

Estudo-piloto com clozapina em hospital público: resultados de um ano de acompanhamento

Clozapine pilot study in a public hospital: one-year follow-up results

Carlos Eduardo da Rocha e Silva^a, Basilio de B Pereira^b, Marcia Rozenthal^c e Helio Elkis^d

^aPrograma de Pós-Graduação do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP). São Paulo, SP, Brasil. ^bFaculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, RJ. ^cPrograma de Esquizofrenia e Cognição do Instituto de Psiquiatria (IPUB) da UFRJ. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ^dDepartamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP) e Projesq – Projeto de Esquizofrenia – Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FM/USP. São Paulo, SP, Brasil

Resumo **Objetivos:** Estudo-piloto prospectivo e naturalístico para avaliação da efetividade e segurança do uso da clozapina em pacientes esquizofrênicos crônicos resistentes, em tratamento num hospital psiquiátrico público – Instituto Municipal Nise da Silveira, localizado no Rio de Janeiro, RJ.

Método: Foram tratados com clozapina, por um período de um ano, monitorados com hemogramas semanais nas 18 primeiras semanas e mensais nas subseqüentes, nove pacientes (sete homens e duas mulheres) com média de idade de 32,8 (variação entre 23 e 49) anos e duração média da doença de 11,3 (variação entre 3 e 29) anos, com diagnóstico de esquizofrenia (CID-10). Os pacientes foram avaliados pela PANSS e BPRS na admissão, no terceiro, no sexto, no nono e no 12^o mês de tratamento. Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste *t*.

Resultados: Ao final do primeiro ano, houve redução significativa dos valores dos sintomas positivos, negativos e de psicopatologia geral (PANSS). Quando da análise dos cinco componentes principais da PANSS (positivo, negativo, excitação, ansiedade/depressão, cognitivo), apenas o cognitivo não apresentou redução estatisticamente significativa. O escore total médio da BPRS apresentou diminuição significativa após um ano. Não foram observados efeitos adversos importantes.

Conclusões: Esses resultados sugerem que a clozapina, usada em programas de reabilitação psicossocial de hospitais públicos com um adequado monitoramento hematológico, é um antipsicótico seguro e efetivo, devendo ser incluída no arsenal terapêutico dos pacientes esquizofrênicos crônicos resistentes. Estudos controlados com tempo de seguimento longo e amostras maiores são necessários para determinar os benefícios da clozapina e demais novos antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos resistentes.

Descritores Esquizofrenia. Clozapina. Resultado de tratamento. Avaliação de resultados.

Abstract **Objective:** A prospective study was carried out to assess the effectiveness and safety of clozapine in chronic treatment resistant schizophrenic patients followed up over one year in a public psychiatric hospital, Instituto Municipal Nise da Silveira, Rio de Janeiro, Brazil.

Method: Nine patients (7 men and 2 women) with diagnosis of schizophrenia (CID-10), mean age 32.8 years old (range 23 to 49 years old) and a mean duration of the illness 11.3 years (range 3 to 29 years) were under continuous clozapine treatment for a year. Treatment effectiveness was assessed applying the positive, negative and general psychopathology scale (PANSS) and the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) at admission and 3, 6, 9 and 12 months. Results were analyzed using paired t-test.

Results: By the 12th month the positive, negative and general psychopathology scale (PANSS) showed a statistically significant reduction. The values of PANSS factors (positive, negative, excitement, anxiety/depression and cognitive) were also analyzed, and it was found that only the cognitive factor showed no significant improvement. The total score on the BPRS showed a significant reduction by the 12th month. No adverse events were observed during the period of the treatment.

Conclusions: The results suggest that clozapine, when used in public psychiatric hospitals' psychosocial rehabilitation programs, with adequate blood monitoring, is a safe and effective antipsychotic drug and should be part of the therapeutic *armamentarium* for chronic refractory patients. Long-term observational studies with

large sample sizes on clozapine or other new antipsychotic drug effectiveness are necessary to better establish these drugs' benefits in treatment-resistant schizophrenics.

Keywords Schizophrenia. Clozapine. Treatment outcome. Outcome assesment.

Introdução

A eficácia, a segurança e a tolerabilidade da clozapina já estão bem estabelecidas.¹⁻⁴ Numa revisão sistemática da literatura, em que foram incluídos 29 estudos randômicos e controlados num total de 2.490 pacientes, a clozapina mostrou-se mais eficaz que os antipsicóticos convencionais na redução dos sintomas esquizofrênicos e na manutenção da melhora obtida com o tratamento.⁵

Entretanto são relativamente poucas as publicações que descrevem seu uso em pacientes esquizofrênicos crônicos em tratamento em hospitais públicos, e também é relativamente pequeno o número de trabalhos com tempo de seguimento mais longo. Tais artigos enfocam a redução da psicopatologia, a diminuição das recidivas e do tempo de permanência em hospitais, o controle do comportamento agressivo, as vantagens econômicas etc.⁶⁻¹²

Em publicação anterior, apresentaram-se os resultados de seis meses de seguimento de uma amostra de pacientes esquizofrênicos crônicos resistentes em tratamento num hospital psiquiátrico público, o Centro Psiquiátrico Pedro II, atualmente denominado Instituto Municipal Nise da Silveira, localizado no Rio de Janeiro, RJ. Na ocasião, verificou-se significativa redução da pontuação total e dos sintomas positivos mensurados pelas escalas PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) e BPRS-A (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica – versão Ancorada), sendo que o mesmo ocorreu com a subescala de psicopatologia geral da PANSS. Não foi observada, entretanto, melhora dos sintomas negativos.¹³

Este trabalho dá continuidade ao anterior e apresenta os resultados obtidos após um ano de acompanhamento da amostra original. Em decorrência do maior tempo de seguimento, foram verificadas importantes diferenças no resultado do tratamento.

