavioral therapy. Schizophrenia. Drug therapy. Systematic review.

EVIDENCIA DE LOS BENEFICIOS DE LA TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL ASOCIADA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ESQUIZOFRENIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Resumen

La psicoterapia asociada al tratamiento farmacológico presenta avances en el tratamiento de la esquizofrenia. En este sentido, el presente estudio tiene como objetivo resumir los resultados de estudios nacionales e internacionales que evaluaron los beneficios de la terapia cognitivo-conductual (TCC) en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Esta es una revisión sistemática de artículos indexados en las bases de datos PubMed y ScienceDirect, publicados entre enero 2000 y septiembre de 2016, utilizando los descriptores de salud: “*cognitive behavioral therapy*” AND “*schizophrenia*” AND “*antipsychotics*”. La calidad metodológica se evaluó mediante la escala *Effective Public Health Practice Project: Quality Assessment Tool for Quantitative Studies*. Se incluyeron 11 artículos en la revisión. La asociación entre las terapias permitió identificar una mejor adherencia al tratamiento farmacológico, disminución de los síntomas iniciales (positivos, negativos y psicopatología general), disminución de la tasa de interrupción del tratamiento, menor riesgo de recaída y reingreso, así como mejora en la interacción social, ocupacional y calidad de vida. Se concluye que el tratamiento farmacológico no es lo suficientemente completo como para actuar sobre todos los síntomas característicos de la enfermedad, y se ha demostrado que la asociación con la TCC es efectiva, convirtiéndose en un importante instrumento de atención en la esquizofrenia.

Palabras clave: Psicoterapia. Terapia cognitivo-conductual. Esquizofrenia. Farmacoterapia. Revisión sistemática.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença mental caracterizada por uma desorganização dos aspectos cognitivos do indivíduo, o que impacta significativamente em sua vida social^{1,2}. Caracteriza-se como umas das desordens mais desafiadoras e complexas devido às suas consequências³ e sua etiologia multifatorial, diante da ausência de fatores neurobiológicos consistentes. Comumente, a esquizofrenia surge de forma precoce na juventude, entre 15 e 54 anos, com prognóstico variável, podendo evoluir para o predomínio de sintomas incapacitantes, tais como: embotamento afetivo, isolamento social e dificuldades cognitivas, alteração de atenção e compreensão e catatonia⁴. É prevalente em ambos os sexos, independentemente de etnicidade e identidade cultural^{5,6}.

Os efeitos benéficos dos antipsicóticos sobre os sintomas positivos em pacientes agudos com esquizofrenia⁷, principalmente através das ações nos receptores de dopamina^{8,9}, estão bem estabelecidos. As proposições dopaminérgicas são as mais aceitas e se relacionam com as teorias neuroquímicas¹⁰. Nelas, ocorre uma elevação da ação dos receptores de dopamina (D2) e, conseqüentemente, o surgimento dos sintomas positivos (delírios e alucinações) e negativos (depressão e desmotivação)¹¹. No entanto, a longo prazo, em cerca de 40% dos pacientes, o resultado ainda permanece insatisfatório, pois continuam a sofrer de um ou mais sintomas angustiantes da esquizofrenia, mesmo utilizando o medicamento prescrito¹².

Segundo Kapur¹³, o uso dos antipsicóticos apenas “amortecem” as experiências que causam ou contribuem para a formação de sintomas psicóticos, como os delírios, mas não “apagam” os sintomas; a eliminação ou melhoria dos sintomas, em longo prazo, requer que o paciente “trabalhe” e reavalie suas experiências. Incorporada aos princípios básicos da maioria das intervenções psicológicas para transtornos psiquiátricos, a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) tem sido utilizada com a finalidade de trabalhar com as experiências vivenciadas pelos pacientes, ajudando-os a reavaliá-las¹⁴, configurando-se como um importante instrumento de cuidado na esquizofrenia.

A TCC se desenvolveu como uma terapia para solucionar dificuldades e problemas imediatos, de maneira estruturada, com o objetivo de alterar os pensamentos e comportamentos desajustados, se descrevendo como uma psicoterapia breve empregada de forma individual e coletiva, com uma abordagem direta e flexível¹⁵. A TCC é efetiva em vários transtornos psiquiátricos por apresentar redução de sintomas e taxas de recorrência, com o uso ou não dos antipsicóticos. Além disso, demonstrou bastante eficácia em relação aos sintomas positivos residuais e negativos da esquizofrenia e, principalmente, na gravidade global da sintomatologia aguda¹⁶.

Devido à cronicidade da esquizofrenia, surge a associação entre os tratamentos psicológico e farmacológico, já que a TCC vem se mostrando como um recurso terapêutico muito importante, integrado ao tratamento farmacológico, na recuperação e reabilitação do paciente com esquizofrenia no âmbito interpessoal e social¹⁷. Desse modo, o presente trabalho tem o objetivo de sumarizar os resultados de estudos nacionais e internacionais que avaliaram os benefícios da TCC associada ao tratamento farmacológico da esquizofrenia.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, baseada nas normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁸, sobre estudos que avaliaram os benefícios da TCC no tratamento farmacológico da esquizofrenia. Para tanto, foi realizada a busca eletrônica de artigos indexados nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, publicados no

período de janeiro de 2000 a setembro de 2016, a partir da conjugação dos seguintes descritores (DeSC/Mesh): “cognitive behavioral therapy” AND “schizophrenia” AND “antipsychotics”.

Foram instituídos como critérios de inclusão os artigos nacionais e internacionais que analisaram os benefícios da TCC no tratamento farmacológico da esquizofrenia, publicados em português e inglês. Foram excluídos os artigos de revisão, dissertações, teses, editoriais e estudos que envolvessem animais. Os estudos disponíveis nas bases de dados foram selecionados e analisados por dois revisores independentes (DLS Wanderley e KMO Nogueira), usando formulários que contemplavam os critérios de elegibilidade. Foram analisados título, resumo e, por fim, o artigo na íntegra. Discordâncias entre os dois revisores foram resolvidas com consulta a um terceiro revisor.

