

Esquizofrenia refratária

Refractory schizophrenia

Helio Elkis,¹ Herbert Y Meltzer²

Resumo

Objetivo: O propósito deste artigo é o de revisar vários aspectos da esquizofrenia refratária levando em conta questões relacionadas à definição, aspectos clínicos, correlatos psicobiológicos, tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, assim como preditores de resposta terapêutica. **Método:** Pesquisa no Medline, assim como artigos dos autores. **Resultados e Conclusões:** Pelo menos um terço dos pacientes com esquizofrenia são refratários a tratamento com antipsicóticos e as evidências apontam a clozapina em monoterapia como a principal opção nesses casos. A politerapia com antipsicóticos não tem apoio em evidências. Ensaios clínicos recentes mostraram que a potencialização da clozapina com outros antipsicóticos não é superior ao placebo.

Descritores: Esquizofrenia/terapia; Revisão do uso de medicamentos; Protocolos clínicos; Ações farmacológicas; Resultado de tratamento

Abstract

Objective: The aim of the present paper is to review the various aspects of refractory schizophrenia regarding issues such as definitions, clinical aspects, psychobiological correlates, pharmacological and non-pharmacological treatment options and predictors of treatment response. **Method:** Medline search as well as articles of the authors. **Results and Conclusions:** Refractory schizophrenia affects at least one third of patients with schizophrenia and the best evidence shows that is monotherapy with clozapine remains the mainstay for the treatment of such condition. Antipsychotic polypharmacy is not supported by current evidence and recent clinical trials have shown that clozapine augmentation with antipsychotics has no benefit over placebo.

Descriptors: Schizophrenia/therapy; Drug utilization review; Clinical protocols; Pharmacologic actions; Treatment outcome

¹ Departamento e Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil

² Divisão de Psicofarmacologia, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TX, EUA

Financiamento: Inexistente

Conflito de interesses: Helio Elkis atuou como consultor, recebeu auxílio viagem, foi membro palestrante ou recebeu verbas de: Eli Lilly, Janssen, Pfizer, Sanofi-Synthelabo, Astra-Zeneca, Biossintética, Bristol Myers Squibb, Acadia, Lundbeck e Novartis. Herbert Y Meltzer recebeu apoio financeiro de ou foi consultor da Acadia, Astra-Zeneca, Bristol Meyers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Memory, Pfizer, Solvay, e Wyeth.

Correspondência

Helio Elkis
Rua Ovídio Pires de Campos, 785
05403-010 São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (5511) 3069-7531 Fax: (55 11) 3069-7656
E-mail: helkis@usp.br

Introdução

O que é esquizofrenia refratária? Na medida em que a esquizofrenia é, por definição, uma enfermidade crônica na qual 80-90% dos pacientes exibem disfunção social ou ocupacional em comparação ao que se esperaria deles a partir de seu nível funcional pré-mórbido ou familiar, é difícil estabelecer a linha divisória entre a esquizofrenia responsiva e a refratária ao tratamento.¹ A cronicidade é freqüentemente interpretada como um sinônimo de refratariedade, mas isso não auxilia a esclarecer o conceito. Há uma clara distinção entre a cronicidade e a refratariedade em outras áreas da medicina. Há várias doenças crônicas, como o diabetes ou a hipertensão, por exemplo, que, apesar de sua cronicidade, respondem ao tratamento. Nesses casos, os pacientes têm suas doenças estabilizadas pelo uso contínuo de agentes hipoglicemiantes ou anti-hipertensivos durante toda a vida.

Às vezes, o termo esquizofrenia refratária (ER) - ou "esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT)" - é incorretamente aplicado a pacientes que se mantêm sintomáticos por não aderirem ao tratamento. Isso pode ser melhor explicado pela resistência do paciente em receber tratamento do que pela resistência relacionada à enfermidade de atingir o grau esperado de resposta ao tratamento.

1. Aspectos clínicos da ER

Vários estudos de coortes indicam que 20-30% dos pacientes de esquizofrenia preenchem os critérios para ER. Já foram relatados índices mais altos, porém, é provável que esses achados representem uma seleção de casos refratários ou estratégias de tratamento inadequadas em relação à dose ou à duração do tratamento.²

Meltzer et al., ao compararem pacientes com ER versus pacientes com esquizofrenia não-refratária ao tratamento, relataram que os pacientes com ER tinham uma idade de início da doença dois anos mais baixa, e eram mais freqüentemente homens.³ Do mesmo modo, Henna e Elkis observaram que, em termos da distribuição entre os gêneros, os pacientes de ER eram predominantemente homens, tinham tido maior número de hospitalizações e uma idade de início da doença em torno de 17 anos, em comparação aos que tinham esquizofrenia não-refratária (em torno de 20 anos).⁴ Outras características relatadas como associadas à ER são um maior número de episódios da enfermidade, além de número de hospitalizações, e história prévia de abuso de substâncias. Pelo fato de serem refratários a doses comuns das drogas neurolépticas típicas, os pacientes de ER são geralmente tratados com doses muito mais altas do que as doses habituais de medicação e com polifarmácia.