Objetivos

O estudo tem como objetivos avaliar a efetividade do tratamento, garantir a segurança dos pacientes e testar o esquema de monitoramento hematológico. O período de observação compreende o primeiro ano de tratamento, e o contexto do acompanhamento é o do atendimento clínico usual oferecido pela instituição aos clientes.

Métodos

Foram admitidos dez pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, segundo critérios da CID-10,¹⁴ com pelo menos dois anos de evolução da doença e persistência de sintomas psicóticos positivos e/ou negativos. Nenhum deles tinha comorbidade para dependência de álcool ou drogas. Era necessária uma história de fracasso no tratamento com ao menos dois antipsicóticos usados em dose e tempo adequados. Considerou-se como dose adequada o equivalente a 600 mg/dia de clorpromazina, utilizada durante pelo menos 8 semanas. Os

pacientes deveriam apresentar também significativas incapacidades psicossociais durante os últimos dois anos.

Dos pacientes selecionados, três tinham usado antipsicótico atípico (risperidona). Os pacientes submeteram-se a exame físico, ECG e exames laboratoriais de rotina. Todos gozavam de boa saúde física. O acompanhamento hematológico foi realizado no laboratório de análises clínicas do hospital, sendo semanal nas primeiras 18 semanas e mensal nas subseqüentes. Para a realização deste estudo, obteve-se autorização dos familiares, e os pacientes voluntariamente submeteram-se a hemogramas de rotina.

Características da amostra e dose utilizada

No terceiro mês, um paciente morreu de causa não relacionada ao tratamento (AVC hemorrágico) e foi excluído da análise de eficácia. Dos nove pacientes analisados, sete (77,8%) eram homens, e dois (22,2%), mulheres. A quase totalidade – oito (88,9%) – era solteira com média de idade de 32,8±8,9 anos (variação entre 23 e 49 anos). A duração média da doença era de 11,3±8 anos (variação de três a 29 anos), e a média de internações, de 8,2±12,4 (variação entre 0 e 40). Quanto ao tipo de tratamento à época do início do estudo, cinco (55,6%) eram pacientes ambulatoriais, três (33,3%) estavam internados, e um (11,1%) era morador de uma pensão protegida, onde era desenvolvido um programa de reabilitação psicossocial (Tabela 1).

Optou-se pela descontinuidade abrupta da medicação anterior e pelo início do tratamento em regime de monoterapia com clozapina. Durante o período desse acompanhamento, não foram utilizados outros antipsicóticos, benzodiazepínicos ou medicação antiparkinsoniana.

A dose foi ajustada com base na evolução de cada paciente. O tratamento foi iniciado com 12,5 mg/dia com aumentos diários de 25 mg até uma dose de 75-100 mg/dia. A partir daí, os ajustes foram mais espaçados e individualizados, embora o objetivo fosse atingir o primeiro patamar de dose na faixa de 450 mg/dia. Esta poderia ser alterada posteriormente, para mais ou para menos, dependendo da resposta e da sensibilidade do paciente.

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos pacientes selecionados para tratamento com clozapina.

Sexo	n=9
masc.	7 (77,8%)
fem.	2 (22,2%)
Idade (anos)	32,8±8,9 (23-49)*
Estado civil	
solteiro	8 (88,9%)
casado	1 (11,1%)
Duração da doença (anos)	11,3±8 (3-29)*
Nº de internações	7,6±11,8 (0-40)*
Tipo de tratamento	
pensão protegida	1 (11,1%)
enfermaria	3 (33,3%)
ambulatório	5 (55,6%)

*variação

Instrumentos de avaliação

Foram utilizadas duas escalas: a BPRS-A¹⁵ com 18 itens e pontuação variando entre 0 (ausente) e 6 (muito grave), traduzida para o português, e a PANSS com 30 itens: sete para sintomas positivos, sete para sintomas negativos e 16 para psicopatologia geral, com escores variando entre 1 (ausente) e 7 (extremo).¹⁶⁻¹⁸ Todas as avaliações foram feitas na admissão, no terceiro, no sexto, no nono e no 12º mês de tratamento.

Grande parte dos estudos com clozapina apresenta resultados de tratamentos que abrangem períodos curtos de acompanhamento, em geral de 6 a 12 semanas. Existem divergências sobre o tempo adequado para a experimentação da clozapina num dado paciente e sobre sua efetividade nos sintomas negativos. Um tempo mais longo de observação possibilita uma melhor avaliação dos resultados, o que tem implicações no tratamento, uma vez que um paciente pode ter a medicação precocemente suspensa e considerado não responsivo. Por essa razão, decidiu-se por avaliações periódicas no período dos 12 meses do seguimento, e os resultados foram incluídos para ilustrar o perfil de resposta dos sintomas positivos e negativos.

O processo de seleção e avaliação foi conduzido por um dos autores do presente estudo, que era o psiquiatra assistente dos pacientes internados e da pensão protegida. A PANSS também já era usada na avaliação dos resultados de tratamentos com novos antipsicóticos nos pacientes de um programa de reabilitação psicossocial coordenado pelo autor e descrito em outro local.¹⁹ Seu treinamento para utilização da escala foi realizado no Projesq (Projeto de Esquizofrenia) do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP.

A BPRS-A também era rotineiramente usada na avaliação e no acompanhamento dos pacientes do programa. Optou-se por mantê-la no estudo (daqui em diante referida como BPRS) porque fornece um índice da psicopatologia geral dos pacientes e permite uma comparação dos resultados com os de outros autores, uma vez que foi muito usada na avaliação dos resultados de ensaios com clozapina.

