

Clozapina, esquizofrenia refratária e evidências

Há cerca de 10 anos, quando a clozapina foi introduzida no Brasil, sua utilização veio cercada não só por temores, devido ao risco de alterações da crase sangüínea que pode provocar, mas, sobretudo, pela desinformação, pois não estava claro para a maioria dos profissionais que esse neuroléptico, descoberto na década de 70, não era indicado para todos os casos, mas somente para aqueles considerados resistentes, isto é, que não haviam respondido a vários tratamentos com neurolépticos convencionais. Alguns inclusive acreditavam que logo ela seria substituída por novos neurolépticos “clozapina-like”.

Hoje, 10 anos depois, esse vaticínio não se cumpriu, pois, apesar do surgimento de novos e eficazes antipsicóticos de nova geração – como a olanzapina, a risperidona e a quetiapina, que inclusive podem ser eficazes no tratamento da esquizofrenia refratária (ER) –, a clozapina continua sendo o melhor neuroléptico no tratamento desse subtipo de esquizofrenia.¹

A clozapina foi reintroduzida nos Estados Unidos em fevereiro de 1990,² quase dois anos após a publicação do estudo duplo-cego randomizado que demonstrou sua eficácia³. Esse estudo, que já recebeu mais de 1.500 citações na literatura, teve dois grandes méritos: (1) operacionalizou o conceito de ER; (2) demonstrou a superioridade da clozapina em relação à clorpromazina no tratamento da ER.

O algoritmo do estudo que definia um paciente com ER pode ser resumido em três dimensões: (1) *histórica*: nos últimos cinco anos, ausência de remissão sintomatológica após três tratamentos com neurolépticos convencionais de duas classes químicas diferentes; (2) *atual*: altos níveis de psicopatologia medidos por escala apropriada (BPRS); (3) *prospectivo*: impossibilidade de redução em 20% dos níveis obtidos no item 2, após tratamento com até 60 mg de haloperidol por seis semanas.³

Dos 267 pacientes tratados com clozapina ou clorpromazina por seis semanas, 30% dos que receberam clozapina melhoraram significativamente, mas somente em 4% dos casos tratados com clorpromazina.³ Os estudos em longo prazo mostraram que a percentagem de resposta à clozapina correlaciona-se diretamente com o tempo de tratamento: 60% em seis meses⁴ e 70% em estudos de um ano ou mais.^{5,6}

Sintetizada nos anos 60, a clozapina refuta a antiga hipótese de que para haver eficácia terapêutica deveria haver uma síndrome extrapiramidal, como observavam os primeiros autores que utilizaram os neurolépticos para o tratamento da esquizofrenia,^{7,8} e que foi reforçada quando se verificou uma correlação positiva entre resposta terapêutica e ocupação de receptores dopaminérgicos D2, muito abundantes nos gânglios de base.⁹

Em oposição a tal paradigma, a clozapina tem pouca afinida-

de pelos receptores D2 e, por isto, não provoca sintomas extrapiramidais, o que a faz ser considerada um neuroléptico “atípico”. No entanto, tem grande eficácia antipsicótica, provavelmente devido à sua grande afinidade por receptores dopaminérgicos D4, predominantemente corticais. A afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5HT2 também contribui para baixa incidência de efeitos extrapiramidais e praticamente nula de discinesia tardia, bem como maior eficácia sobre os sintomas negativos.¹⁰ Além disso, há evidências de que a clozapina tenha propriedades antidepressivas, com estudos demonstrando diminuição significativa das taxas de suicídio, ocorrência infelizmente muito frequente em pacientes com esquizofrenia.¹¹

As evidências da eficácia clínica da clozapina sobre os neurolépticos convencionais não se resumem somente na melhora sintomatológica, mas também na reintegração do paciente à sociedade e ao trabalho, refletindo-se em melhora da qualidade de vida.¹¹ As metanálises de Whalbeck et al¹² e de Chakos et al,¹³ reunindo vários estudos randomizados, demonstraram que a clozapina é, sem dúvida, um neuroléptico mais eficaz e seguro que os convencionais em pacientes com e sem ER.

Vários estudos de custo-eficácia têm mostrado que a clozapina, apesar de seu custo, contribui substancialmente para a redução do risco de recaídas e hospitalizações.¹¹ No que tange as discrasias sangüíneas, programas de farmacovigilância adotados mundialmente, com prescrição de hemogramas semanais nos primeiros meses de tratamento e mensais na fase de manutenção, reduziram significativamente os riscos para índices entre 0,5 e 2%.^{2,11}

Já está bem estabelecido que 70% dos pacientes com esquizofrenia respondem a neurolépticos convencionais, sendo os 30% restantes considerados refratários. Considerando-se a prevalência da esquizofrenia em torno de 1% da população de risco (15-45 anos), presume-se que haja pelo menos um milhão de pacientes com esquizofrenia no Brasil, e destes, cerca de 300 mil são refratários. Esses pacientes deveriam ser obrigatoriamente tratados com neurolépticos de segunda geração e/ou clozapina, esta última disponível no Brasil desde 1992 e tendo sua eficácia e segurança demonstradas, tanto para pacientes tratados em ambulatório¹⁴⁻¹⁶ quanto para os cronicamente internados,¹⁷ por alguns estudos brasileiros.

