

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO



Marina Dalla Barba Londero

Avaliação dos desfechos clínicos e desempenho cognitivo em
pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso
de clozapina

Porto Alegre, 2018

Marina Dalla Barba Londero

**Avaliação dos desfechos clínicos e desempenho cognitivo em
pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso
de clozapina**

Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de Doutora em
Psiquiatria e Ciências do Comportamento,
à Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em
Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientadora: Prof.^a Dra. Clarissa Severino
Gama

Porto Alegre, 2018

CIP - Catalogação na Publicação

Londero, Marina Dalla Barba

Avaliação dos desfechos clínicos e desempenho cognitivo em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso de clozapina / Marina Dalla Barba Londero. -- 2018.

95 f.

Orientador: Clarissa Severino Gama.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Esquizofrenia. 2. Clozapina. 3. Tratamento farmacológico. 4. Transtornos mentais. 5. Cognição. I. Gama, Clarissa Severino, orient. II. Título.

Para a minha família.

IMAGINE BEING BOMBARDED WITH VOICES FROM INVISIBLE FORCES, AND STRIPPED OF YOUR ABILITY TO UNDERSTAND WHAT IS REAL AND WHAT IS NOT. YOU DISCOVER YOU CANNOT TRUST YOUR SENSES, YOUR MIND PLAYS TRICKS ON YOU, AND YOUR FAMILY OR FRIENDS SEEM PART OF A CONSPIRACY TO HARM YOU.*

100 YEARS
SINCE THE TERM WAS COINED.
It ranks among the top 10 causes of global disability. We still believe about schizophrenia (and the people with it) is one often wrong.



SHARE SOME UNDERSTANDING...

WHAT IS IT?

A mental disorder that broadly has symptoms like:

1 IN EVERY 100
people will experience schizophrenia during their lifetime.



Symptoms can appear at any age, but typically start in early adulthood. They divide into two groups:

POSITIVE +

hallucinations (seeing or hearing things that aren't there)

NEGATIVE -

loss of interest in activities, loss of motivation

the most common hallucination is hearing voices that other people don't.

The estimated global cost of schizophrenia in England is £1.8 billion per year.

A 'SPLIT PERSONALITY'? NO.

In some cases, you may hear words meaning 'split' and 'person', but this is not related to the idea of multiple personalities (which is a different disorder).

CAN YOU RECOVER? YES.

A quarter of 2000 the National Institute for Mental Health found:

25%

made a full recovery

50%

recovered at least partially

25%

required long-term care

BUT recovery does not have to mean isolation. Building meaningful and fulfilling lives is possible for everyone managing the illness. The right medication, care, medication, and therapy packages can support this.

WHO DO YOU KNOW?

In 10 people, you may know at least one who has had a mental health problem. Even so-called 'famous' names have had such a life experience.

John Nash
(Nobel prize-winning mathematician)

Zelig
(famous actor)

Brian Wilson
(Singer and songwriter of The Beach Boys)

Jack Kerouac
(Best writer)

Paul McCartney
(Composer, writer & singer)

Alastair Campbell
(Publicist)

ENOUGH SUPPORT? NO.

24 MILLION
people worldwide (22,000 in England) are affected by schizophrenia. More than any other long-term mental health condition.

WHAT WORKS?

- PSYCHOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL TREATMENTS
- PHARMACOLOGICAL TREATMENTS

Cognitive behavioural therapy or CBT, art therapy, family therapy, and psychiatric medication (though this is a long-term, not a one-off effect).

10%
Effective treatment does exist. But it's not being used. Only 10% receive a full course of CBT.

15-20 YEARS
People with schizophrenia live 15-20 years shorter than average. People die by suicide, or from preventable physical conditions.

DANGER?

14x
The risk of hospitalisation is 14 times higher for people with schizophrenia than for people with other mental health conditions.

14x
People with schizophrenia in the community are 14 times more likely to be victims or violent crime than average for one.

THE CAUSE?

Historically, it was claimed schizophrenia could be caused solely by poor parenting. This is wrong.

The leading theory suggests it develops due to genes combined with life events.