Análise estatística

Os resultados foram analisados estatisticamente por meio de teste paramétrico, o teste *t* - pareado. No caso, foi calculado $d = \text{escore}(t) - \text{escore}(0)$ para $t=3,6,9,12$ para cada paciente. Foram testadas as hipóteses: $m_d=0$ nos quatro tempos de avaliação ($t=3,6,9,12$ meses). O nível de significância adotado foi $p<0,05$. A homogeneidade dos dados foi verificada pelos testes *F* de igualdade de variâncias. Esses resultados foram obti-

dos utilizando o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 10.0.

Caso a amostra fosse maior, permitindo estimar com melhor precisão as correlações entre as medidas dentro de cada indivíduo, ter-se-iam usado modelos da análise de dados longitudinais (ou medidas repetidas). Em particular, tendo em vista os gráficos dos perfis de evolução, um modelo inicial poderia ser linear no tempo ($a+bt$).

Resultados

Segundo a Tabela 2, o resultado do tratamento mostrou uma redução altamente significativa na pontuação total média da BPRS. Verificou-se, após o terceiro mês, uma diminuição de 35% do escore inicial, sendo a pontuação após três meses significativamente menor que a basal ($p=0,004$). Após 12 meses de tratamento, a redução da pontuação inicial foi de 49%, uma diminuição altamente significativa de $37,8 \pm 10,8$ para $19,21 \pm 12,2$ ($p<0,001$) (Figura 1).

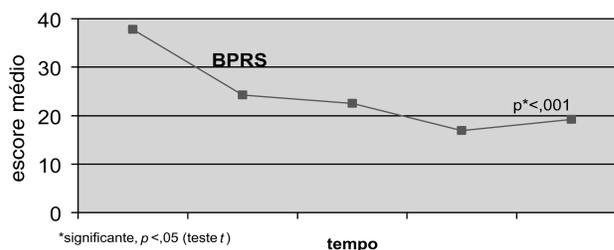


Figura 1 – BPRS, resposta ao tratamento com clozapina após 12 meses.

Observa-se também na Tabela 2 que a pontuação total média inicial da PANSS foi reduzida de forma significativa desde o terceiro mês ($p=0,004$), com uma diminuição de 17% nesse período. Houve uma redução adicional de 16% no intervalo entre três e 12 meses, sendo o escore após 12 meses significativamente menor que após três meses ($p<0,001$). A pontuação total média inicial da PANSS foi reduzida em 31% após 12 meses, sendo uma diminuição altamente significativa ($p<0,001$).

O total médio inicial dos sintomas positivos da PANSS também apresentou uma significativa redução de 25% após o terceiro mês de tratamento ($p=0,005$). Verificou-se uma diminuição adicional de 18% no período entre três e 12 meses, sendo o escore após 12 meses significativamente menor que após três meses ($p=0,046$). Em relação ao valor basal, houve significativa diminuição de 39% após 12 meses de tratamento ($p<0,001$) (Tabela 2 e Figura 2).

Tabela 2 - Variação dos escores da BPRS e PANSS na admissão, no terceiro e no sexto mês e após 12 meses de tratamento com clozapina e posologia n=9.

	Escore basal m±DP	Três meses de tratamento m±DP	Seis meses de tratamento m±DP	12 meses de tratamento m±DP
BPRS/Escore total	37,8±10,8	24,2±12,4 s*	22,6±14,5 s	19,2±12,2 s
PANSS/Escore total	94,9±16,9	78±21,9 s	73,2±21,6 s	65,3±21,9 s
PANSS/Sintomas positivos	25,1±6,7	18,7±7,5 s	16,8±7,6 s	15,2±6,1 s
PANSS/Sintomas negativos	24,9±4,4	22±5,0 s	23±4,5 ns**	19,8±7,6 s
PANSS/Psicopatologia geral	44,9±9,5	37,3±11,8 s	33,4±11,5 s	30,2±9,3 s
Clozapina/posologia (mg)	-	400±66,1	425±132,3	452,78±144,94
		300-500***	225-700***	225-700***

*s = significante; $p<0,05$ (Teste *t*).

**ns = não-significante.

***variação

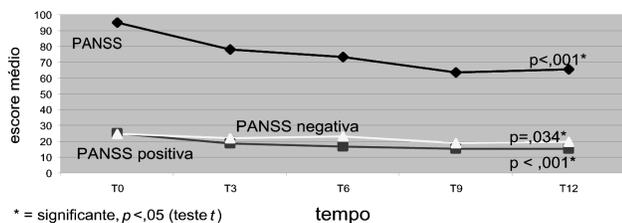


Figura 2 – PANSS total, escalas positiva e negativa, resposta ao tratamento com clozapina após 12 meses.

Considerados separadamente, os sintomas que constituem a escala positiva da PANSS, como delírios, comportamento alucinatório, conteúdo incomum do pensamento, desconfiança/perseguição, hostilidade, diminuíram de forma significativa a pontuação inicial após 12 meses de tratamento. Desses itens, conteúdo incomum do pensamento, delírios e perseguição tiveram um escore basal médio maior que 4 (moderado). Excitação e grandiosidade, outros dois sintomas positivos da PANSS, tiveram escores menores que 4 no início do estudo e apresentaram, ao fim de um ano, uma redução não significativa, embora com índices próximos ao valor de significância adotado (excitação, $p=0,09$; grandiosidade, $p=0,11$). A desorganização conceitual, outro item da PANSS positiva e integrante do componente cognitivo dessa escala (pontuação basal média <4), também não apresentou redução significativa após um ano de acompanhamento, embora com um valor relativamente próximo ao nível de significância adotado ($p=0,11$) (Tabela 3).