As informações pertinentes dos artigos selecionados foram sistematizadas em planilha contendo as seguintes informações: autor, ano de publicação, local de realização do estudo, tipo de estudo, número da amostra, escore da avaliação da qualidade metodológica dos estudos, tratamento farmacológico utilizado, técnicas utilizadas na TCC e os benefícios da TCC associada ao tratamento farmacológico. O local do estudo foi descrito conforme o país e, quando disponível, segundo o estado e a cidade de realização. Quanto ao aspecto temporal, os artigos foram apresentados segundo o ano de publicação. A amostra de cada estudo foi caracterizada conforme o número dos participantes.

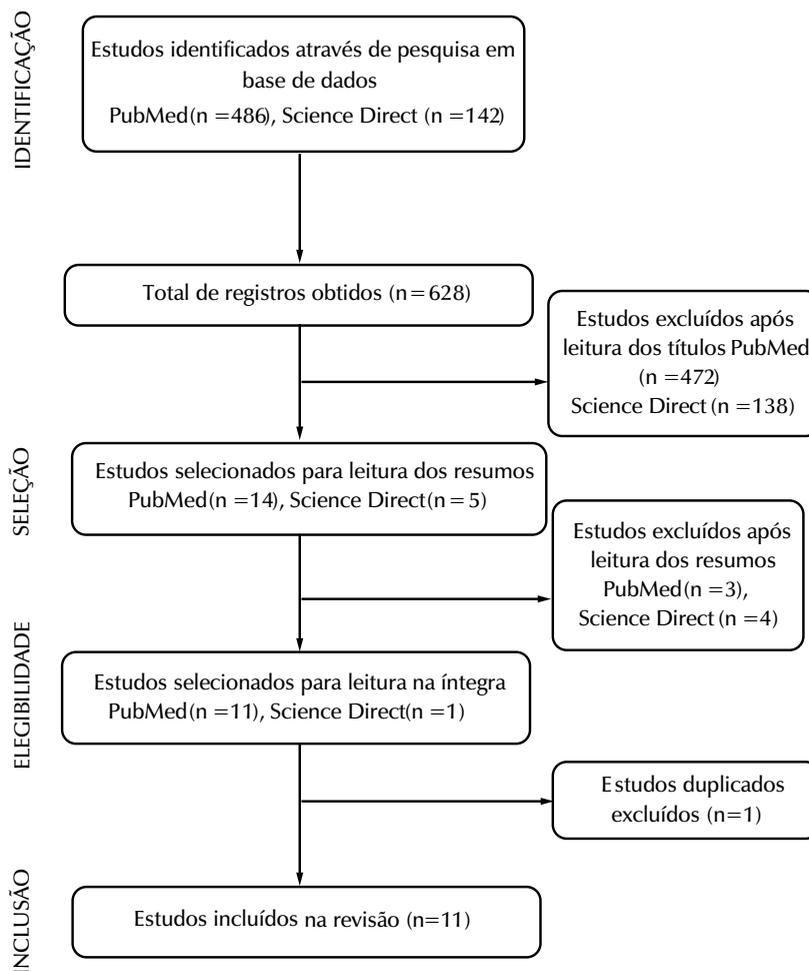
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

Dois autores (DLS Wanderley e KMO Nogueira) pontuaram a qualidade metodológica dos artigos selecionados de acordo com a escala *Effective Public Health Practice Project: Quality Assessment Tool for Quantitative Studies* (QATQS). Dessa escala, utilizaram-se cinco itens para avaliação dos estudos: (1) vies de seleção; (2) desenho de estudo; (3) fatores de confundimento; (4) métodos de coleta de dados; e (5) tipo de análise empregada para o desfecho. Ao final, cada estudo recebeu uma pontuação da escala QATQS, sendo considerados “fortes” no caso de nenhum dos quesitos terem sido avaliados como fraco; “moderados” os que apresentaram um dos quesitos classificado como fraco; e “fracos” os com um ou mais quesitos assim avaliados.

RESULTADOS

As estratégias de busca estão apresentadas na **Figura 1**. Identificou-se 628 artigos nas bases de dados. Foram excluídos os artigos de revisão, dissertações ou teses, além das duplicidades e dos que traziam exclusivamente o tratamento farmacoterapêutico ou somente a utilização da TCC no cuidado ao paciente com esquizofrenia. Assim, 11 artigos foram eleitos para análise na revisão sistemática^{3,19-28}.

Figura 1 – Fluxograma descritivo das etapas de revisão sistemática nas bases de dados PubMed e ScienceDirect. Barreiras, Bahia – 2019



Fonte: Elaboração própria.

As principais características dos estudos selecionados estão apresentadas na **Tabela 1**. Ao classificar os estudos quanto ao delineamento, notou-se a presença exclusiva dos ensaios clínicos randomizados, bem como de qualidade metodológica classificada como forte. Os artigos selecionados foram realizados em sete países diferentes, sendo três na China^{3,25,28} e três no Reino Unido^{22,23,26}, os países com mais publicações, seguidos dos Estados Unidos (dois)^{21,24}, Malásia, Holanda, Bélgica e Noruega (um artigo cada país)^{19,20,27}. A revisão sistemática abrangeu estudos conduzidos entre 2000 e 2016, com maior concentração em 2010 (com três publicações), todos publicados em inglês (Tabela 1)²³⁻²⁵. Nos artigos da China, a amostra estudada variou de 134 a 1.268 pacientes; no Reino Unido, de 72 a 211; e nos Estados Unidos, de 33 a 65.