Over 18 studies show schizophrenia is more likely to occur in a town than in a rural area.

The risk of developing schizophrenia increases if you have a family member who has it.

WHAT CAN YOU DO?

THE EXPERIENCE OF STIGMA CAN BE WORSE THAN THE SYMPTOMS THEMSELVES. WE CAN IMPROVE THE LIVES OF PEOPLE WITH SCHIZOPHRENIA IF WE UNDERSTAND THE ILLNESS.

SHARE THIS INFOGRAPHIC
SHARE UNDERSTANDING OF SCHIZOPHRENIA

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno crônico, grave e com alto impacto socioeconômico. Apesar dos avanços científicos, a esquizofrenia mantém-se como um dos transtornos mentais mais debilitantes. Cerca de 30% dos pacientes não respondem aos antipsicóticos usualmente prescritos, sendo considerados refratários ao tratamento. Para estes pacientes, a medicação de escolha é a clozapina que, embora mais efetiva, tem o seu uso como primeira opção restrito a este grupo de pacientes devido ao seu potencial de efeitos adversos graves. Mesmo com eficácia bem estabelecida, existem poucos estudos sobre o uso de clozapina a longo prazo. O objetivo do nosso estudo foi avaliar pacientes em tratamento com clozapina a longo prazo quanto a desfechos clínicos e desempenho cognitivo.

Este estudo foi realizado em duas etapas. A primeira foi a avaliação de pacientes em uso de clozapina por uma média de 18.94 (± 3.72) anos provenientes do Programa de Atenção à Esquizofrenia Refratária. Foram incluídos inicialmente 56 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária, idade entre 18-65 anos, sendo que 30 pacientes completaram o último seguimento. A segunda etapa consistiu na avaliação transversal destes pacientes em uso de clozapina comparados a pacientes em uso de outros antipsicóticos em relação ao desempenho cognitivo.

No primeiro artigo, analisamos os desfechos clínicos dos pacientes em uso de clozapina a longo prazo através da Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), entrevista clínica e protocolo de efeitos adversos. Clozapina foi efetiva na redução de sintomas nos primeiros 6 meses de uso (BPRS média no baseline 77.9 \pm 16.1, BPRS média em 6 meses 44.4 \pm 16.4), seguida por um período de estabilidade e continuidade da melhora a longo prazo (BPRS 17.3 \pm 11.67 no último follow up, $p < 0.05$) e na redução do número de internações após o seu uso (média 5.5 versus 1.4). Apenas um efeito adverso grave (agranulocitose) com necessidade de interrupção do uso foi relatado (1.8% da amostra).

No segundo artigo, analisamos a capacidade de aprendizado dos pacientes através da Hopkins Verbal Learning Test - Revised (HVLT-R) e encontramos uma curva de aprendizado semelhante entre os grupos ($F(54,1) = 0.499$, $p=0.483$). Os pacientes em uso de clozapina apresentavam idade de início da doença mais precoce e

maiores escores de sintomas gerais (sugerindo quadros mais graves), além de iniciarem a clozapina tardiamente no curso do transtorno (9.40 ± 6.79 anos após o diagnóstico), o que poderia estar associado à performance similar entre os grupos a despeito do uso da clozapina.

Algumas limitações precisam ser consideradas, como o tamanho da amostra. Contudo, pode-se concluir que, pelo menos para o grupo seguido em média 20 anos após o uso da clozapina, esta é uma droga eficaz na redução de sintomas e diminuição do número de internações, além de apresentar segurança no tratamento a longo prazo.

Palavras-chave: esquizofrenia refratária, clozapina, hospitalização, redução de sintomas, memória verbal.

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic and severe disorder with a high social and economic impact. Despite scientific advances, it is still one of the most debilitating psychiatric disorders. About thirty percent of patients do not respond to antipsychotics usually prescribed, being considered treatment-resistant. For those, clozapine is the drug of choice, considered the most effective antipsychotic in this setting, although it tends to be used as a last resource due to its potential serious adverse effects. Even with its proved efficacy, there are few studies on long-term use of clozapine. The present study aimed to evaluate patients on clozapine treatment in the long-term for clinical outcomes and cognitive performance.