Em relação aos sintomas negativos da PANSS, segundo a Tabela 2, verificou-se a presença de uma significativa melhora inicial até o terceiro mês ($p=0,013$), com uma diminuição de 11% do valor basal, e, diferentemente dos sintomas positivos, não houve

uma continuidade da melhora no período compreendido entre três e seis meses, sendo o escore após seis meses não significativamente menor que o inicial ($p=0,225$). No intervalo posterior entre 6 e 12 meses, verificou-se uma redução de 13% na pontuação, diminuição não significativa, mas com valor muito próximo ao nível de significância adotado ($p=0,085$). Após 12 meses de tratamento, a pontuação inicial foi reduzida em 20%, tendo um valor significativamente menor que o basal ($p=0,034$) (Figura 2).

A Tabela 3 mostra os sintomas negativos da PANSS analisados individualmente. O retraimento emocional (pontuação média na admissão <4) e o retraimento social passivo/apático (escore médio basal >4) melhoraram significativamente desde o terceiro mês de tratamento. Em relação ao embotamento afetivo (escore médio na admissão <4), observou-se após um ano que a diminuição ocorrida não era significativa, embora com valor relativamente próximo ao nível de significância adotado ($p=0,10$).

Dos sintomas negativos da PANSS que se relacionam a aspectos do rendimento cognitivo, somente o pensamento estereotipado (escore médio basal >4) apresentou melhora significativa após 12 meses ($p=0,023$). Nos outros itens – falta de fluência na conversação (escore médio na admissão <4) e dificuldade com o pensamento abstrato (escore basal >4) –, não foram verificadas diminuições significativas nos valores médios após um ano de tratamento.

Desorientação, déficit de atenção, retardo motor (todos com valores basais muito baixos) são itens de psicopatologia geral da PANSS que também se relacionam ao desempenho cognitivo. Não foram observadas reduções significativas da pontuação basal desses sintomas após um ano.

A falta de julgamento/crítica (escore médio inicial >4) apre-

Tabela 3 – Gravidade inicial dos sintomas dos componentes principais da PANSS e variação dos escores após 12 meses de tratamento com clozapina.

Componente negativo*	Componente positivo*	Componente excitação*	Componente depressivo*	Componente cognitivo**
retraimento emocional* (m<4)***	conteúdo incomum do pensamento* (m>4)	excitação** (m<4)	ansiedade* (m<4)	dificuldade pensamento abstrato** (m>4)
retraimento social passivo/apático* (m>4)	delírios* (m>4)	mau controle de impulsos** (m<4)	sentimento culpa** (m<4)	desorientação** (m<4)
falta de fluência na conversação** (m<4)	grandiosidade** (m<4)	tensão* (m<4)	depressão** (m<4)	desorganização conceitual** (m<4)
contato pobre** (m<4)	comprometimento juízo/crítica** (m>4)	hostilidade* (m<4)	preocupação somática /delírios* (m<4)	
embotamento afetivo** (m<4)	comportamento alucinatório* (m<4)	Falta de cooperação** (m<4)	preocupação* (m>4)	
déficit atenção** (m<4)				
esquiva social ativa* (m<4)				
retardo motor** (m<4)				
ambivalência volitiva** (m<4)				
maneirismo / postura** (m<4)				

*diminuição significativa do valor inicial após 1 ano de tratamento; $p < 0,05$ (test t).

**diminuição não significativa do valor inicial após 1 ano.

***valor médio (m) na admissão menor que moderado (4).

Tabela 4 – Variação dos escores dos componentes da PANSS na admissão, no terceiro e sexto mês e após 12 meses de tratamento com clozapina.

	Escore basal m±DP	Três meses m±DP	Seis meses m±DP	12 meses m±DP
Componente negativo	26,55±4,06	24,55±7 ns**	24,55±7 ns	20,88±7,84 s
Componente positivo	20,88±4,78	15,88±5,41 s*	14,88±6,33 s	13,66±5,12 s
Componente excitação	11,33±5,33	9,11±4,19 ns	9,44±4,18 ns	7,0±2,64 s
Componente depressivo	15,77±4,05	11,11±3,21 s	15,77±4,05 s	9,0±2,95 s
Componente cognitivo	10,33±4,44	9,0±3,12 ns	8,77±2,72 ns	8,66±3,96 ns
Outros: pensamento estereotipado	4,11±0,78	3,44±1,13 ns	3,66±1 ns	2,88±1,61 s
Desconfiança/perseguição	4,77±1,92	3,5±2,32 ns	3,44±2,24 s	2,77±1,85 s

*s = *significante*; $p < 0,05$ (Teste t).
**ns = *não-significante*.

sentou uma redução não significativa da pontuação basal após um ano, entretanto, com valor próximo ao nível de significância adotado ($p=0,08$) (Tabela 3).

A pontuação total média inicial da escala de psicopatologia geral da PANSS apresentou uma significativa redução de 32% após 12 meses de tratamento ($p=0,001$). Os valores encontrados no terceiro e sexto mês também diferiram significativamente do basal (Tabela 2).

Os 30 itens constituintes da PANSS foram agrupados em sete componentes, seguindo o modelo resultante da análise do componente principal proposta por Kay.^{20,21} Após 12 meses, apenas o componente cognitivo não apresentou melhora significativa quando comparado ao valor inicial, embora o escore tenha diminuído ($p=0,183$). Os demais quatro componentes principais – negativo, positivo, excitação e depressivo – apresentaram reduções significativas em seus valores quando comparados aos do início do tratamento (Tabela 4).