No entanto, recentemente o Ministério da Saúde fez uma consulta pública referente à Portaria 286 – “Protocolo e Diretrizes Terapêuticas: Esquizofrenia e Transtornos Esquizofreniformes Refratários” – para o uso da clozapina, e a de número 347, que regulamenta o uso da olanzapina e da risperidona, dificultando a prescrição adequada desses medicamentos.

Por exemplo, na portaria 286, para definição de resistência no item 5.2, a “duração da doença deve ser maior do que quatro anos e o paciente não ter apresentado nenhum funcionamento pessoal adequado há dois anos”; no item 5.3, o paciente deve “ter apresentado falha terapêutica com haloperíдол 20-40 mg/dia por 36 semanas ou com clorpromazina 1 g/dia por 36 semanas” e, no caso de ausência de resposta, o item 5.4 propõe que o paciente deve “ter apresentado falha terapêutica com tioridazina 400-800 mg/dia por 6 meses consecutivos”.

Como podemos observar, este algoritmo está em pleno desacordo com os originalmente propostos por Kane et al,³ que foram feitos para pesquisa, tornando a prescrição da clozapina ainda mais complicada, o que prejudicará enorme número de pacientes com ER. A portaria 347 propõe que a olanzapina e a risperidona sejam prescritas no caso de falha da clozapina, o

que também está em total desacordo com a tendência atual, pois países como Estados Unidos e Reino Unido as utilizam como primeira escolha no tratamento da esquizofrenia, não só pela sua eficácia, mas, sobretudo, pela baixa incidência de efeitos extrapiramidais que elas causam.¹

Os responsáveis pelo planejamento da saúde pública e por órgãos de fomento à pesquisa deveriam utilizar com mais frequência as revisões sistemáticas da literatura e as metanálises na elaboração de suas políticas pois, afinal, para tal fim tais estudos se destinam.

Helio Elkis

Departamento de Psiquiatria da FM/USP
Coordenador do Projeto Esquizofrenia do Instituto de
Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FM/USP

Referências

1. Marder SR. Newer antipsychotics in treatment resistant schizophrenia [editorial]. *Biol Psychiatry* 1999;45:383-4.
2. Honigfeld G. The clozapine national registry system: forty years of risk management [monograph]. *J Clin Psychiatry* 1996;14:29-32.
3. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H and the Clozaril study group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
4. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacol* 1989;99:S68-S72.
5. Breier A, Buchanan RW, Irish D, Carpenter WT Jr. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and long-term response patterns. *Hosp Community Psychiatry* 1993;44:1145-9.
6. Conley RR, Carpenter WT Jr, Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:1243-7.
7. Pacheco e Silva AC, Marques de Carvalho E, Fortes R. O emprego da clorpromazina em doses maciças (Síndrome de Impregnação). *Public Méd* 1957;28(198):52.
8. Hippus H. The history of clozapine. *Psychopharmacol* 1989;99:S3-S5.
9. Seeman P, Lee T, Chaw-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/ dopamine receptors. *Nature* 1976;261:717-9.
10. Breier A. Mechanisms of action of clozapine [monograph]. *J Clin Psychiatry* 1996;14:6-8.
11. Wagstaff AJ, Bryson AM. Clozapine: a review of its pharmacological and therapeutic use in patients with schizophrenia who are unresponsive to or intolerant of classical antipsychotic agents. *CNS Drugs* 1995;4:370-400.
12. Whalbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 1999;156:990-9.
13. Chakos M, Liberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158:518-26.
14. da Costa DA. Clozapina: uma nova perspectiva no tratamento da esquizofrenia. *J Bras Psiquiatr* 1991;40:521-3.
15. Bechelli LPC, Bastos OC, Busnello EA, Caetano D, Estevão EF. Clozapina no Brasil: avaliação da aplicabilidade do sistema de farmacovigilância e resultados terapêuticos preliminares. *J Bras Psiquiatr* 1994;43:389-99.
16. de Abreu PSB, Schestatsky S, Lobato MI, Baron ALD, Kaefer H. O uso da clozapina em pacientes esquizofrênicos. *J Bras Psiquiatr* 1995;44:59-62.
17. Rocha e Silva CE, Elkis H. Tratamento de esquizofrênicos crônicos com clozapina num hospital psiquiátrico público: resultados de seis meses de acompanhamento. *J Bras Psiquiatr* 1999;48:441-7.