Em termos da psicopatologia, Lindenmayer et al., utilizando a *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), avaliaram 157 pacientes com ER e encontraram que a estrutura dos fatores não foi diferente da encontrada para pacientes com esquizofrenia não-refratária; ou seja, se mantiveram os mesmos agrupamentos de sintomas positivos, negativos, de agitação, cognitivos e depressivos.⁵ O mesmo tipo de resultados foi obtido com a *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). McMahon et al. avaliaram a estrutura da BPRS em 1.074 pacientes com esquizofrenia resistente a tratamento e observaram, por meio de análise fatorial, que 13 dos 18 itens da BPRS foram agregados em quatro fatores: distorção da realidade, desorganização, negativos, ansiedade/depressões, em ambos os grupos.⁶

Do mesmo modo, analisamos dados de uma população homogênea de 96 pacientes definidos de forma restrita como

tendo ER e avaliados por uma versão ancorada da BPRS e também encontramos as mesmas quatro dimensões: negativa/desorganização, agitação, positiva e depressão.⁷

2. Definições atuais de ER

Para a maior parte dos pesquisadores, a característica nuclear da ER é a persistência de sintomas positivos moderados a graves.⁸ Alguns acreditam que outras dimensões da esquizofrenia devem ser levadas em consideração, tais como sintomas negativos e cognitivos, bem como a incapacidade de retornar ao melhor nível de funcionamento pré-mórbido.²

Desse ponto de vista, a ER é multidimensional, o que implica na inadequação de uma definição dicotômica simples (sim ou não). Alguns autores tentaram elaborar definições unidimensionais baseadas na redução global de sintomas⁹ ou bidimensionais, levando em conta a adaptação social, bem como a redução de sintomas.¹⁰ Brenner et al. conceberam a ER como um contínuo de resistência à refratariedade e desenvolveram uma escala com base na psicopatologia e na adaptação social.¹¹

O critério operacional mais amplamente utilizado para a definição de ER em estudos clínicos é o de Kane e Meltzer, que foi utilizado no estudo que introduziu a clozapina no arsenal terapêutico da esquizofrenia.¹² O critério de Kane e Meltzer é tridimensional: 1) *Histórico*: um histórico de falta total ou parcial de resposta a tratamentos anteriores usando dois antipsicóticos em doses e períodos adequados; 2) *Atual* (Gravidade dos Sintomas): o paciente deve apresentar um certo nível de gravidade psicopatológica avaliada pela BPRS e pela Impressão Clínica Global (CGI); e 3) *Confirmatório*, i.e. após o tratamento com um ou mais medicamentos antipsicóticos, o paciente deve apresentar melhora mínima na sintomatologia (BPRS e CGI) em comparação aos níveis de psicopatologia prévios ao tratamento.

3. Definições de ER com base em algoritmos

As diretrizes para o tratamento de esquizofrenia, tais como as da *American Psychiatric Association*,¹³ ou algoritmos como o *Texas Medication Algorithm Project* (TMAP),¹⁴ estabeleceram que após o fracasso de dois ou três tratamentos com antipsicóticos atípicos o paciente deve ser considerado como portador de ER. O que significa que o paciente é um bom candidato para tratamento com clozapina, a única droga aprovada para ER.