Tabela 1 – Características dos estudos que analisaram a associação da TCC no Tratamento Farmacológico da Esquizofrenia, 2000-2016. Barreiras, Bahia – 2019

Autor/Ano de publicação	Local/ Tipo de estudo	Amostra (n)	Escore de qualidade
Azhar (2000) ¹⁹	Malásia/ECR*	20 pacientes ambulatoriais diagnosticados com esquizofrenia crônica segundo o DSM IV, metade homens e metade mulheres.	Forte
Valmaggia et al. (2005) ²⁰	Holanda e Bélgica/ECR	62 pacientes, 36 alocadas para a TCC e 26 para o aconselhamento de apoio.	Forte
Granhölm et al. (2008) ²¹	San Diego, Califórnia/ECR	65 pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.	Forte
Brabban et al. (2009) ²²	Reino Unido/ECR	211 pacientes, que foram divididos em dois grupos, um com TCC em conjunto com TAU** e outro somente TAU.	Forte
Kurami et al. (2010) ²³	Sul de Londres e Maudsley/ECR	72 pacientes, dos quais 26 receberam TCCP*** + TAU e 26 continuaram com TAU, e um grupo de 20 participantes saudáveis com uma história de doença mental.	Forte
Pinninti et al. (2010) ²⁴	New Jersey/ECR	33 pacientes, sendo que 18 receberam tratamento com antipsicóticos e 15 receberam tratamento com TCC e com os antipsicóticos.	Forte
Guo et al. (2010) ²⁵	China/ECR	1.268 pacientes com esquizofrenia. Sendo que 633 foram designados para receber antipsicóticos combinado com intervenção psicossocial e 635 para receber somente antipsicóticos.	Forte
Kurami et al. (2012) ²⁶	Sul de Londres, Reino Unido/ECR	56 pacientes ambulatoriais, 54 com esquizofrenia e 2 com transtorno esquizoafetivo. TAU+TCCP = 28 pacientes, e TAU = 28 pacientes.	Forte
Sigrunarsón et al. (2013) ²⁷	Noruega/ECR	50 pacientes com esquizofrenia crônica, esquizoafetivos ou esquizofreniforme, sendo 30 pacientes para tratamento integrado e 20 pacientes TAU, com 30 homens e 20 mulheres.	Forte
Zhang et al. (2014) ²⁸	China/ECR	1.268 Pacientes com esquizofrenia. (633 no grupo com antipsicóticos + TCC; 635 com Tratamento usual – TAU).	Forte
Chien et al. (2016) ³	China/ECR	134 pacientes com esquizofrenia, sendo que 67 receberam uma terapia para a adesão além de cuidados habituais e os outros 67 receberam somente tratamento psiquiátrico habitual.	Forte

Fonte: Elaboração própria.

*ECR: Ensaio Clínico Randomizado

**TAU: Tratamento Usual

***TCCP: Terapia Cognitivo-Comportamental para Psicose

PANSS: Escala de Síndrome Positiva e Negativa

TCC: Terapia Cognitivo-Comportamental

Com relação ao tratamento farmacológico com uso de antipsicóticos, quatro estudos utilizaram tanto os antipsicóticos atípicos quanto os típicos^{19,25,26,28} e dois estudos destacaram o uso dos mesmos medicamentos (clorpromazina, sulpirida, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina ou aripiprazol)^{25,28}. Ainda dentro do tratamento farmacoterapêutico, houve estudos que fizeram uso somente da risperidona, haloperidol e clorpromazina¹⁹. No entanto, o último estudo citou apenas a utilização de antipsicóticos atípicos e típicos sem nomenclaturas dos

medicamentos²⁶. Três estudos adotaram somente os antipsicóticos atípicos^{3,20,24}, à medida que dois artigos adotaram os antipsicóticos típicos^{21,23}. Dois artigos utilizaram apenas a terminologia “antipsicóticos”^{22,27} (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Benefícios da TCC no Tratamento Farmacológico da Esquizofrenia, 2000-2016. Barreiras, Bahia – 2019

(continua)

Autor/Ano de publicação	Tratamento farmacológico	Técnicas empregadas	Benefícios da TCC associado ao tratamento farmacológico
Azhar (2000) ¹⁹	Uso de antipsicóticos típicos e atípicos: Risperidona, Haloperidol e Clorpromazina.	- Convicção na crença ilusória - Habilidades de enfrentamento - Sessões individuais de 40 min a 1 hora uma vez por semana no decorrer do estudo	- Redução das crenças delirantes - Declínio em ambos os escores de depressão e ansiedade para ambos os grupos de pacientes com a convicção de crenças delirantes A TCC foi mais eficaz do que o aconselhamento de apoio sobre as alucinações auditivas (F(1,57) = 6,43, P = 0,014) e interpretação cognitiva (F (1,57) = 6,86, P = 0,011)
Valmaggia et al. (2005) ²⁰	Antipsicótico atípico: Clozapin, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina	- Psicoeducação - 22 semanas de terapia com sessão uma vez por semana	- Melhora do funcionamento de aprendizagem verbal/memória em relação ao tratamento padrão sozinho - Participantes com déficits neuropsicológicos leves e graves mostraram benefício comparável na THSCC + TAU - Redução do comprometimento neuropsicológico
Granholm et al. (2008) ²¹	Antipsicóticos típicos (Clorpromazina) - Antidepressivos - Estabilizador de humor e anticolinérgicos	- 24 sessões semanais de 2h com THSCC - Modificações de crenças, resolução de problemas e pensamento desafiador, <i>roleplay</i> , comunicação, treinamento de habilidades sociais, tarefas de casa	- A TCC reduziu 25% dos sintomas gerais no sexo feminino (P < 0,005) - Menor desistência dos homens em relação ao tratamento, 11% menor do que a encontrada no grupo TAU - Redução global dos sintomas em pacientes com delírios
Brabban et al. (2009) ²²	Uso de antipsicóticos	- 6 sessões de 1 hora de duração ao longo de 2 a 3 meses.	- No grupo TAU + TCCP, houve uma redução significativa nas avaliações dos sintomas (escores totais PANSS: T19 = 3,73, p = 0,001; sintomas positivos: T19 = 3,81, p = 0,001; sintomas negativos: T19 = 2,17, p = 0,043; psicopatologia geral: T19 = 3,32, p = 0,004) e melhora dos sintomas iniciais (positivos, negativos e psicopatologia geral) da esquizofrenia (total de sintomas, PANSS: r = 0,914, p < 0,001)
Kurami et al. (2010) ²³	Uso de antipsicóticos típicos	- Modificação dos esquemas disfuncionais - Reavaliação as experiências dos pacientes através de suas perspectivas - 16 sessões semanalmente ou quinzenalmente, com duração de até 1 hora	- Os pacientes apresentaram delírios menos graves e melhora durante o período de três meses após o fim do tratamento - Pacientes em ambos os grupos apresentaram menos ansiedade
Pinninti et al. (2010) ²⁴	Uso de antipsicóticos de segunda geração Ansiolíticos Antidepressivos	- Formulação cognitiva dos sintomas - Trabalhos de casa: registros de pensamento disfuncionais e disfuncionais para vozes e delírios	