Mudanças no tipo de tratamento

Após 12 meses de tratamento dos três pacientes que iniciaram o estudo internados, dois ingressaram na pensão protegida, e o mesmo ocorreu com um paciente ambulatorial que voluntariamente solicitou admissão.

Dose

Ao final do terceiro mês, a dose média foi 400 mg/dia, com uma variação de 300 mg/dia a 500 mg/dia; no sexto mês, 425 mg/dia (variação entre 225 e 700 mg/dia); e, após 1 ano, 452 mg/dia, com variação de 225 mg/dia a 700 mg/dia (Tabela 2).

Efeitos colaterais

O efeito colateral mais comum foi salivação noturna. Sedação também foi uma queixa comum no início do tratamento, mas não persistiu no decorrer dele. A pressão arterial foi diariamente monitorizada nos pacientes da enfermaria e da pensão protegida. Não foram registradas variações importantes nos níveis pressóricos, com exceção de um paciente que, no início do tratamento, apresentou episódios de hipotensão, e cuja pressão arterial basal já era relativamente baixa (em torno de 110/60 mmHg). Outro paciente com diagnóstico prévio de hipertensão foi mantido com medicação anti-hipertensiva (captopril) sem que fossem registrados problemas.

Um dos pacientes selecionados tinha história familiar de diabetes e, antes do tratamento, já apresentava períodos de hiperglicemia (110-130 mg). Foi mantido com controle dietético, não sendo registradas elevações importantes na glicemia. Nos demais tam-

bém não foram observadas elevações significativas na glicemia.

A função hepática foi acompanhada com dosagens periódicas de transaminases, bilirrubinas, gama gt, fosfatase alcalina. Não foram verificadas elevações significativas ao longo de todo seguimento.

Não houve, durante o período desse tratamento, nenhuma alteração no hemograma dos pacientes relacionada à leucopenia/agranulocitose.

Discussão

No estudo em que a clozapina teve confirmada sua superioridade, mas, em virtude do risco potencialmente fatal de agranulocitose, foi preconizada como medicamento de escolha para os pacientes esquizofrênicos com história de vários fracassos em tratamentos anteriores, Kane^{1,22} definiu resistência seguindo o critério de refratariedade. O critério proposto por Kane é multidimensional: uma dimensão psicopatológica em que há necessidade da presença de sintomas psicóticos num determinado nível de gravidade; uma farmacológica que requer que o paciente tenha uma história de má resposta ao tratamento, com pelo menos três antipsicóticos de classes diferentes (seis semanas de tratamento com doses maiores ou equivalentes a 1.000 mg/dia de clorpromazina); e outra envolvendo o funcionamento do sujeito que deve ser prejudicado e caracterizado por um mau ajustamento social e vocacional nos cinco anos anteriores.

No estudo de Kane, somente 3% dos pacientes responderam ao ensaio prospectivo com haloperidol, e apenas 4% melhoraram com clorpromazina no estudo duplo-cego. Esse fato levou os investigadores a concluir que o critério de fracasso a dois tratamentos convencionais aponta para uma chance mínima de resposta a um terceiro.²³

Apoiando essa mesma linha de achados, Kinon,²⁴ em um estudo com flufenazina em pacientes agudamente doentes, demonstrou que aqueles que não respondiam ao tratamento inicial tinham apenas 9% de chance de apresentar resposta quando continuavam com flufenazina ou eram tratados com haloperidol.

Adotou-se neste trabalho um critério clínico de resistência, sendo necessárias uma história de má resposta a dois tratamentos anteriores e persistência de sintomas positivos e/ou negativos associados a um mau ajustamento social nos últimos dois anos.

A eficácia da clozapina em pacientes esquizofrênicos resistentes já está bem estabelecida, e as melhoras psicopatológicas observadas pelo presente trabalho estão em sintonia com a literatura.^{25,26} Após 12 meses, verificou-se uma redução de 49% na pontuação total média inicial da BPRS.

Os pacientes apresentaram um nível moderado/grave de sin-

tomatologia psicótica florida. A média da pontuação total inicial da BPRS foi 37 e, no estudo multicêntrico de Kane,¹ 61 (BPRS com escores variando entre 1-7), que corresponde a 43 numa BPRS semelhante a utilizada neste estudo. Um exemplo da importância da melhora clínica observada no grupo foi o fato de que um dos três pacientes que iniciaram o tratamento internados, e que havia cinco anos estavam em uma enfermaria de crônicos, após o segundo mês apresentou notável melhora na capacidade de organização de idéias (antes apresentava grave desorganização do pensamento, tornando a comunicação muito difícil) em sua iniciativa e interesse. Como consequência, teve alta da enfermaria e foi admitido na pensão protegida.

A superioridade da clozapina sobre os antipsicóticos convencionais em sintomas positivos residuais nos pacientes esquizofrênicos resistentes foi relatada em uma série de estudos controlados, randomizados e duplo-cegos.^{22,27,28} Esses resultados também foram ratificados em estudos descritivos abertos que contribuíram para fortalecer essa superioridade.^{3,12,26} Outros autores apresentaram análises de resultados em pacientes ambulatoriais com sintomatologia menos grave em que se verificaram também melhores resultados que os tratamentos convencionais.^{29,30}

Em contraste com a superioridade da clozapina no tratamento dos sintomas positivos persistentes, há uma falta de consenso em relação à questão de sua efetividade nos sintomas negativos.³¹⁻³⁴ Carpenter³² relaciona a diminuição verificada nos sintomas negativos no estudo de Kane¹ como decorrente de reduções significativas nos sintomas positivos, depressivos e extrapiramidais. Não reconhece que os sintomas negativos primários possam ser tratados com clozapina.