This study was performed in two phases. The first phase comprised evaluation of patients from the Refractory Schizophrenia Attention Program on clozapine for a mean 18.94 (± 3.72) years. Fifty-six patients with a diagnosis of treatment-resistant schizophrenia aged 18 to 65 years were included, with 30 patients completing last follow-up. The second phase was a cross-sectional study comparing cognitive performance of patients on clozapine with patients on other antipsychotics.

In the first article, we analyzed clinical outcomes in patients on long-term clozapine use through the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), clinical interview and an adverse event report protocol. Clozapine was effective in reducing symptoms in the first 6 months (mean baseline BPRS 77.9 ± 16.1 , mean 6 months BPRS 44.4 ± 16.4), followed by a period of stability and then a continued improvement on the long-term (mean BPRS 17.3 ± 11.67 at last follow-up, $p < 0.05$) and in reducing number of hospitalizations (mean 5.5 versus 1.4). Only one case of serious adverse event (agranulocytosis), requiring treatment interruption, was reported (1.8% of the sample).

In the second article, we evaluated patients' learning ability through Hopkins Verbal Learning Test - Revised (HVLT-R) and found a similar verbal learning performance between groups ($F(54,1) = 0.499$, $p = 0.483$). However, patients on clozapine had a younger age at diagnosis and higher symptoms scores (suggesting a more severe disorder), and started treatment long after they were diagnosed (9.40 ± 6.79 years), what could explain their similar performance despite the use of this drug.

A few limitations must be considered, such as the sample size. However, we may conclude that, for the individuals followed for almost 20 years using clozapine, this is an effective drug at reducing symptoms and number of hospitalizations. In addition, it was shown to be a safe treatment on the long-term.

Keywords: treatment-resistant schizophrenia, clozapine, hospitalization, symptom reduction, verbal memory.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 ESQUIZOFRENIA	13
2.1.1 Diagnóstico	13
2.1.2 Etiologia	15
2.1.3 Curso do transtorno	16
2.1.4 Alterações cognitivas	18
2.1.5 Impacto funcional, socioeconômico e mortalidade	19
2.1.6 Tratamento	21
2.2 ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA	26
2.3 CLOZAPINA	30
3 OBJETIVOS	41
3.1 OBJETIVO GERAL	41
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
4 METODOLOGIA	42
5 RESULTADOS	46
5.1 ARTIGO 1	46
5.2 ARTIGO 2	52
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	70

ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APG – Antipsicóticos de Primeira Geração
ASG – Antipsicóticos de Segunda Geração
BPRS – Brief Psychiatric Learning Scale
CID - Classificação Internacional de Doenças
DALYs - Disability Adjusted Life Year
DPNT - Duração da Psicose Não Tratada
DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FDA - Food and Drug Administration
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HTLV-R – Hopkins Verbal Learning Test – Revised
IPAP - International Psychopharmacology Algorithm Project
PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale
PRODESQ - Programa de Esquizofrenia do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
QALYs - Quality Adjusted Life Year
SCID - Structured Clinical Interview for DSM Disorders
SPO - Sintomas de Primeira Ordem de Schneider
TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental
TRS - Treatment-resistant schizophrenia
SEP - Sintomas Extrapiramidais
SZ – Esquizofrenia

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psicótico crônico e grave, que figura entre os mais antigos transtornos psiquiátricos descritos. Relatos sugestivos do quadro foram encontrados em registros cuneiformes na Mesopotâmia de aproximadamente 3000 anos a. C. (1). Na literatura, encontramos representações de psicose em obras amplamente difundidas, como *Rei Lear*, de Shakespeare (1564-1616) (2). Na literatura científica, no entanto, só encontramos descrições mais detalhadas a partir do século XVIII.