Tabela 2 – Benefícios da TCC no Tratamento Farmacológico da Esquizofrenia, 2000-2016. Barreiras, Bahia – 2019

(conclusão)

Autor/Ano de publicação	Tratamento farmacológico	Técnicas empregadas	Benefícios da TCC associado ao tratamento farmacológico
Guo et al. (2010) ²⁵	Uso de antipsicóticos típicos e atípicos: clorpromazina, sulpirida, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina ou aripiprazol	- 48 sessões de grupo com duração de 1 hora as sessões - Psicoeducação - Intervenção familiar - Treinamento de habilidades	- As taxas de interrupção do tratamento foram menores no grupo do tratamento combinado (32,8%) em relação ao grupo de tratamento com uso só de medicação (46,8%). - O grupo que recebeu tratamento combinado apresentou maior melhora na percepção ($p < 0,001$), na interação social ($p = 0,002$), nas atividades da vida diária ($p < 0,001$) e em quatro dos domínios da qualidade de vida, menor risco de recaída (HR: 0,57; IC: 95%, 0,44-0,74; $p < 0,001$) - Melhor adesão ao tratamento (32,8%).
Kurami et al. (2012) ²⁶	Uso de antipsicóticos típicos e atípicos	Sessões semanais ou quinzenais da TCC para Psicose	- Houve redução dos sintomas positivos ($F = 4,94$, $p = 0,03$), negativos ($F = 6,43$, $p = 0,02$) e psicopatologia geral ($F = 4,25$, $p = 0,04$)
Sigrunarson et al. (2013) ²⁷	Uso de antipsicóticos	- Tratamento familiar e individual cognitivo comportamental; Treinamento de habilidades e resolução de problemas. - Trabalho de reabilitação promoção e vida independente; Psicoterapia de apoio e Psicoeducação	- Maior tempo médio para readmissão (2.474 dias) em comparação ao grupo TAU (1 687 dias). No entanto, não houve diferenças significativas no tempo de readmissão ($\chi^2 = 2,055$, $df = 1$, $p = 0,05$)
Zhang et al. (2014) ²⁸	Antipsicóticos atípicos e típicos: clorpromazina, sulpirida, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina ou aripiprazol	- Psicoeducação - Intervenção familiar - Treinamento de habilidades - 48 sessões durante 12 meses	- Tratamento rentável para o paciente em estágio inicial - Menor percentual (14,6%) de pessoas com uma recaída comparada ao grupo TAU (22,5%) ($\chi^2 = 12,899$, $df = 1$, $p < 0,001$) - Menos readmissão (6,5%) comparada ao grupo TAU (11,2%) ($\chi^2 = 8,540$, $df = 1$, $p = 0,003$)
Chien et al. (2016) ³	Uso de antipsicótico Atípico: haloperidol.	- 6 sessões de 2 horas a cada 2 semanas em um período de 12 semanas - Entrevista motivacional (MI) com técnica confrontamental - Reexaminar e melhorar os conhecimentos, atitudes (ambivalência) - Treinamento de habilidades - Aconselhamento individual ou familiar	- Melhora significativa da severidade dos sintomas ($F(1,127) = 10,10$, $p < 0,003$) - Melhora na adesão à medicação ($p < 0,005$) e na visão sobre a doença/tratamento ($F(1,127) = 10,98$, $p < 0,001$) - Diminuição na duração de re-hospitalizações ($F(1127) = 8,80$, $p < 0,005$) e melhorias significativas dos sintomas positivos, $F(2127) = 10,85$, $p < 0,001$, e negativos, $F(2125) = 9,14$, $p < 0,005$)

Fonte: Elaboração própria.

TCCP: Terapia Cognitivo-Comportamental para Psicose

TAU: Tratamento Usual

PANSS: Escala de Síndrome Positiva e Negativa

TCC: Terapia Cognitivo-Comportamental

No que se refere às técnicas utilizadas da TCC, foram elencadas 22 nos estudos. Houve o predomínio do treinamento de habilidades^{3,21,25,27,28} e da psicoeducação^{20,25,27,28}. Os artigos selecionados identificaram a eficácia da TCC associada ao tratamento usual (TAU), com melhor adesão ao tratamento farmacológico, diminuição dos sintomas iniciais (positivos, negativos e psicopatologia geral), diminuição da taxa de interrupção de tratamento, menor risco de recaída, recidivas e readmissão, bem como melhora na interação social, ocupacional e na qualidade de vida (Tabela 2). Além disso, as mulheres apresentaram maior predisposição para diminuir os sintomas gerais do que os homens.