Estudos com diferentes metodologias, escalas de avaliação e tempo de acompanhamento apresentam resultados conflitantes em relação à melhora dos sintomas negativos em pacientes com um mínimo de sintomas positivos.^{29,30,34}

Meltzer³³ relata bons resultados com clozapina em pacientes com ou sem níveis altos de sintomas positivos. A média de resposta desses pacientes foi de 40%, e a inclusão de pacientes com pontuação baixa de sintomas negativos dificultaria a obtenção de resultados (pacientes com níveis maiores de sintomas responderiam melhor ao tratamento).

Um outro aspecto que pode ser confundido com melhora dos sintomas negativos é que o tratamento com clozapina caracteriza-se por uma baixa incidência de efeitos extrapiramidais. Embora uma escala de avaliação de sintomas extrapiramidais não tenha sido utilizada, os pacientes selecionados não apresentaram, no início do estudo, sinais ou queixas sugestivas de extrapiramidalismo, provavelmente por constituírem um grupo de pessoas cronicamente expostas aos antipsicóticos convencionais (média de duração da doença de 11,3 anos) e com um grau de tolerância desenvolvido. Por essa razão, dificilmente a troca da medicação convencional pela clozapina teve relação com a melhora dos sintomas negativos.

Neste estudo, o exame do perfil de evolução dos sintomas negativos mostra duas fases distintas: uma redução no período entre o início do tratamento e o terceiro mês, que ocorreu paralelamente à diminuição dos sintomas positivos podendo ser interpretada como um efeito da melhora do quadro psicótico

geral, e outra redução que se deu no período entre 6 e 12 meses. Os sintomas positivos, ao contrário, apresentaram uma significativa redução nos primeiros seis meses, seguida de uma tendência de se estenderem num *plateau* de melhora até o final dos 12 meses do acompanhamento.

Um processo de melhora mais longo na área dos sintomas negativos pode ser necessário face à relação desses sintomas com deficiências no funcionamento social e emocional. Meltzer² sugere um tempo maior que seis meses de tratamento exploratório com clozapina. Outros autores como Lieberman,⁴ Carpenter³² e Lindenmayer³ propõem um tempo de 3-4 meses, só devendo continuar os pacientes que apresentarem resposta nesse período. Com isso, evitar-se-ia uma exposição desnecessária ao risco de leucopenia/agranulocitose

Tratamentos com antipsicóticos convencionais estão associados a taxas de re-hospitalização após um ano entre 30% e 50%,^{35,36} existindo boas evidências de que os novos antipsicóticos conferem uma maior proteção.³⁷ Vários autores reportam taxas menores de recaída e manutenção da melhora com clozapina, diminuindo-se as chances de reinternação ou recidiva psicótica.^{5,8,26,37,38}

No presente estudo, não foi observado nenhum episódio de reagudização psicótica ou internação entre os pacientes em um ano de tratamento. Observou-se, nos pacientes ao longo do período de acompanhamento, a manutenção da melhora obtida. Progressivamente foram mostrando-se mais vivos afetivamente, cooperativos, não se apresentando tensos ou preocupados. Resultado semelhante é descrito por Lindström,³⁹ que descreve um “despertar” do paciente quando a medicação antipsicótica convencional é trocada por um atípico como clozapina.

Entretanto há na literatura discordância em relação a uma maior taxa de altas hospitalares nos pacientes tratados com clozapina. As discrepâncias podem ser decorrentes das diferenças entre metodologias, amostras estudadas, maior ou menor tempo de duração da doença, grau de incapacitação social associada, diferentes programas de reabilitação etc.^{5,11,31,34,40}

Essock,⁸ em um estudo aberto randomizado em que 227 pacientes esquizofrênicos resistentes foram alocados para tratamento com clozapina ou outro antipsicótico convencional que melhor se ajustasse ao paciente, após dois anos de seguimento, não encontrou diferenças significativas entre os dois grupos no tocante à melhora da psicopatologia, da taxa de alta hospitalar ou da qualidade de vida. Entretanto, os resultados do tratamento com clozapina estavam associados a reduções significativas dos efeitos colaterais, da violência e da taxa de reinternação. Para a autora, a clozapina foi mais efetiva em diminuir comportamentos que interferem na vida comunitária (como atos impulsivos violentos, efeitos colaterais estigmatizantes), permitindo ao paciente viver em ambientes menos restritivos que o hospital.

Rosenheck,⁴¹ em um estudo comparativo randomizado e duplo-cego com 205 pacientes tratados com clozapina e 218 com haloperidol, após um ano verificou melhores resultados no grupo da clozapina nos sintomas positivos e negativos, redução de discinesia tardia e um custo de tratamento semelhante, uma vez que o tempo de permanência hospitalar foi reduzido. O autor observou que o resultado do tratamento com clozapina pode ser

menos consistente entre os pacientes com um nível de sintomatologia menos grave. No estudo de Essock,⁸ os pacientes tinham uma pontuação mais baixa de acordo com a BPRS que no estudo de Kane,¹ o que poderia explicar a falta de superioridade do efeito da clozapina na sintomatologia e na qualidade de vida.

Os pacientes com clozapina na pesquisa de Rosenheck apresentaram maior adesão ao tratamento, fato também relatado por Lindström³⁹ num estudo clínico retrospectivo com pacientes com até 17 anos de acompanhamento. A maior adesão ao tratamento pode estar relacionada à baixa incidência de reações extrapiramidais e à maior percepção por parte dos pacientes das melhoras decorrentes do tratamento.