Philippe Pinel (1754-1826), considerado o primeiro médico a tentar descrever as perturbações psiquiátricas, utilizava o termo *demencé* para referir-se à redução das capacidades mentais dos indivíduos acometidos, que permaneciam cronicamente doentes. Emil Kraepelin (1856-1926), revolucionando o conhecimento da época, descrevia o que intitulava ‘demência precoce’ (sintomas demenciais em pacientes jovens) e a diferenciava de ‘psicose maníaco-depressiva’ (conjunto de sintomas de agitação e melancolia). Kraepelin a distinguia pelo seu curso (sintomas crônicos ou episódicos), manifestação predominante (alteração do fluxo do pensamento ou do humor) e prognóstico (deterioro ou remissão).

Após um aprimoramento do conceito de Kraepelin, Paul Eugen Bleuler (1857-1939) cunhou o termo esquizofrenia (gr. *frenis* = mente; *schizo* = cisão). Segundo Bleuler, haviam seis sintomas essenciais para o diagnóstico do transtorno: prejuízo de associação do pensamento, embotamento afetivo, ambivalência, autismo, distúrbios da atenção e avolição. Outros sintomas identificados, mas comuns a outras enfermidades e considerados acessórios, eram delírios, alucinações, alterações de humor e catatonia (3). Esta divisão de Bleuler precedeu o entendimento atual de sintomas positivos e negativos.

Em 1948, Kurt Schneider (1887-1967), em uma tentativa de aprimorar os critérios diagnósticos de esquizofrenia frente a um grupo heterogêneo de apresentações, organizou uma ordem hierárquica para os sintomas. Os denominados de primeira ordem, mais importantes para o diagnóstico, eram alucinações auditivas de vozes que dialogam entre si ou que comentam sobre o paciente, além de roubo ou inserção de pensamento, entre outros.

No século XX, com a ascensão de manuais classificatórios e diagnósticos de transtornos mentais, seguiram-se duas linhas distintas. O CID-6 (1948), na Europa, apresentava os conceitos de Kraepelin e Schneider. Já nos Estados Unidos, a publicação do DSM-I (1952) apoiava-se nas teorias psicanalíticas e de Bleuler, originando diferentes dados epidemiológicos para o transtorno, devido aos diversos critérios adotados (4). Com o lançamento do DSM-III, em 1980, e na tentativa de homogeneizar e simplificar estes critérios, foram utilizados como referência os sintomas de primeira ordem de Schneider (SPO) e um critério temporal (ênfase no curso longitudinal do transtorno).

O DSM-V, a mais recente classificação, abandonou a divisão do transtorno em subtipos (paranoide, desorganizado, catatônico, indiferenciado e residual) e o uso dos SPOs como essenciais para o diagnóstico (5). O que se mantém é o critério de cronicidade e a presença de sintomas negativos e positivos, como descrito anteriormente por Kraepelin, Bleuler e Schneider, respectivamente.

Apesar da evolução do conceito ao longo dos últimos 300 anos, foi o advento dos antipsicóticos, como a clorpromazina em 1950, que modificou o entendimento e tratamento do transtorno, reduzindo sintomas de forma importante. No entanto, havia um subgrupo que não respondia aos tratamentos vigentes. Para estes, foi aprovado ao final da década de 1980 o uso da clozapina, após a demonstração de sua superioridade neste grupo frente a outros antipsicóticos (6), fator que modificou o rumo da doença.

A despeito do amplo arsenal terapêutico disponível hoje, a esquizofrenia ainda é um dos transtornos psiquiátricos mais debilitantes, sendo a décima primeira causa geral de anos vividos com incapacidade (7), hospitalizações recorrentes, desfechos psicossociais desfavoráveis e elevada taxa de mortalidade (incluindo suicídio). Assim, são de suma importância estudos que auxiliem no maior entendimento do transtorno a longo prazo e que possam colaborar com melhorias no prognóstico destes pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Será realizada uma breve revisão da literatura sobre o tema estudado para melhor compreensão do trabalho e seus resultados.

2.1 ESQUIZOFRENIA

2.1.1 Diagnóstico

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico, grave e com manifestações heterogêneas. É caracterizado por alterações em diferentes domínios, como sensopercepção, cognição, humor e comportamento. Algumas manifestações podem ainda ser diferenciadas entre sintomas positivos (alucinações e delírios) e negativos (abulia, avolia, redução da expressividade emocional e retraimento social) (8).