DISCUSSÃO

A TCC é um modelo psicoterápico baseado em técnicas e combinações estratégicas cognitivas associadas a procedimentos comportamentais, agrupando tanto teorias da personalidade quanto teorias da psicopatologia^{29,30}. Pesquisas demonstraram que intervenções psicossociais passaram a ser importantes aliadas da intervenção medicamentosa no tratamento da esquizofrenia³¹. A TCC, por exemplo, auxilia na esfera social, familiar e individual, levando à redução dos índices de recaídas e à diminuição da severidade dos delírios e alucinações^{32,33}.

A TCC se utiliza de um grupo de técnicas, com predomínio do treinamento de habilidades e da psicoeducação. O treinamento de habilidades se configura como um conjunto de classe e subclasse de comportamentos que o sujeito exibe para atender as diferentes situações sociais que podem ocorrer em diversos contextos. Na esquizofrenia, a intervenção é direcionada a minimizar problemas interpessoais, com vistas ao crescimento das habilidades sociais^{34,35}. Outra técnica utilizada foi a psicoeducação, que pode ser definida como uma intervenção que aumenta o conhecimento e a compreensão do paciente sobre uma desordem. Ela pode ser trabalhada a nível individual, grupal ou familiar, permitindo que os pacientes com esquizofrenia possam lidar de forma mais eficaz com a doença, abrangendo informações sobre etiologia, funcionamento e tratamento^{36,37}.

Os medicamentos antipsicóticos são essenciais para o tratamento de manutenção a longo prazo de pacientes com esquizofrenia³. Os antipsicóticos se dividem em dois grupos: os típicos ou neurolépticos (primeira geração) e atípicos (segunda geração), na qual a dos medicamentos resulta na redução dos sintomas positivos da esquizofrenia, delírios, alucinações e prevenção das recaídas psicóticas^{19,38,39}.

É importante resgatar que até os anos 1950 não havia recursos para tratar os pacientes psiquiátricos. A única solução era confiná-los em hospitais ou asilos para o resto de suas vidas⁴⁰. Dessa forma, a introdução dos antipsicóticos resultou em uma grande transformação que

ficou conhecida como a “revolução farmacológica da psiquiatria”, pois permitiu que os pacientes internados em manicômios pudessem ser medicados em casa e conviver em sociedade⁴¹. Nesta revisão, os medicamentos antipsicóticos mais utilizados foram a clorpromazina, risperidona e clozapina^{20,21,25,28}. Ademais, a risperidona é o medicamento que proporciona maior adesão ao tratamento, por ser mais eficaz em sintomas positivos e negativos, sintomas afetivos e pensamentos desorganizados, de modo que os pacientes atingem um nível melhor de cognição, ficando mais concentrados e, assim, respondem mais facilmente ao tratamento^{19,34}.

Os resultados encontrados neste estudo demonstram os benefícios que a intervenção psicossocial associada ao tratamento medicamentoso pode oferecer aos pacientes com esquizofrenia. As crenças delirantes são sintomas que diminuem quando se faz o tratamento da TCC associado ao farmacológico. As intervenções cognitivo-comportamentais são pautadas na conceituação cognitiva, uma técnica utilizada para compreender o modo de funcionamento do paciente, possibilitando sua adesão ao tratamento e a escolha de procedimentos eficazes para produzir mudanças cognitivas, emocionais e comportamentais⁴². Esse benefício não poderia ser adquirido somente com a terapia medicamentosa, e em associação, proporciona um enfraquecimento das crenças ilusórias –falsas crenças sustentadas com convicção pelo indivíduo^{19,43}.

A TCC é uma intervenção frequentemente usada para pacientes com esquizofrenia, possibilitando maior adesão ao tratamento farmacológico, aconselhamento de suporte para a família e efetividade em relação aos sintomas positivos e negativos⁴⁴. A falta de adesão ao tratamento está diretamente associada a desfechos graves, como o aumento do risco de suicídio, do uso de drogas ilícitas, internações e recaídas⁴⁵. A adesão ao tratamento é anterior a todo investimento humano, científico e no desenvolvimento de medicamentos mais eficazes. Apenas um terço dos pacientes pratica a adesão, e outro terço de forma parcial, ou seja: falham de tempos em tempos em tomar a medicação ou reduzem as doses. A parcela final não segue as orientações de modo geral⁴⁶.

A psicoterapia utilizada na avaliação pós-tratamento de pacientes internados se mostrou mais eficaz do que o grupo que recebeu aconselhamento de apoio, com benefícios significativos em relação à diminuição e origem das alucinações auditivas, assim como de sua frequência, intensidade e duração. Também verificou-se melhor desempenho em características físicas, interpretação cognitiva e redução de 20% nos sintomas da subescala positiva da Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS). Ademais, através dos resultados obtidos no estudo de Valmaggia et al.²⁰, é possível observar que a intervenção psicológica proporcionou uma melhora relativa nos sintomas psicóticos de pacientes internados.

Considerando os benefícios da TCC, foi constatado que as mulheres apresentam maior predisposição para diminuir os sintomas gerais do que os homens. Essa diferenciação se deve ao fato de as mulheres terem maior facilidade em processar informações, constituir relacionamentos e desenvolver alianças durante e depois o período de terapia²². Outra hipótese refere-se ao início tardio da esquizofrenia no sexo feminino⁴⁷. Em relação à história natural da doença, as mulheres manifestam menores números de recaídas e suicídios, além de remissão de sintomas e menor tempo de estadia em hospitais⁴⁸.

Aproximadamente 50% dos pacientes com esquizofrenia não tomam medicamentos da forma como foram prescritos, acarretando algumas complicações no tratamento do indivíduo^{49,50}. Nesse contexto, o estudo de Chien et al.³ mostrou que os participantes da TCC apresentaram melhor adesão aos medicamentos no decorrer do tempo, quando comparados ao grupo do TAU. Trata-se de tratamentos continuados como a enfermagem, psiquiatria e gestão de medicamentos antipsicóticos. Outros benefícios da psicoterapia considerados foram a evolução da visão do paciente sobre a doença e o tratamento, diminuição da quantidade de internações e melhora significativa dos sintomas positivos e negativos³.