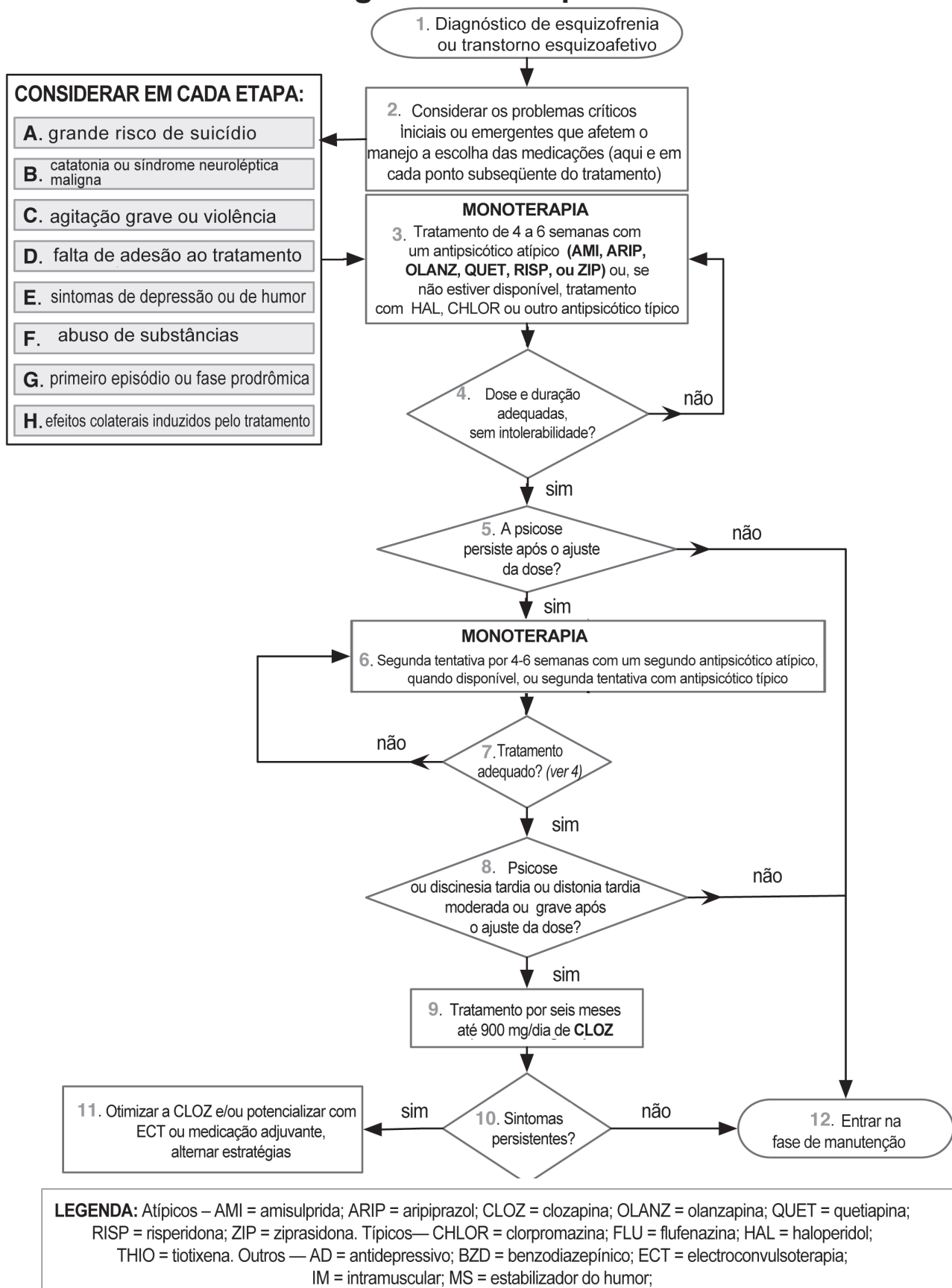
O algoritmo mais recente, o *Schizophrenia Algorithm* da *International Psychopharmacology Algorithm Project* (IPAP) (www.ipap.org) define que um paciente é considerado como refratário se não responder a dois ensaios clínicos de quatro a seis semanas de duração de monoterapia com dois antipsicóticos de segunda geração (ASG), ou a dois ensaios com um antipsicótico de primeira geração (APG), se não estiverem disponíveis ASGs. Neste caso, considera-se que o paciente tem ER e é elegível para o tratamento com clozapina em doses que variam de 300 a 900 mg/dia (ver Figura 1). Os pacientes que são tão intolerantes ao tratamento com qualquer medicamento antipsicótico disponível que não podem ter um tratamento adequado com qualquer droga desta classe são considerados intolerantes a antipsicóticos mas não portadores de ER.

4. Correlatos clínicos e psicobiológicos à ER

Sheitman e Lieberman¹⁵ levantaram a hipótese de que a evolução da ER ocorre em três etapas: 1) patologia cortical e deficiência da capacidade neuromodulatória; 2) sensibilização neuroquímica; e 3) neurotoxicidade. A ER tem sido relacio-

Algoritmo de esquizofrenia

SOMENTE PARA O USO POR PROFISSIONAIS DE SAÚDE, NÃO PARA O USO POR PACIENTES.