Os sintomas positivos são os mais comumente associados ao quadro, embora não existam manifestações patognomônicas para o mesmo. Estes são os sintomas que apresentam uma melhor taxa de resposta com o uso de medicações antipsicóticas (9).

Em contrapartida, os sintomas negativos possuem fisiopatologia incerta e menor resposta aos tratamentos existentes. Juntamente com os sintomas cognitivos, colaboram para a elevada morbidade do transtorno e os piores desfechos funcionais (9)(10).

Segundo a última edição do DSM (11) os critérios diagnósticos para o transtorno são:

A. Presença de dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):

1. Delírios.
2. Alucinações.
3. Discurso desorganizado.
4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico.
5. Sintomas Negativos.

B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).

C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).

D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.

E. A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.

F. Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Atualmente, não dispomos de exames complementares para confirmar o diagnóstico de esquizofrenia, sendo este baseado em suas manifestações clínicas. Exames de imagem e laboratoriais são muitas vezes utilizados para descartar doenças com apresentações semelhantes. No entanto, podemos encontrar alterações não específicas ao transtorno em exames de imagem encefálica (redução

do volume cerebral, aumento ventricular e alterações de substância branca), em biomarcadores inflamatórios (IL6, IL10, TNF- α) e possíveis marcadores de envelhecimento biológico precoce (CCL11 e comprimento do telômero) (9,12–18).

2.1.2 Etiologia

A esquizofrenia apresenta um importante componente hereditário, com uma herdabilidade estimada de 80% (19,20) e uma prevalência progressiva conforme o grau de parentesco com o paciente (21). Enquanto o risco de desenvolver o transtorno ao longo da vida é de 0,7% na população geral (22), em familiares de primeiro grau fica em torno de 6,5% (23) e chega a mais de 40% em gêmeos monozigóticos de indivíduos acometidos (24–26).

Embora tenham sido identificados diferentes genes e regiões cromossômicas ligadas à esquizofrenia, não existe, até o momento, nenhum gene consistentemente associado ao transtorno. Esses dados reiteram o conceito de uma etiologia multifatorial, com polimorfismos genéticos comuns, cada um contribuindo com uma pequena magnitude de efeito em conjunto com fatores ambientais (27,28).

Já os fatores de risco biológicos e psicossociais associados podem ser descritos ao longo do neurodesenvolvimento, como descritos na figura 1.

Período Pré-natal	Idade paterna avançada (29,30), infecções e estresse materno (9,31–34), deficiências nutricionais (35).
Período Perinatal	Complicações obstétricas (29,32), infecções, nascimento no inverno (31).
Infância	Traumas (29,36), migração (37), fatores socioeconômicos (38–40)
Adolescência e vida adulta	Uso de cannabis (29), migração (37,41), urbanicidade (37).

Figura 1 - Fatores de risco associados à esquizofrenia

Visto que a exata etiologia do transtorno permanece indefinida, a teoria mais aceita é a de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais (20).

2.1.3 Curso do transtorno

O marco do início do quadro se dá com o primeiro episódio psicótico, que ocorre comumente ao final da adolescência e início da vida adulta. Surge de forma mais precoce em homens e apresenta um segundo pico de incidência nas mulheres, em torno dos 40 anos de idade (11). Costuma ser precedido por sintomas psicóticos sutis e intermitentes, alterações cognitivas, comportamentais e de humor, conhecido como período prodrômico. O transtorno apresenta um curso flutuante, com exacerbações psicóticas e sintomas negativos e cognitivos de difícil manejo, atingindo níveis variados de recuperação (42). Aproximadamente 50% dos indivíduos que recebem o diagnóstico apresentam sintomas intermitentes e

recorrentes e cerca de 20% apresentam sintomas crônicos e incapacitantes (43). (Figura 2)