Os resultados e a porcentagem de respostas são influenciados pela duração do tratamento. O estudo já citado de Kane,¹ com cerca de 200 paciente, teve uma duração de seis semanas, e 30% preencheram o critério de melhora da pesquisa, uma diminuição de pelo menos 20% na pontuação total da BPRS. No presente estudo, ao final de um ano de acompanhamento, todos os nove pacientes apresentaram melhoras psicopatológicas evidenciadas por uma redução de 26% a 86% do escore total da BPRS.

Estudos mais prolongados demonstram percentagens mais elevadas de respostas; por exemplo, Rosenheck⁴¹ relata 37% após um ano; Breier,³⁷ 56% após um ano; Lindström³¹ refere que, em um estudo com pacientes com até 13 anos de acompanhamento, 43% apresentaram significativas melhoras; Povlsen,⁴² 51% de melhoras em relação ao tratamento prévio no grupo que usou apenas clozapina com seguimento de até 12 anos.

Quanto à questão das reações adversas associadas ao uso da clozapina, a leucopenia/agranulocitose, que se constitui no problema mais grave e potencialmente fatal caso não detectado a tempo, pode ter o risco bastante reduzido com um monitoramento hematológico regular. Mostrou-se no Brasil, em estudo anterior,⁴³ a segurança da clozapina quando ancorada a um sistema de farmacovigilância. Neste estudo, nenhum paciente apresentou leucopenia ou necessitou interromper o tratamento em virtude de alterações hematológicas.

Sialorréia noturna, sedação principalmente no início, hipotensão postural são efeitos colaterais comuns, mas não se constituíram em problemas para a continuidade do tratamento. Convulsões podem ocorrer e são mais freqüentes com doses elevadas; acima de 550 mg/dia, aumenta-se o risco. Em apenas um paciente, foi preciso usar uma dose acima de 500 mg/dia, chegando-se a 700 mg/dia sem que se observasse, ou o paciente relatasse, problemas com a medicação.⁴⁴

Não foram observadas manifestações de parkinsonismo ou acatisia durante o tratamento com clozapina, embora não tenha sido utilizada escala de avaliação de efeitos extrapiramidais. A clozapina provoca menos efeitos extrapiramidais que os antipsicóticos convencionais, e seu uso é preconizado como trata-

mento da discinesia tardia.^{45,46} Uma das pacientes ambulatoriais incluídas no estudo anteriormente vinha usando risperidona e apresentava galactorréia e amenorréia há dois anos. No 15º dia de uso da clozapina, a galactorréia cessou, e os ciclos menstruais reiniciaram após o segundo mês de tratamento.

Déficits cognitivos tem sido há muito reconhecidos como uma importante característica da esquizofrenia. Prejuízos na atenção, na fluência verbal, na memória e nas funções executivas e no planejamento são relatados.⁴⁷⁻⁴⁹

Em relação ao desempenho cognitivo de pacientes esquizofrênicos tratados com clozapina, há relatos sobre melhoras seletivas em determinadas funções medidas por testes neuropsicológicos. Melhoras variáveis foram observadas na memória e na fluência verbal, na atenção e no tempo de reação. Também foram observados efeitos adversos sobre a cognição; em especial, na memória visual.^{40,50,51} Parece ocorrer na esquizofrenia uma dissociação entre sintomas psicopatológicos e cognição, de tal modo que a melhora de sintomas não prediz bons resultados no rendimento cognitivo.⁵¹ Green,⁵² em um estudo de revisão, observa que no estabelecimento de um prognóstico funcional do paciente esquizofrênico os índices de incapacitação cognitiva são mais confiáveis e precisos que a avaliação dos sintomas.

Neste estudo, o componente cognitivo da PANSS foi o único que após 12 meses não apresentou um valor significativamente menor que o inicial, embora seu escore tenha diminuído. Entretanto, não foi realizada uma avaliação neuropsicológica, e esse dado deve ser tomado com cautela, levando-se em conta o tamanho da amostra e o instrumento utilizado: uma escala de psicopatologia.

Estudos com clozapina e demais novos antipsicóticos utilizando amostras e tempo de acompanhamento maiores e instrumentos sensíveis de avaliação neuropsicológica são necessários para uma melhor definição dos efeitos do tratamento na área da cognição. Ainda é pouco clara a relação entre a melhora psicopatológica verificada com antipsicóticos e a dimensão neuropsicológica da esquizofrenia.

Conclusão

Considerando-se as limitações referentes ao tamanho da amostra, e desde que haja um adequado monitoramento hematológico, este estudo-piloto aponta para os benefícios da clozapina em programas de reabilitação psicossocial de hospitais públicos onde, no Brasil, ainda é subutilizada. O tratamento é seguro e efetivo e deveria ser incluído no *armamentarium* terapêutico dos pacientes esquizofrênicos crônicos resistentes.

Estudos controlados com tempo de seguimento longo e amostras maiores são necessários para determinar os benefícios da clozapina e demais novos antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos resistentes.

Referências

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1988;45:789-96.
2. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. Schizophr Bull 1992;18(3):515-42.
3. Lindenmayer JP, Grochowski S, Mabusat L. Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six-month trial in treatment-refractory schizophrenics. J Clin Psychopharmacol 1994;14:201-4.
4. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymansky S, Johns C, Howard A, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors to outcome. Am J Psychiatry 1994;151:1744-52.
5. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry 1999;156(7):990-9.