© Copyright 2004 International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) www.ipap.org

Figura 1 - Algoritmo de esquizofrenia IPAP

nada a anormalidades do neurodesenvolvimento cerebral, tais como a presença de dilatação ventricular, que se correlaciona negativamente à resposta ao tratamento com antipsicóticos. Revisões de estudos retrospectivos sugerem que a dilatação ventricular está relacionada a um desfecho ruim. Em estudos prospectivos, tal anormalidade está associada à resposta a antipsicóticos convencionais; por outro lado, a atrofia cortical se associa aos efeitos de neurolépticos atípicos.¹⁶

Há poucos correlatos neurobiológicos adicionais da ER, tais como: dosagem do ácido homovanílico plasmático diminuída em pacientes durante o primeiro episódio psicótico; ou alteração de função das células T; ou alterações do processo inflamatório mediado por interleucinas que não respondem a tratamento.¹⁷ A importância dos fatores genéticos que governam a resposta ao tratamento será discutida mais abaixo.

5. Tratamento da ER

1) Clozapina

As metanálises de ensaios clínicos controlados e revisões sistemáticas envolvendo pacientes com ER são consistentes em demonstrar que a clozapina, em comparação a outros ASG, é o tratamento de escolha para a ER.¹⁸⁻²¹

Há três metanálises de clozapina X APG¹⁸ e de APG X ASG.^{19,20} Os estudos que encontraram um resultado favorável para a clozapina em comparação aos APG obtiveram um tamanho de efeito de 0,44 em favor da clozapina. A revisão desses estudos aponta, no entanto, que os estudos que encontraram esses resultados sofreram vieses metodológicos (incluindo a heterogeneidade e a duração dos estudos, a psicopatologia inicial dos pacientes, o ano de publicação e o patrocínio).²⁰

A metanálise pela Cochrane incluiu somente oito estudos que compararam Clozapina a ASG. A clozapina mostrou uma tendência a ser mais eficaz em termos de melhora dos sintomas positivos, mas não dos sintomas negativos. Outras variáveis de desfecho, como índices de recaída ou melhora global, não apresentaram diferenças.²¹

2) Preditores de resposta ao tratamento com clozapina

Como a clozapina é o marco do tratamento da ER, iremos resumir seus principais preditores de resposta. Sugere-se ao leitor também uma excelente revisão publicada por Chung e Remington sobre este assunto.²²

Vários autores investigaram os fatores associados à resposta à clozapina em estudos de coorte e encontraram que altos níveis de psicopatologia, gênero feminino, idade no início precoce da doença e anos de escolaridade são todos preditores de boa resposta.²³ No entanto, outros autores obtiveram resultados opostos, encontrando que os pacientes que apresentavam baixos índices de psicopatologia na linha de base, assim como sintomas negativos e extrapiramidais menos graves, foram os que mais responderam.²⁴

Doses de 300-600 mg/dia são geralmente necessárias para que seja atingido o limiar plasmático relacionado à resposta.²² Ainda que os estudos não sejam unânimes, níveis plasmáticos iguais ou mais elevados que 350 ng/ml, chegando até 500 ng/ml, tendem a ser associados a uma resposta clínica satisfatória. Aconselha-se cautela, pois esses níveis são diminuídos pela nicotina.²² No entanto, Potkin et al. observaram que cerca de 30% de não-respondedores alcançaram níveis plasmáticos superiores ao limiar adequado proposto.²⁵

Variantes gênicas relacionadas a polimorfismos dos receptores dopaminérgicos D2, D3 e D4 têm sido descritas como tendo influência na resposta à clozapina, o mesmo ocorrendo com relação às variantes dos receptores serotoninérgicos 5HT2a, 5HT2c e 5HT6.²⁶ Receptores de glutamato e de norepinefrina também

foram investigados²² e, recentemente, a atividade metabólica do córtex pré-frontal dos pacientes responsivos à clozapina demonstrou estar associada aos alelos do receptor D1.²⁷ No entanto, como revisado por Chung e Remington, os dados disponíveis sobre os preditores genéticos de resposta ao tratamento com clozapina são inconsistentes atualmente.²²

Tem-se demonstrado que a região pré-frontal possui um importante papel na mediação da resposta ao tratamento com antipsicóticos atípicos. Ressalte-se que, no caso da clozapina, três estudos com tomografia computadorizada (TC)²⁸⁻³⁰ encontraram que aumento da proeminência sulcal pré-frontal está associada a uma menor resposta. No entanto, outro estudo com TC³¹ e um estudo com ressonância magnética (RM)³² não encontraram nenhuma relação entre atrofia pré-frontal e resposta ao tratamento com clozapina. Um dos achados mais consistentes foi a redução do caudado em pacientes que receberam clozapina, ao serem comparados com pacientes que receberam APG.³³