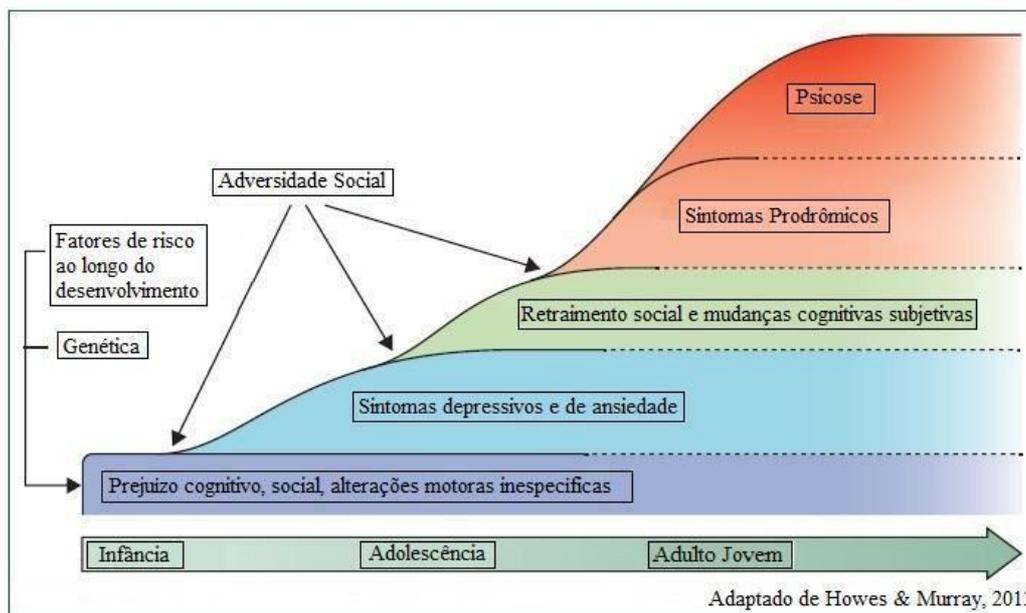


Figura 2 - Curso da esquizofrenia

Fonte: Traduzida e adaptada de Howes e Murray, 2013.

Além do início mais precoce dos sintomas, os homens costumam apresentar um pior funcionamento pré-mórbido, atingindo níveis educacionais mais baixos, com sintomas negativos e prejuízo cognitivo mais proeminentes, fatores que contribuem para um pior prognóstico (23). Outro importante fator associado ao prognóstico é o atraso no início do tratamento, com diferentes estudos demonstrando a relação entre o tempo com sintomas psicóticos sem tratamento e piores desfechos clínicos e funcionais (44–47). (Figura 3)

Fatores associados a bom prognóstico	Fatores associados a mau prognóstico
Início agudo e tardio dos sintomas	Início insidioso e precoce dos sintomas
Bom funcionamento pré-mórbido	Falta de juízo crítico quanto ao transtorno
Relações afetivas significativas, boa rede de apoio	Isolamento social ou sistema de apoio restrito
Sintomas positivos > negativos	Sintomas negativos > positivos
Fator desencadeante claro para o quadro	Comorbidade com uso de substâncias
Início precoce do tratamento	Maior tempo com sintomas psicóticos sem tratamento

Figura 3 - Fatores associados ao prognóstico na esquizofrenia

2.1.4 Alterações cognitivas

O prejuízo cognitivo é um aspecto central do transtorno e está associado especialmente a domínios atencionais, de memória episódica, memória de trabalho, velocidade de processamento e funções executivas (48,49).

Entre esses domínios, as alterações associadas à memória episódica são descritas de maneira mais consistente na literatura (50). Memória episódica corresponde a um sistema de memória declarativa independente, ligado a experiências do passado e seu contexto têmporo-espacial, que podem ser verbais e não verbais (51). Estas alterações despertam grande interesse de pesquisa devido a sua sensibilidade a processos cerebrais como envelhecimento ou disfunções neuronais (50). Estão associadas a piores desfechos clínicos (sintomatológicos) e funcionais (especialmente a capacidade para o trabalho), e relacionam-se diretamente com outros domínios, como linguagem e função executiva (52).