A TCC em conjunto com a intervenção farmacológica tem sido indicada como tratamento de rotina para esquizofrenia. Os antipsicóticos de segunda geração (ASG) contribuem de forma mais eficaz na associação dos dois tratamentos. Os ASG se mostram, em sua maioria, mais eficazes do que os antipsicóticos de primeira geração na redução da psicopatologia⁵¹. Esses benefícios referem-se às significativas melhoras em relação ao nível de delírio, permanecendo menos graves e com menor quadro de ansiedade, com equivalência de duração de três meses após o fim do tratamento²⁴.

O estudo de Guo et al.²⁵ observou que os pacientes que participaram do grupo de tratamento associado (67,2%) apresentaram melhor adesão comparados aos que fizeram apenas o tratamento com antipsicóticos (53,2%). Além disso, verificou-se que pacientes no grupo associado apresentaram menos recaídas, baixos riscos de recidiva e menor readmissão e interrupção do tratamento, favorecendo a melhoria da interação social e ocupacional e da qualidade de vida. No estudo de Sigrúnarson et al.²⁷, também constatou-se que o grupo que utilizou a psicoterapia obteve tempo médio maior para readmissão do tratamento em comparação ao grupo TAU.

Os primeiros sinais e sintomas da esquizofrenia geralmente se iniciam com os sintomas prodrômicos. Esse período se caracteriza por sintomas inespecíficos, tais como dificuldade de atenção e concentração, insônia, ansiedade, isolamento social e irritabilidade, podendo surgir e permanecer por algumas semanas ou até meses antes do aparecimento

de sintomas mais característicos da doença^{17,52}. Nesse contexto, Kurami et al.²⁶ analisaram as mudanças dos sintomas iniciais da esquizofrenia nos pacientes em tratamento associado (TCCP + TAU), com o objetivo de identificar a eficácia da associação dos dois tratamentos, e obtiveram como resultado a redução dos sintomas positivos, negativos e psicopatologia geral.

Os autores observaram que pacientes que receberam a intervenção com a TCC apresentaram redução na gravidade dos sintomas apresentados pela doença²⁶. Os sintomas mais característicos da esquizofrenia foram alucinações e delírios (sintomas positivos), transtornos de pensamentos e da fala, déficits cognitivos e perturbações das emoções (sintomas negativos)⁵³. O grupo TCC + TAU mostrou escore de mudança nesses sintomas: PANSS: $t_{19} = 3,73$, $p = 0,001$; sintomas positivos: $t_{19} = 3,81$, $p = 0,001$; sintomas negativos: $t_{19} = 2,17$, $p = 0,043$; psicopatologia geral: $t_{19} = 3,32$, $p = 0,004$), caracterizando melhoras significativas dos sintomas.

Os estudos de avaliação econômica de antipsicóticos conduzidos em diversos países sugerem que os tratamentos com olanzapina e risperidona geram custos totais equivalentes entre si e inferiores ao haloperidol⁵⁴⁻⁵⁷. Tais pesquisas mostram que apesar de terem custo de aquisição mais elevado, os ASG são mais custo-efetivos que os da primeira geração, principalmente devido à menor probabilidade de hospitalização. Nesse contexto, cabe destacar os benefícios da associação entre os medicamentos antipsicóticos com a intervenção psicossocial. Essa combinação aparece de forma mais rentável do que o TAU para os pacientes com esquizofrenia de estágio inicial²⁸. O tratamento associado estabeleceu gastos menores em relação aos pacientes que fazem apenas o TAU, havendo menor número de pacientes com recaídas (14,6%) e readmissão (6,5%). Desse modo, o uso da TCC associada ao TAU desempenha um papel importante na redução de sintomas positivos e negativos, demonstrando ser extremamente relevante nesse processo⁵⁸.

Estima-se que 40% a 60% de pacientes esquizofrênicos manifestam algum déficit cognitivo que pode afetar a atenção e memória^{59,60}. No estudo que avaliou a capacidade neurológica utilizando treinamento de habilidades social, cognitivo e comportamental (THSCC), foi constatado que os participantes com tratamento associado apresentaram maior desenvolvimento das funções cognitivas em comparação com aqueles que fizeram, apenas, o uso do TAU. Sendo assim, os pacientes do tratamento associado têm a possibilidade de diminuição do comprometimento neuropsicológico²¹.

Através desta investigação sistemática e diante dos benefícios observados, destaca-se a importância da utilização da TCC associada ao tratamento farmacológico de pacientes com esquizofrenia. Além disso, é importante destacar que os psicofármacos são importantes na linha de frente das doenças psiquiátricas. Partindo desse pressuposto, o tratamento medicamentoso

não é suficientemente completo para agir em todos os sintomas característicos da doença, o que torna relevante explorar a contribuição da psicoterapia na complexidade que envolve o transtorno mental. Dessa forma, o tratamento associado com a TCC vem desempenhando ações eficazes com resultados bastante importantes nos diversos sintomas da esquizofrenia, contribuindo para a melhor qualidade de vida dos pacientes acometidos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com esta revisão sistemática, foi possível verificar que há na literatura consultada poucos estudos que avaliem os benefícios da TCC associada ao tratamento farmacológico da esquizofrenia. Pôde-se compreender que essa doença é altamente incapacitante, sendo caracterizada pela presença de sintomas positivos e negativos. No que se refere ao tratamento farmacológico, observou-se o uso de antipsicóticos típicos e atípicos, com maior predominância da utilização da clorpromazina, risperidona e clozapina, sendo a risperidona o medicamento que proporciona maior adesão ao tratamento.