Estudos funcionais utilizando Tomografia Computarizada por Emissão de Fóton Único (SPECT)³⁴ observaram uma associação entre a redução da atividade metabólica nas regiões pré-frontais e a resposta à clozapina. No entanto, um estudo de Chen et al. mostrou resultados no sentido oposto, i.e. associação de aumento na atividade pré-frontal e resposta à clozapina.³⁵ Como previamente mencionado, um estudo posterior do mesmo autor encontrou uma associação entre a redução do metabolismo em várias áreas cerebrais e resposta à clozapina em pacientes homocigotos em relação ao gene 2.2 DRD1, ao passo que não foi encontrada tal redução em não-respondedores homocigotos em relação ao 1.2 DRD1.²⁷

3) Tratamento com outros antipsicóticos que não a clozapina

Desde o advento da clozapina em 1988,¹² que se tornou o padrão-ouro para o tratamento da ER, outros ASG (especialmente risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona) foram testados na ER por meio de vários ensaios clínicos.²

Duas metanálises famosas mostraram resultados contraditórios em relação à eficácia dos ASG comparados aos APG. Em um desses estudos, Geddes et al. encontraram que a superioridade de APG relaciona-se à dose do comparador, i.e. quando a dose era \leq 12 mg de haloperidol, os ASG não foram superiores aos APG em termos de eficácia e tolerância.³⁶ Alguns dos estudos incluídos nas metanálises envolveram ensaios clínicos controlados com pacientes de ER tratados com clozapina, mas não foi relatada nenhuma conclusão específica sobre esse item.

Davis et al. desafiaram esses resultados com outra metanálise³⁷ na qual a clozapina demonstrou quase o dobro do tamanho de efeito (0,49) comparada a outros ASG (amisulprida = 0,29, risperidona = 0,25, olanzapina = 0,21). O tamanho de efeito obtido para a clozapina se deve aos estudos que envolvem populações com ER, mas também nessa metanálise os autores não mencionaram essa questão.

Ao contrário dos ensaios clínicos controlados aleatorizados, os ensaios clínicos pragmáticos são desenhados para medir a eficácia das intervenções em ambiente e população reais, a fim de fornecer a informação mais completa para a prática clínica. Um importante ensaio clínico pragmático recente corrobora a evidência sobre a maior eficácia da clozapina em relação a outros ASG no tratamento da esquizofrenia. Como parte da fase 2 do estudo

CATIE³⁸ – que envolveu cerca de 1.400 pacientes –, Mc Evoy et al.³⁹ estudaram 99 pacientes que não responderam a antipsicóticos atípicos nas fases prévias do CATIE, devido à falta de eficácia.⁴⁰ Os pacientes foram então aleatoriamente distribuídos para receber clozapina (n = 49) ou tratamento cego com outro ASG (olanzapina n = 19; quetiapina n = 15; risperidona n = 16). Na comparação com outros ASG, a clozapina apresentou maiores reduções no escore total da PANSS, bem como menores índices de descontinuação, i.e. o uso da clozapina provou ser mais eficaz do que a troca para outro ASG em pacientes que não tinham respondido previamente a um ASG.

4) Politerapia com ASG

A politerapia antipsicótica na esquizofrenia está muito difundida em todo o mundo,⁴¹ apesar do fato de que não há evidência da superioridade desse hábito terapêutico empírico em relação à monoterapia. Alguns consideram que combinações de ASG são bem toleradas e podem ser mais eficazes no tratamento da ER, ao passo que outros autores são mais cautelosos devido à falta de estudos bem controlados⁴² ou da evidência de prejuízo como, por exemplo, mortalidade aumentada.⁴³ Em um estudo naturalístico em sete hospitais psiquiátricos, Janssen et al.⁴⁴ encontraram que os pacientes que receberam alta com mais de um antipsicótico tinham desfechos significativamente piores em relação tanto ao estado mental quando ao funcionamento social, ao passo que Suzuki et al.⁴¹ observaram uma melhora quando os pacientes que recebiam politerapia antipsicótica tiveram essa terapia trocada para monoterapia.

5) Politerapia com clozapina

Uma resposta incompleta à clozapina é considerada quando há persistência de sintomas psicóticos, apesar de tratamento com clozapina com doses adequadas (i.e. 300-900 mg/dia) durante um mínimo de oito semanas e até seis meses. Dessa forma, a melhora dos sintomas psicóticos é considerada como o principal alvo do tratamento e, como uma consequência lógica aparente, foi proposta a adição de antipsicóticos de alta potência à clozapina para o tratamento desses sintomas.