Tais prejuízos na performance cognitiva dos pacientes podem ser identificados desde as fases pré-mórbidas do transtorno, juntamente com alterações motoras sutis inespecíficas (movimentação ocular, marcha, coordenação) (53) e retraimento social. Costumam manter-se durante todo o curso, mesmo em períodos de remissão dos demais sintomas. Ademais, estudos realizados com familiares de pacientes esquizofrênicos demonstraram alterações cognitivas similares às dos pacientes, embora em menor grau (54–56), o que sugere que possam ser marcadores de risco genético para o transtorno (29).

2.1.5 Impacto funcional, socioeconômico e mortalidade

A esquizofrenia está associada a uma alta prevalência de desemprego, com estudos demonstrando taxas de até 90% (21,43), a situações de vulnerabilidade social, e a uma menor capacidade de estabelecer relações afetivas e constituir família. Além do prejuízo para os pacientes, Magliano et al demonstraram que familiares de pacientes esquizofrênicos, quando comparados a familiares de pacientes com outras doenças crônicas, reportavam um maior prejuízo subjetivo e objetivo e um menor suporte da rede social e profissional. Fatores que afetam diretamente a percepção desse prejuízo são a dificuldade de acesso a tratamentos baseados em evidências, a qualidade do suporte social disponível, a situação financeira familiar e relações afetivas significativas (57).

Indivíduos com esquizofrenia apresentam uma elevada taxa de mortalidade quando comparados à população geral, com uma redução da expectativa de vida de aproximadamente 15-20 anos (58). Em um estudo brasileiro, por exemplo, a razão de mortalidade geral de pacientes esquizofrênicos padronizadas por idade e sexo (relativos à população de São Paulo) foi 8,4 (IC 95% 4-15,9) (59). Mesmo com os tratamentos vigentes, esta diferença na mortalidade aumentou nas últimas décadas (60), provavelmente pela elevada taxa de comorbidades, um estilo de vida menos saudável e acesso mais restrito a cuidados de saúde geral (61,62).

As comorbidades que mais contribuem para esta taxa elevada são hipertensão arterial sistêmica (45%), dislipidemia (30%), diabetes (25%), obesidade (15%) e tabagismo (aproximadamente 75% dos pacientes) (63–65). Assim, uma das

principais causas de morte nestes pacientes são as doenças cardiovasculares, com um risco até três vezes maior do que o da população geral (66).

Outro importante fator associado à mortalidade é o alto risco de suicídio nestes pacientes, sendo que cerca de um terço apresenta pelo menos uma tentativa de suicídio durante o curso do transtorno e 5% a completam (67). A taxa de mortalidade por suicídio na esquizofrenia é até 12 vezes mais elevada do que a taxa da população geral (60). No estudo realizado em São Paulo, citado acima, foram acompanhados 116 pacientes por dois anos, com 7 mortes no total, sendo 5 decorrentes de suicídio. Fatores de risco associados são tentativas prévias, abuso de substâncias, gênero masculino, baixa resposta e baixa adesão ao tratamento. Entre os fatores de proteção, o tratamento com clozapina é o único capaz de reduzir o risco de suicídio entre os pacientes (68).

O impacto econômico causado pelo transtorno acompanha a magnitude do agravo entre pacientes e familiares e ocorre tanto por vias indiretas (desemprego, prejuízo funcional, mortalidade precoce) quanto por custos diretos de saúde (hospitalizações, busca por serviços assistenciais, uso de medicamentos) (43).

Knapp e colaboradores publicaram uma revisão sistemática sobre o tema e concluíram que os gastos com a esquizofrenia são significativos e duradouros, visto o caráter crônico do transtorno, representando 1,5 a 3% dos gastos totais dos sistemas nacionais de saúde. Também demonstraram que os custos com a internação de pacientes, que representam dois terços dos custos diretos de saúde, superam os gastos com a prescrição de medicamentos. Os gastos considerados indiretos, associados à perda de funcionalidade, capacidade laboral e mortalidade precoce, são ainda mais expressivos, com menor arrecadação de impostos e necessidade de realocação de profissionais e familiares para o auxílio de pacientes com demandas diferenciadas (69).

