

Revisão da Literatura

A remissão em esquizofrenia é possível?

Is remission in schizophrenia possible?

HÉLIO ELKIS

Professor-associado livre-docente do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador do Projeto Esquizofrenia (Projesq) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). Pós-doutorado pela Case Western Reserve University (EUA). Membro do International Psychopharmacology Algorithm Project (www.ipap.org).

Resumo

Contexto: O conceito de remissão já está bem definido em algumas patologias psiquiátricas, como é o caso do transtorno depressivo, porém só recentemente foi proposto um critério para esquizofrenia. **Objetivo:** Revisar o novo conceito de remissão em esquizofrenia. **Método:** Revisão da literatura usando o PubMed. **Resultados:** Os conceitos de resposta, remissão, estabilidade e recuperação são amplamente discutidos neste artigo, bem como os itens das escalas utilizados para definição. **Conclusão:** O conceito de remissão caracteriza-se pela presença nos últimos 6 meses de sintomas que atingem um nível máximo de gravidade (nível 3 da PANSS) mas que permitem um certo funcionamento social. As dimensões do conceito e seus respectivos sintomas psicopatológicos são: Positiva: alucinações, delírios, conteúdo incomum do pensamento. Desorganização: desorganização conceitual, maneirismos e postura. Negativa: afeto embotado, afastamento social passivo/apático, falta de espontaneidade no fluxo da conversação.

Elkis, H. / Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 160-163, 2007

Palavras-chave: Esquizofrenia, resposta, remissão.

Abstract

Background: The concept of remission is well established in some psychiatric disorders such as depression, but only recently it has been proposed for schizophrenia. **Objective:** The aim of the present paper is to review the new proposed criteria for remission in schizophrenia. **Method:** PubMed search. **Results:** The concept of remission, response, stability and recover are extensively discussed in the present article, as well as items of the scales used in the definition. **Conclusion:** The concept of remission is characterized by the presence in the last 6 months of symptoms with a maximum threshold severity level (PANSS level 3) but which allows a certain degree of social functioning. The dimensions of the concept and respective psychopathological symptoms are: Positive: delusions, hallucinations and unusual thought content. Disorganization: conceptual disorganization and mannerisms and posturing; Negative: blunted affect, passive/apathetic social withdrawal and lack of spontaneity and flow of conversation.

Elkis, H. / Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 160-163, 2007

Key-words: Schizophrenia, response, remission.

Conceitos de resposta e remissão

O termo remissão está muito presente na literatura psiquiátrica moderna ao lado de outros muito importantes, tais como: recorrência, recaída, resposta e recuperação (Leucht e Kane, 2006). No entanto, seu significado, embora intuitivamente compreensível, muitas vezes carece de uma definição objetiva.

O conceito de resposta está ligado à eficácia terapêutica de um medicamento e é mensurado por intermédio de escalas. No caso da esquizofrenia, por exemplo, é comum definir-se como resposta a redução em 20% da gravidade de uma determinada escala (por exemplo, PANSS [Kay *et al.*, 1987]) quando comparamos o final de um tratamento (“endpoint”) em relação ao início deste (linha de base ou “baseline”). No entanto, os pontos de corte podem variar

(20%, 30% ou 40%), tornando o conceito de resposta muito relativo (Leucht e Kane, 2006).

Nesse sentido, Leucht e colaboradores (Leucht *et al.*, 2007) (Leucht e Lasser, 2006) identificaram que 25% de redução na BPRS (Overall e Gorham, 1962) (Romano e Elkis, 1996) ou na PANSS (Kay *et al.*, 1987) correspondem ao critério de “um pouco melhor” na escala de avaliação clínica CGI (Guy, 1976), enquanto 50% de redução correspondem ao critério “muito melhor” na CGI.

Os autores destacam que, no caso de pacientes com esquizofrenia refratária, uma pequena mudança tem um grande significado e, para este subtipo de esquizofrenia, recomendam como critério de resposta a 25% de redução na PANSS ou no BPRS (Leucht *et al.*, 2007).

O conceito de remissão também revela-se complexo à medida que nas doenças completamente curáveis ela pode ser definida como ausência total de sintomas. Mas, tal critério não pode ser aplicado à esquizofrenia (Haro *et al.*, 2007).

De fato, para a esquizofrenia, o conceito de remissão foi desenvolvido tendo como modelo doenças crônicas não completamente curáveis, tais como: linfomas ou artrite reumatóide. No caso de linfomas, por exemplo, são considerados em remissão aqueles pacientes que, embora assintomáticos, apresentam nódulos de tamanho não superior a 1,5 cm, identificáveis por meio de tomografia. No caso da artrite reumatóide, os critérios são: ausência de fadiga, mínima rigidez matinal, ausência de dores articulares e hemossedimentação dentro dos limites normais (Andreasen *et al.*, 2005).

No caso dos transtornos do humor, destaca-se o conceito de remissão em depressão maior, o qual é definido como a manutenção de escores com gravidade de 7 ou menos na escala de Hamilton, com 17 itens por pelo menos 2 meses, até o máximo de 6 meses (Frank *et al.*, 1991) (Nierenberg e Wright, 1999).