Estima-se que aproximadamente 30% dos pacientes tratados com clozapina não respondam adequadamente, permanecendo com uma sintomatologia psicótica persistente, apesar de terem recebido tratamento adequado por períodos suficientes. Tais pacientes são denominados “respondedores parciais à clozapina”, “resistentes à clozapina” ou mesmo “super-refratários”, e representam um desafio ao tratamento da ER, bem como uma grande sobrecarga econômica.⁴⁴

O tratamento desses pacientes é problemático e as estratégias farmacológicas e não farmacológicas de potencialização continuam sendo as únicas opções para essa população, apesar da falta de evidências adequadas quanto à sua eficácia.^{45,46} Muitas revisões têm sido publicadas descrevendo em detalhe tais estratégias.^{45,47} Essas revisões serão resumidas a seguir.

Vários antipsicóticos foram utilizados para supostamente potencializar as propriedades antipsicóticas da clozapina: amisulprida, aripiprazol, haloperidol, loxapina, olanzapina, pimozida e ziprasidona. Os benefícios dessas estratégias de potencialização permanecem inconclusivos, pois foram testadas em séries de casos ou em relatos de casos que possuem baixo poder de evidência, em comparação a ensaios clínicos controlados.⁴⁷

Há evidências mais robustas derivadas de quatro ensaios clínicos controlados com placebo, um com sulpirida⁴⁸ e três

com risperidona.⁴⁹⁻⁵¹ Devido à sua importância, são resumidos abaixo.

Shiloh et al. demonstraram uma melhora significativa em sintomas positivos e negativos no grupo que recebeu sulpirida adicionada à clozapina, em comparação ao grupo com placebo, e propôs-se que esse efeito poderia ser explicado pelo aumento seletivo do bloqueio de D2 realizado pela sulpirida.⁴⁸

No entanto, é bem sabido que a risperidona possui uma forte afinidade por receptores D2 e a hipótese de que o bloqueio desses receptores melhoraria os sintomas positivos persistentes em pacientes resistentes à clozapina somente foi confirmada pelo estudo de Josiassen et al.,⁴⁹ mas não pelos de Anil Yagcioglu ou de Honer, já que ambos os estudos não encontraram diferenças entre os grupos em uso de risperidona ou placebo.^{50,51}

Portanto, a hipótese de adicionar um antipsicótico mais potente para aumentar ou otimizar a afinidade por receptores D2, e dessa forma melhorar os sintomas psicóticos em respondedores parciais à clozapina, não foi confirmada pelos estudos anteriores. É também interessante assinalar que no estudo de Anil Yagcioglu et al. o grupo placebo apresentou uma redução maior nos escores positivos da PANSS do que o grupo em uso de risperidona.⁵⁰

Finalmente, quando a potencialização da clozapina com outro antipsicótico não funciona, tem sido proposta a troca para outro antipsicótico. Essa estratégia é considerada como tendo um nível de evidências inferior⁴⁶ e a olanzapina foi o antipsicótico mais frequentemente testado em alguns ensaios clínicos abertos.⁵²

Outras medicações foram testadas em ensaios clínicos controlados a fim de potencializar a eficácia da clozapina para sintomas negativos ou cognitivos. Dentre essas medicações, estão serina, cicloserina, glicina, fluoxetina, mirtazapina, carbamazepina, topiramato, benzodiazepínicos e ácido valpróico.⁴⁷

6) Suicídio

Considerando que o suicídio pode representar uma importante dimensão em termos de desfecho da ER, é importante mencionar os resultados do *International Suicide Prevention Trial* (InterSePT)⁵³ com dois anos de duração em que 980 pacientes com esquizofrenia (cerca de 260 com ER), recrutados de 67 centros médicos em 11 países, foram aleatorizados para receber clozapina ou olanzapina. Os resultados demonstraram que, em comparação à olanzapina, os pacientes que receberam clozapina tiveram índices significativamente menores de comportamento suicida ou tentativas de suicídio, ao passo que as taxas de mortes por suicídio não se mostraram estatisticamente diferentes entre os grupos. Obteve-se um Número Necessário para Tratar (NNT) igual a 13, demonstrando que para cada 13 pacientes de alto risco tratados, um paciente a menos teria eventos suicidas se fosse tratado com clozapina mas não com olanzapina.