6. Chiles JA, Davidson P, McBride D. Effects of clozapine on use of seclusion and restraint at a state hospital. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45(3):269-71.
7. Ebrahim GM, Gibler B, Gacono CB, Hayes G. Patient response to clozapine in a forensic psychiatric hospital. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45(3):271-3.
8. Essock Sm, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 1996;32(4):683-97.
9. Reid WH, Pham VA, Rago W. Clozapine use by state programs: public mental health systems respond to a new medication. *Hosp Community Psychiatry* 1993;44(8):739-43.
10. Reid WH, Mason M, Toprac M. Savings in hospital bed-days related to treatment with clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45(3):261-4.
11. Reid WH, Mason M. Psychiatric hospital utilization in patients treated with clozapine for up 4,5 years in a state mental health care system. *J Clin Psychiatry* 1998;59(4):189-94.
12. Wilson WH. Clinical review of clozapine treatment in a state hospital. *Hosp Community Psychiatry* 1992;43(7):700-3.
13. Rocha e Silva CE, Elkis H. Tratamento de esquizofrênicos crônicos com clozapina num hospital psiquiátrico público: resultados de seis meses de acompanhamento. *J Bras Psiq* 1999;48(10):441-7.
14. World Health Organization (WHO). The CID-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
15. Romano F, Elkis H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: Escala breve de avaliação psiquiátrica – versão ancorada (BPRS-A). *J Bras Psiq* 1996;45(1):43-9.
16. Kay SR. Positive and negative syndromes in schizophrenia. New York: Brunner/Mazel; 1991.
17. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(2):261-76.
18. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Significance of positive and negative syndromes in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1986;149:439-48.
19. Rocha e Silva CE. Esquizofrênicos crônicos: participação ativa na psicofarmacoterapia e automonitoramento de sintomas. *Cadernos IPUB*, n.13, Psicofarmacoterapia. Instituto de Psiquiatria UFRJ; 1988. p. 145-63.
20. Kay SR, Sevy S. Pyramidal Model of Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16(3):537-45.
21. Kay SR. Significance of the positive-negative distinction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16(4):635-52.
22. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1988;24(1):62-7.
23. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(4):663-74.
24. Kinon BJ, Kane JM, Johns C, Perovich R, Ismi M, Koreen A, et al. Treatment of neuroleptic resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:309-14.
25. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Drug therapy: Clozapine: a novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991;324(11):746-54.
26. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF. Effect of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:892-7.
27. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V, et al. The risks and benefits versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7(6):377-84.
28. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki PE, Gutierrez R, Rapaport MH. Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Arg Gen Psychiatry* 1992;49:345-53.
29. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:20-6.
30. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT Jr. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry* 1998;155:6,751-60.
31. Lindström LH. The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up 13 years. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:524-9.
32. Carpenter WT Jr, Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA. Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152(6):827-32.
33. Meltzer HY. Clozapine: Is another view valid (Editorial). *Am J Psychiatry* 1995;152(6):821-5.
34. Brar J, Chengappa KNR, Parepally H, Sandman A, Kreinbrook SB, Sheth AS, et al. The effects of clozapine on negative symptoms in patients with schizophrenia with minimal positive symptoms. *Ann Clin Psychiatr* 1997;9:227-34.
35. Hogarty GE. Prevention of relapse in chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychiatr* 1993;54(3 suppl):18-23.
36. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995;21:419-29.
37. Breier A, Buchanan W, Irish D, Carpenter WT Jr. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and long-term response. *Hosp Comun Psychiatr* 1993;44(12):1145-9.
38. Conley RR, Love RC, Kelly DL, Bartko JJ. Rehospitalization rates of patients recently discharged on a regimen of risperidone or clozapine. *Am J Psychiatr* 1999;156(6):863-8.
39. Lindström LH. Long-term clinical and social outcome studies in schizophrenia in relation to the cognitive and emotional side effects of antipsychotics drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 380(Suppl):74-6.
40. Manschreck TC, Redmond DA, Candela SF, Brendan AM. Effects of clozapine on psychiatric symptoms, cognition and functional outcome in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11(4):481-9.
41. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, et al. Comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;37(12):805-15.
42. Povlsen UJ, noring U, Fog R, Gerlach J. Tolerability and therapeutic effect of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:176-85.
43. Becchelli LPC, Bastos OC, Busnello EA, Caetano D, Estevão IF. Clozapina no Brasil. Avaliação da aplicabilidade do sistema de farmacovigilância: resultados terapêuticos preliminares. *J Bras Psiq* 1994;43(7):389-99.
44. Novartis Pharmaceuticals. Leronex/Clozaril Questions and Answers- Adverse Effects. Published by Novartis Pharmaceuticals, USA; 1996. p.72.
45. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1991;158:503-10.
46. Bassitt DB, Louzã Neto MR. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;258:209-11.
47. Rozenthal M. Estudo dos aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia com uso de redes neurais artificiais [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto de Psiquiatria da UFRJ; 1997.
48. Gold JM, Harvey PD. Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am* 1993;16:295-312.
49. Goldberg TE, Gold JM. Neurocognitive deficits in schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science; 1995.
50. Lee M A, Thompson PA, Meltzer HY. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl B):82-7.
51. Goldberg TE, Weinberger DR. The effects of clozapine on neurocognition: an overview. *J Clin Psychiatr* 1994;55(Suppl B):88-90.
52. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatr* 1996;153(3):321-30.

Correspondência

Carlos Eduardo da Rocha e Silva
Av. N. Sra. Copacabana, 1072 sl. 801
22060-000 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Tel.: (0xx21) 2287-1243
Fax: (0xx21) 2557-9814
E-mail: cdarocha@uol.com.br