Assim, enquanto o conceito de remissão está necessariamente vinculado ao de redução de gravidade dos sintomas psicopatológicos, o conceito de recuperação implica melhora funcional. Como exemplo, no caso do transtorno de ansiedade generalizada, a remissão implica a redução e a manutenção do controle sintomatológico, medidas pela Escala de Ansiedade de Hamilton. Recuperação, no caso desse transtorno, implica não só a remissão dos sintomas, mas também o retorno das funções a níveis quase normais (Ninan, 2001).

O conceito de resposta pode apresentar alguns problemas quanto à sua interpretação, pois, ao utilizar o critério de percentagem de redução em comparação ao “baseline”, não fornece uma informação precisa sobre como o paciente está no “endpoint” quanto à sintomatologia, uma vez que a redução de 120 para 60 na PANSS é de 50%, o mesmo ocorrendo se o paciente inicia o estudo com 80 e termina em 40 na mesma escala.

Portanto, embora tenha havido uma resposta idêntica em ambos os casos (redução em 50% do valor total da PANSS), obviamente, um paciente com um escore de 60

é bem mais grave do que um com escore de 40 (Leucht e Kane, 2006).

Por outro lado, o critério de remissão é útil à medida que prevê informação sobre o nível de gravidade do paciente no “endpoint”, se está ou não sintomático. Porém, diferentemente do critério de resposta, não fornece uma impressão sobre a mudança sofrida pelo paciente. Em função disso, estudos clínicos atuais envolvendo pacientes com depressão estão utilizando os dois critérios para melhor definir a eficácia de antidepressivos (Leucht e Kane, 2006).

Critérios para remissão em esquizofrenia

Alguns grupos têm procurado desenvolver o conceito de remissão em esquizofrenia (Andreasen *et al.*, 2005) (van Os *et al.*, 2006) (van Os *et al.*, 2006), sendo que o grupo de Andreasen propôs definição baseada em dois critérios: o primeiro, de tempo, e o segundo, sintomatológico (dimensional).

Quanto ao tempo, os pesquisadores propuseram que, para serem considerados “em remissão”, os pacientes deveriam apresentar níveis mínimos de gravidade sintomatológica (a serem definidos a seguir) pelo período, ao menos, de 6 meses.

Para definir gravidade psicopatológica, os autores usaram o conceito de três dimensões sintomatológicas da esquizofrenia (Alves *et al.*, 2005): “positiva” ou “psicótica” ou “de distorção da realidade” (por exemplo, delírios e alucinações), de “desorganização” (por exemplo, desorganização conceitual do pensamento) e “negativa” ou “de pobreza psicomotora” (por exemplo, embotamento afetivo-volitivo).

A vantagem do uso dessas dimensões sobre o uso de categorias (isto é, subtipos de esquizofrenias) reside no fato de que as últimas nunca se apresentam de forma “pura” (por exemplo, esquizofrenia desorganizada com a presença de delírios paranóides, ou esquizofrenia paranóide com presença de desorganização do pensamento), sendo que no caso das dimensões é possível melhor caracterizar a esquizofrenia, uma vez que elas se sobrepõem na maioria das ocorrências (por exemplo, presença de delírios, desorganização conceitual e embotamento afetivo no mesmo paciente, independentemente se ele revela-se portador de esquizofrenia paranóide ou desorganizada).

Assim, combinando os dois componentes (gravidade psicopatológica e tempo), o grupo liderado por Andreasen usou as mais importantes escalas de avaliação psicopatológica para esquizofrenia, como é o caso da SANS (Andreasen, 1983), da SAPS (Andreasen, 1984), da BPRS (Overall e Gorham, 1962) e da PANSS (Kay *et al.*, 1987) e, a partir delas, escolheu os sintomas mais representativos das três dimensões psicopatológicas da esquizofrenia anteriormente citadas.

Dessa forma, para definição de remissão chegou-se a um consenso que, durante um período de 6 meses, o

paciente não poderia ultrapassar um determinado limiar de gravidade (“threshold”), definido de acordo com os critérios de cada uma das escalas. Só assim, ele pode ser considerado “em remissão” (Andreasen *et al.*, 2005).

Apresentamos, na tabela a seguir, um dos critérios de remissão de acordo com a escala PANSS (Tabela 1).

Tais critérios para definição de remissão mostram-se válidos (van Os *et al.*, 2006) e úteis e, como citado no artigo “Novos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia”, na mesma edição deste suplemento, Lasser *et*

al. (2005) aplicaram o conceito de “remissão” em esquizofrenia proposto por Andreasen *et al.* a uma amostra de pacientes com esquizofrenia, acompanhados por um ano, em um estudo aberto multicêntrico europeu, (Fleischhacker *et al.*, 2003) e observaram que, de 578 pacientes incluídos e considerados clinicamente “estáveis”, 68,2% não preenchiam os critérios de remissão no início do estudo, mas, durante o tratamento com risperidona de longa ação, 20,8% deles alcançaram tal critério, graças à redução da sintomatologia.