6. Tratamentos não farmacológicos

1) Eletroconvulsoterapia (ECT) e Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

Apesar do fato que a ECT seja recomendada como uma estratégia de potencialização para pacientes não respondedores à clozapina em algumas diretrizes¹³ ou algoritmos tais como o TMAP¹⁴ ou o IPAP (www.ipap.org), há poucos estudos com evidências de eficácia dessa intervenção.⁵⁴

Apesar de a EMT ser utilizada para o tratamento de alucinações auditivas resistentes à medicação em estudos controlados, só recentemente Rosa et al. testaram a EMT no primeiro estudo controlado para não respondedores à clozapina, em

comparação com placebo (“EMT falsa”) e encontraram que a EMT pode ser ministrada de forma segura para pacientes que estejam recebendo clozapina, ainda que os autores não tenham encontrado diferença significativa entre os grupos, devido à falta de poder do estudo (EMT ativa = 6 pacientes; Simulada: 5 pacientes).⁵⁵

2) Terapia cognitivo-comportamental (TCC)

A TCC foi amplamente utilizada em pacientes refratários a antipsicóticos, mas poucos estudos incluíram pacientes resistentes à clozapina.⁵⁶ Esses estudos demonstram que essa técnica pode auxiliar os pacientes a controlar seus sintomas, especialmente as alucinações. Apresentamos dados preliminares demonstrando que a TCC em pacientes graves resistentes à clozapina pode também melhorar a psicopatologia geral e a qualidade de vida.⁵⁷

Referências

- Meltzer HY. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990;16(4):563-5.
- Meltzer H, Kostacoglu A. Treatment-resistant schizophrenia. In: Lieberman J, Murray R, editors. *Comprehensive care of schizophrenia: a textbook of clinical management*. London: Martin Dunitz; 2001. p. 181-203.
- Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling RL, Thompson PA. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry.* 1997;154(4):475-82.
- Henna J, Oliveira, Mello M, Alves TM, Eizenman IB, Elkis H. Predictors of response and outcome in treatment resistant versus non treatment resistant schizophrenics patients. *Schizophr Res.* 1999;36(1-3):281-2.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M. Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(4):551-6.
- McMahon RP, Kelly DL, Kreyenbuhl J, Kirkpatrick B, Love RC, Conley RR. Novel factor-based symptom scores in treatment resistant schizophrenia: implications for clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(4):537-45.
- Alves T, Pereira JR, Elkis H. The psychopathological factors of refractory schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(2):108-12.
- Peuskens J. The evolving definition of treatment resistance. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(Suppl 12):4-8.
- Csernansky JG, Yesavage JA, Maloney W, Kaplan J. The treatment response scale: a retrospective method of assessing response to neuroleptics. *Am J Psychiatry.* 1983;140(9):1210-3.
- May PR, Dencker SJ, Hubbard JW. A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders. In: Dencker SJ, Kulhanek F, editors. *Treatment Resistance in Schizophrenia*. Braunschweig/Wiesbaden: Vieweg Verlag; 1988. p. 22-3.
- Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, Kulhanek F, Lieberman RP, Malm U, Midha KK. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990;16(4):551-61.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(9):789-96.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatry Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2 Suppl):1-56.
- Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Ereshefsky L, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller DD, McEvoy JP, Rush AJ, Saeed SA, Schooler NR, Shon SP, Stroup S, Tarin-Godoy B. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(4):500-8.
- Sheitman B, Lieberman J. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1988;32(3-4):143-50.
- Crosthwaite CG, Reveley MA. Structural imaging and treatment response in schizophrenia. In: Reveley MA, William Deakin JF, editors. *The Psychopharmacology of Schizophrenia*. London: Arnold; 2000. p. 89-108.
- Lieberman J, Alvir J, Koreen A, Geisler S, Chakos M, Woerner M. Psychobiological correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1996;14(3S):13s-21S.
- 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.
- Chakos M, Lieberman 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(4):518-26.
- Moncrieff J. Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. *Br J Psychiatry.* 2003;183:161-6.
- Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res.* 2002;56(1-2):1-10.
- Chung C, Remington G. Predictors and markers of clozapine response. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;179(2):317-35.
- Ciapparelli A, Ducci F, Carmassi C, Carlini M, Paggini R, Catena M, Bottai M, Dell'Osso L. Predictors of response in a sample of treatment-resistant psychotic patients on clozapine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254(5):343-6.
- Umbricht DS, Wirshing WC, Wirshing DA, McMeniman M, Schooler NR, Marder SR, Kane JM. Clinical predictors of response to clozapine in ambulatory patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(5):420-4.
- Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, Richmond G, Carreon D, Sitanggan K, Gerber B. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(Suppl B):133-6.
- Mancama D, Arranz MJ, Kerwin RW. Genetic predictors of therapeutic response to clozapine: current status of research. *CNS Drugs.* 2002;16(5):317-24.
- Potkin SG, Basile VS, Jin Y, Masellis M, Badri F, Keator D, Wu JC, Alva G, Carreon DT, Bunney WE Jr, Fallon JH, Kennedy JL. D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Mol Psychiatry.* 2003;8(1):109-13.
- Friedman L, Knutson L, Shurell M, Meltzer HY. Prefrontal sulcal prominence is inversely related to response to clozapine in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1991;29(9):865-77.
- Honer WG, Smith GN, Lapointe JS, MacEwan GW, Kopala L, Altman S. Regional cortical anatomy and clozapine response in refractory schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1995;13(1):85-7.
- Konicki PE, Kwon KY, Steele V, White J, Fuller M, Jurjus GJ, Jaskiw GE. Prefrontal cortical sulcal widening associated with poor treatment response to clozapine. *Schizophr Res.* 2001;48(2-3):173-6.
- Bilder RM, Wu H, Chakos MH, Bogerts B, Pollack S, Aronowitz J, Ashtari M, Degreaf G, Kane JM, Lieberman JA. Cerebral morphometry and clozapine treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1994;55 Suppl B:53-6.
- Lauriello J, Mathalon DH, Rosenbloom M, Sullivan EV, Faustman WO, Ringo DL, Lim KO, Pfefferbaum A. Association between regional brain volumes and clozapine response in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998;43(12):879-86.
- Chakos MH, Lieberman JA, Alvir J, Bilder R, Ashtari M. Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet.* 1995;345(8947):456-7.
- Molina V, Reig S, Sarramea F, Sanz J, Artaloytia JF, Luque R, Aragues M, Pascau J, Benito C, Palomo T, Desco M. Anatomical and functional brain variables associated with clozapine response in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2003;124(3):153-61.
- Chen RY, Chen E, Ho WY. A five-year longitudinal study of the regional cerebral metabolic changes of a schizophrenic patient from the first episode using Tc-99m HMPAO SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(2):69-72.

36. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000;321(7273):1371-6.
37. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(6):553-64.
38. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, McGee MF, Simpson GM, Stevens MC, Lieberman JA. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull*. 2003;29(1):15-31.
39. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davies CE, Severe J, Hsiao JK: CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600-10.
40. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davies SM, Davies CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao K: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
41. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, et al. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(2):133-42.
42. Freudenreich O, Goff D. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current medications. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(5):323-30.
43. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry*. 1998;173:325-9.
44. Janssen B, Weinmann S, Berger M, Gaebel W. Validation of polypharmacy process measures in inpatient schizophrenia care. *Schizophr Bull*. 2004;30(4):1023-33.
45. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull*. 2001;27(4):615-28.
46. Miller A, McEvoy J, Jeste D, Marder S. Treatment of chronic schizophrenia. In: Lieberman J, Stroup TS, Perkins D, editors. *Textbook of schizophrenia*. Washington DC: The American Psychiatric Publishing; 2006. p. 365-81.
47. Remington G, Saha A, Chong SA, Shammi C. Augmentation strategies in clozapine-resistant schizophrenia. *CNS Drugs*. 2005;19(10):843-72.
48. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1997;171:569-73.
49. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):130-6.
50. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, Alptekin K, Ertugrul A, Jayathilake K, Gogus A, Tunca Z, Meltzer HY. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):63-72.
51. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Stip E, Williams R, MacEwan GW, Wasan K, Procyshyn R; Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med*. 2006;354(5):472-82.
52. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, Chakos M, McEvoy JP; Internal Suicide Prevention Trial Study Group (InterSePT). Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):931-5.
53. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91.
54. Tang WK, Ungvari GS. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(3):373-9.
55. Rosa M, Gattaz W, Rosa M, Rumi D, Tavares H, Myczkowski M, Sartorelli M, Rigonatti SP, Elkis H, Cabral SB, Teixeira MJ, Marcolin MA et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J Clin Psychiatry* (accepted for publication).
56. Valmaggia LR, van der Gaag M, Tarrier N, Pijnenborg M, Slooff CJ. Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2005;186:324-30.
57. Barretto E, Avrichir B, Camargo MG, Napolitano IC, Reis AS, Nery F, Banwart S, Elkis H. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for partial response to clozapine. *Schizophr Res*. 2006;81(Suppl S):101.