No que se refere às técnicas utilizadas da TCC, houve destaque para o treinamento de habilidades e a psicoeducação, como estratégias assertivas para melhora do quadro clínico do paciente. Nessa direção, a associação da TCC ao tratamento farmacológico demonstrou melhores desfechos clínicos, com melhora global dos pacientes esquizofrênicos, reduzindo os déficits de funcionamento cognitivo e possibilitando maior adesão ao tratamento farmacológico, com significativa diminuição tanto dos delírios quanto das alucinações e menor readmissão e interrupção do tratamento. Tais evidências são sustentadas por resultados de ensaios clínicos randomizados.

COLABORADORES

1. Concepção do projeto, análise e interpretação dos dados: Dierlen Lourrainy Souza Wanderley, Kamila Menara de Oliveira Nogueira, Mússio Pirajá Mattos e Daiene Rosa Gomes.

2. Redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual: Dierlen Lourrainy Souza Wanderley, Kamila Menara de Oliveira Nogueira, Mússio Pirajá Mattos e Daiene Rosa Gomes.

3. Revisão e/ou aprovação final da versão a ser publicada: Dierlen Lourrainy Souza Wanderley, Kamila Menara de Oliveira Nogueira, Mússio Pirajá Mattos e Daiene Rosa Gomes.

4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra: Dierlen Lourrainy Souza Wanderley, Kamila Menara de Oliveira Nogueira, Mússio Pirajá Mattos e Daiene Rosa Gomes.

REFERÊNCIAS

1. Duraõ MAS, Souza MCBM. Cotidiano de portadores de esquizofrenia, após uso de antipsicótico atípico e acompanhamento em grupo: visão familiar. *Rev latinoam enferm.* 2006;14(4):586-92.
2. Simas MLB, Nogueira RMTBL, Menezes GMM, Amaral VF, Lacerda AM, Santos NA. O uso de pinturas de Dalí como ferramenta para avaliação das alterações na percepção de forma e tamanho em pacientes esquizofrênicos. *Psicol USP.* 2011;22(1):67-80.
3. Chien WT, Mui J, Gray R, Cheung E. Adherence therapy versus routine psychiatric care for people with schizophrenia spectrum disorders: a randomised controlled trial. *BMC Psychiatric.* 2016;16(42):1-14.
4. Generoso CM. O funcionamento da linguagem na esquizofrenia: um estudo lacanian. *Ágora.* 2008;11(2):267-81.
5. Schmitt A, Reich-Erkelenz D, Gebicke-Harter P, Falkai P. Estudos transcriptômicos no contexto da conectividade perturbada em esquizofrenia. *Rev psiquiatr clín.* 2013;40(1):10-5.
6. Durãõ MAS, Souza MCBM, Miasso AI. Cotidiano de portadores de esquizofrenia após o uso de clozapina e acompanhamento grupal. *Rev Esc Enferm USP.* 2006;41(2):251-7.
7. Kasper S. Optimisation of long-term treatment in schizophrenia: Treating the true spectrum of symptoms. *Eur Neuropsicofarmacol.* 2006;16(Supl. 3):S135-41.
8. Kapur S, Remington G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry.* 2001;50(11):873-83.
9. Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia. *Int Rev Neurobiol.* 2007;78:1-39.
10. Araripe Neto AGA, Bressan RA, Bussato Filho, G. Fisiopatologia da Esquizofrenia: Aspectos atuais. *Rev psiquiatr clín.* 2007;34(2):198-203.
11. Reis CG, Arruda ALA. Fisiopatologia da esquizofrenia baseada nos aspectos moleculares da hipótese glutamatérgica. *Rev bras farm.* 2011;92(3):118-22.
12. Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD, Warrington LE, Watsky EJ, Siu CO. Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(9):1233-48.
13. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(1):13-23.

14. Garety PA, Bebbington P, Fowler D, Freeman D, Kuipers E. Implicações para a pesquisa neurobiológica de modelos cognitivos da psicose: um trabalho teórico. *Psychol Med.* 2007;37(10):1377-91.
15. Barbosa JLC, Borba A. O surgimento das terapias cognitivo-comportamentais e suas consequências para o desenvolvimento de uma abordagem clínica analítico-comportamental dos eventos privados. *Rev bras ter comport cogn.* 2010;12(1-2):60-79.
16. Ciceri CG, Saldarriaga MVO, Franco JG. Terapia cognitivo-conductual em esquizofrenia: uma revisão narrativa de la literatura. *Rev colomb psiquiatr.* 2008;37(1):164-174.
17. Ferreira Junior BC, Barbosa MA, Barbosa IG, Hara C, Rocha FL. Alterações cognitivas na esquizofrenia: Atualização. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* 2010;32(2):57-63.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine.* 2009;6(7):e1000097.
19. Azhar MZ. Comparison of Risperidone and other neuroleptics in the management of chronic schizophrenia Using cognitive therapy. *Med J Malaysia.* 2000;55(1):7-13.
20. Valmaggia LR, Gaag MV, Tarrier N, Pijnenborg M, Slooff CJ. Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2005;186:324-30.
21. Granholm E, Mcquaid JR, Link PC, Fish S, Patterson T, Jeste DV. Neuropsychological predictors of functional outcome in cognitive behavioral social skills training for older people with schizophrenia. *Schizophr res.* 2008;100(1-3):133-43.
22. Brabban A, Tai S, Turkington D. Predictors of outcome in brief cognitive behavior therapy for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(5):859-64.
23. Kurami V, Antonoval E, Fannon D, Peters ER, Ffytche DH, Premkumar P, et al. Beyond dopamine: functional MRI predictors of responsiveness to cognitive behaviour therapy for psychosis. *Front behav neurosci.* 2010;4(4):1-15.
24. Pinninti NR, Rissmiller DJ, Steer RA. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr res.* 2010;61(9):940-3.
25. Guo X, Zhai J, Liu Z, Fang M, Wang B, Wang C, et al. Antipsychotic medication alone versus combined with psychosocial intervention on outcomes of early