Tabela 1. Critérios para definição de remissão de acordo com alguns sintomas da PANSS. O paciente precisa estar há, pelo menos, seis meses com todos os sintomas em níveis de gravidade psicopatológica não superiores aos descritos abaixo.

| Dimensão | Sintoma | Limiar máximo de gravidade |
|----------------|---|--|
| Positiva | Delírios | Presença de um ou dois delírios que são vagos, <i>não cristalizados</i> e que <i>não</i> são mantidos tenazmente. Os delírios não interferem no pensamento, nas relações sociais ou na conduta |
| | Conteúdo incomum do pensamento | Conteúdo do pensamento é algo peculiar ou idiossincrático, ou então as idéias comuns são apresentadas num contexto bizarro |
| | Conduta alucinatória | Uma ou duas alucinações claramente definidas, mas <i>pouco freqüentes</i> , ou então, um certo número de percepções anormais que são vagas, que <i>não produzem</i> distorções no pensamento ou na conduta |
| Desorganização | Desorganização conceitual | Pensamento circunstancial, tangencial ou paralógico. Há alguma <i>dificuldade</i> em direcionar objetivamente os pensamentos e alguma desorganização do pensamento <i>pode</i> surgir quando sob pressão |
| Negativa | Maneirismos e postura | <i>Discreto</i> desajeitamento nos movimentos ou pequena rigidez na postura |
| | Afeto embotado | Mudanças na expressão facial e na gesticulação <i>parecem ser</i> contidas, forçadas, artificiais ou sem modulação |
| | Afastamento social passivo/apático | Mostra <i>ocasionalmente</i> interesse em atividades sociais, porém, com pouca iniciativa. <i>Geralmente</i> , aproxima-se dos outros quando estes tomam a iniciativa |
| | Falta de espontaneidade no fluxo da conversação | Na conversação mostra <i>pouca</i> iniciativa. As respostas do paciente <i>tendem</i> a ser breves e pouco elaboradas, necessitando ser direcionada pelo entrevistador |

Referências

- Alves, T.M.; Pereira J.C., Elkis H. The psychopathological factors of refractory schizophrenia. Revista Brasileira de Psiquiatria 27(2): 108-112, 2005.
- Andreasen, N. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Yowa City, The University of Yowa, 1983.
- Andreasen, N. The Scale of Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Yowa, University of Yowa, 1984.
- Andreasen, N.C.; Carpenter Jr., W.T.; Kane, J.M.; Lasser, R.A.; Marder, S.R.; Weinberger, D.R. - Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry 162(3): 441-449, 2005.
- Fleischhacker, W.W.; Eerdeken, M.; Karcher, K.; Remington, G.; Llorca, P.M.; Chrzanowski W. et al. - Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. J Clin Psychiatry 64(10): 1250-1257, 2003.
- Frank, E.; Prien R.; Jarrett R.B.; Keller, M.B.; Kupfer, D.; Lavori P. et al. - Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. Arch Gen Psychiatry 48: 851-885, 1991.
- Guy, W. - ECDEU Assessment Manual of Psychopharmacology Publication No. ADM-76-336. Rockville, Maryland, US Dept. of Health, Education and Welfare, 1976.
- Haro, J.M.; Ochoa, S.; Gervin, M.; Mavreas, V.; Jones, P. - Assessment of remission in schizophrenia with the CGI and CGI-SCH scales. Acta Psychiatr Scand 115(2): 163-164; author reply 164, 2007.
- Kay, S.R.; Fiszbein, A.; Opler, L.A. - The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13(2): 261-276, 1987.
- Lasser, R.A.; Bossie, C.A.; Gharabawi, G.M.; Kane, J.M. - Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. Schizophr Res 77(2-3): 215-27, 2005.
- Leucht, S.; Beiteringer, R.; Kissling, W. On the concept of remission in schizophrenia. Psychopharmacology (Berl), 2007.
- Leucht, S.; Davis, J.M.; Engel, R.R.; Kane, J.M.; Wagenpfeil, S. - Defining ‘Response’ in Antipsychotic Drug Trials: Recommendations for the Use of Scale-Derived Cutoffs. Neuropsychopharmacology, 2007.
- Leucht, S.; Kane, J.M. - Measurement-based psychiatry: definitions of response, remission, stability, and relapse in schizophrenia. J Clin Psychiatry 67(11): 1813-4, 2006.
- Leucht, S.; Lasser, R. - The concepts of remission and recovery in schizophrenia. Pharmacopsychiatry 39(5): 161-170, 2006.

- Nierenberg, A.; Wright, E. - Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 22): 7-11, 1999.
- Ninan, P. - Dissolving the burden of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 62 (suppl 19): 5-10, 2001.
- Overall, J.; Gorham, D. - The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10: 799-812, 1962.
- Romano, F.; Elkis, H. - Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: A Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - Versão Ancorada (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr* 45: 43-49, 1996.
- van Os, J.; Burns, T.; Cavallaro, R.; Leucht, S.; Peuskens, J.; Helldin, L. - Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 113(2): 91-95, 2006.
- van Os, J.; Drukker, M.; Campo, J.A.; Meijer, J.; Bak, M.; Delespaul, P. - Validation of remission criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163(11): 2000-2002, 2006.