- stage schizophrenia: a randomized, one-year study. *Arch Gen Psychiatric*. 2010;67(9):895-904.
26. Kurami V, Premkumar P, Fannon D, Aasen I, Raghuvanshi S, Anilkumar AP, et al. Sensorimotor gating and clinical outcome following cognitive behavior therapy for psychosis. *Schizophrenia Res*. 2012;134(2-3):323-38.
 27. Sigrunarson V, Grawe RW, Morken G. Integrated treatment vs. treatment-as-usual for recent onset schizophrenia; 12-year follow-up on a randomized controlled trial. *BMC Psychiatric*. 2013;13(200):1-8.
 28. Zhang Z, Zhai J, Wei Q, Qi J, Guo X, Zhao J. Cost-effectiveness analysis of psychosocial intervention for early stage schizophrenia in China: a randomized, one-year study. *BMC Psychiatry*. 2014;14(212):1-7.
 29. Silva MA. Terapia cognitiva comportamental: da teoria à prática. *Psico-USF*. 2014;19(1):167-8.
 30. Knapp P, Beck AT. Fundamentos, modelos conceituais, aplicações e pesquisa da terapia cognitiva. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(Supl. 2):54-64.
 31. Costa NL, Calais SL. Esquizofrenia: intervenção em instituição pública de saúde. *Psicol USP*. 2010;21(1):183-98.
 32. Barreto EMP, Elkis H. Evidências de eficácia da terapia cognitiva comportamental na esquizofrenia. *Rev psiquiatr Clin*. 2007;34(2):204-20.
 33. Nowak I, Sabariego C, Switaj P, Anczewska M. Disability and recovery in schizophrenia: a systematic review of cognitive behavioral therapy interventions. *BMC Psychiatry*. 2016;228(16):1-15.
 34. Bandeira M, Costa MN, Prette ZAP, Carneiro EG. Qualidades psicométricas do Inventário de Habilidades Sociais (HS): estudo sobre a estabilidade temporal e a validade concomitante. *Rev Estudos Psicolog*. 2005;5(2):401-19.
 35. Murta SG. Aplicações do treinamento em habilidades sociais: análise da produção nacional. *Psicol Refl Crit*. 2005;18(2):283-91.
 36. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6:CD002831.
 37. Colom F, Vieta E. Melhorando o desfecho do transtorno bipolar usando estratégias não farmacológicas: o papel da psicoeducação. *Rev bras psiquiatr*. 2004;26(3):47-50.
 38. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia. Parte 1: Tratamento agudo. *Rev psiquiatr clín*. 2006;33(Supl. 1):7-64.

39. Bonadiman SL, Bonadiman RL, Silva DA. Avaliação do uso do biperideno em pacientes sob tratamento com fármacos antipsicóticos. *Acta Biomed Bras.* 2013;4(1):36-48.
40. Alves CRR, Silva MTA. A esquizofrenia e seu tratamento farmacológico. *Estud Psico (Campinas).* 2001;18(1):12-22.
41. Oliveira IR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Rev bras psiquiatr.* 2000;22(1):38-40.
42. Beck JS. *Terapia cognitivo-comportamental: teoria e prática.* 2a ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2013.
43. Correa CRGL. Certeza e crenças delirantes. *Mental.* 2008;9(10):41-67.
44. Souza EL, Zugman A, Leclerc E, Berberian AA, Brietzke E. Terapia cognitivo-comportamental na prevenção de psicose em populações de risco. *Rev bras ter cogn.* 2013;9(1):19-25.
45. Avrichir BS. Esquizofrenia: adesão ao tratamento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(4):410.
46. Magliano L, Fiorillo A, Malangone C, De Rosa C, Maj M. Patient functioning and family burden in a controlled, real-world trial of family psychoeducation for schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2006;57(12):1784-91.
47. Huber TJ, Rollnik J, Wilhelms J. Estradiol levels in psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26(1):27-35.
48. Chaves AC. Diferenças entre os sexos na esquizofrenia. *Rev bras psiquiatr.* 2000;22(1):21-2.
49. Velligan D, Mintz J, Maples N, Xueying L, Gajewski S, Carr H, et al. A randomized trial comparing in person and electronic interventions for improving adherence to oral medications in schizophrenia. *Schizophr Bull (Bp).* 2013;39(5):999-1007.
50. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:43-62.
51. Elkis H, Louza MR. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. *Rev psiquiatr clín.* 2007;34(2):193-7.
52. Louza Neto MR. Manejo clínico do primeiro episódio psicótico. *Rev bras psiquiatr.* 2000;22(1):45-6.
53. Silva RCB. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicol USP.* 2006;17(4):263-85.
54. Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GEM. Avaliação econômica do tratamento da esquizofrenia com antipsicóticos no Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Pública.* 2009;43(1):62-9.

55. Bagnall AM, Jones L, Ginnelly L, Lewis R, Glanville J, Gilbody S, et al. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technol Assess.* 2003;7(13):1-193.
56. Bobes J, Canas F, Rejas J, Mackel J. Economic consequences of the adverse reactions related with antipsychotics: an economic model comparing tolerability of ziprasidone, olanzapine, risperidone, and haloperidol in Spain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(8):1287-97.
57. Palmer CS, Brunner E, Ruiz-Flores LG, Paes-Agraz F, Revicki DA. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of schizophrenia. *Arch Med Res.* 2002;33(6):572-80.
58. Morrison AK. Cognitive behavior therapy for people with schizophrenia. *Psychiatric Edgmont.* 2009;6(12):32-9.
59. Adad MA, Castro R, Mattos, P. Aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia. *Rev bras psiquiatr.* 2000;22(1):31-4.
60. Meltzer HY, Thompson PA, Lee MA, Ranjan R. Neuropsychologic deficits in schizophrenia relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology.* 1996;14(35):278-388.

Recebido: 30.5.2019. Aprovado: 4.12.2020.