Um estudo realizado por Tay-Teo e colaboradores demonstrou que, no ano de 2013, a recaída de pacientes esquizofrênicos no Brasil (agudização do quadro com necessidade de tratamento) gerou um custo de R\$ 1,07 bilhão, sendo que cada paciente apresentou um gasto médio de R\$12.108,00 e uma perda de 34.975 anos de vida ajustados pela incapacidade (QALYs) (70). Apesar dos altos custos referidos, os gastos com os pacientes considerados refratários ao tratamento (TRS) são ainda maiores. Uma revisão de Kennedy e colaboradores demonstrou que pacientes com TRS apresentam taxas mais altas de uso de substâncias ilícitas e de

álcool, ideação suicida, menor qualidade de vida e gastos associados à saúde 3-11 vezes maiores (71).

Uma vez que o tratamento medicamentoso pode alterar o curso da esquizofrenia, reduzindo recaídas e a necessidade de internações hospitalares (72,73), se torna imperativa a necessidade de oferecê-lo de forma o mais precoce possível no curso do transtorno, de maneira custo-efetiva e baseada em evidências.

2.1.6 Tratamento

O tratamento da esquizofrenia mudou consideravelmente nos últimos 70 anos. Até meados do século XX, os pacientes com transtornos psicóticos eram tratados basicamente com encaminhamento para institucionalização e eletroconvulsoterapia. A partir da descoberta e síntese dos antipsicóticos, como a clorpromazina e o haloperidol, o manejo desses pacientes mudou drasticamente, reduzindo sintomas e promovendo a sua desinstitucionalização (74). A descrição do primeiro fármaco com ação antipsicótica ocorreu em 1952, com a clorpromazina (75). Em 1950, Charpentier havia descrito a capacidade do fármaco de potencializar o efeito anestésico de barbitúricos (76), levando a uma lentificação de movimentos e indiferença comportamental, recebendo posteriormente a denominação de “neuroléptico” (gr. *neuron+lēptikos*, “que contém, segura os nervos”). Tal grupo de medicamentos ficou conhecido como antipsicóticos típicos ou de primeira geração (APG)

No entanto, a esquizofrenia é um transtorno complexo, que necessita de tratamento combinado baseado em medicações e intervenções biopsicossociais, cujo objetivo é a diminuição da intensidade e frequência dos episódios de exacerbação psicótica, a recuperação funcional e a melhora da qualidade de vida, com redução da morbimortalidade. Os tratamentos medicamentosos com maior evidência de eficácia são os antipsicóticos e, entre as intervenções psicossociais, a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) (77), a psicoeducação para pacientes e familiares, o treinamento de habilidades sociais e a remediação cognitiva, buscando um aumento do suporte social, educacional e de adesão ao tratamento (43,74,78,79). Idealmente, todos os pacientes também devem receber

Os antipsicóticos típicos apresentam em comum o bloqueio de receptores dopaminérgicos (receptores D2 pós-sinápticos) no sistema mesolímbico, a possibilidade de causar sintomas extrapiramidais (SEP), como tremor, rigidez muscular, distonia e discinesia tardia, bem como efeitos colaterais anticolinérgicos e adrenérgicos em graus variáveis, dependendo do mecanismo de ação individual. Podem ser divididos em antipsicóticos de baixa e de alta potência, com os últimos apresentando maior risco de SEP, menor sedação e menos hipotensão ortostática. (Tabela 1)

Tabela 1 - Antipsicóticos disponíveis no Brasil

Antipsicóticos de primeira geração

Alta potência

Haloperidol, Flufenazina, Pimozida, Sulpirida

Baixa potência

Clorpromazina, Levomepromazina, Tioridazina

Antipsicóticos de depósito

Decanoato de Haloperidol, Palmitato de Pipotiazina,
Decanoato de Zuclopentixol, Decanoato de Flufenazina

Antipsicóticos de segunda geração

Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona,
Aripiprazol, Paliperidona, Asenapina, Amisulpirida

Antipsicóticos de depósito

Palmitato de Paliperidona, Risperidona de ação prolongada

Já os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração (ASG) apresentam como protótipo a clozapina, descoberta na década de 1970. Contudo, devido a relatos de casos de agranulocitose (redução aguda de neutrófilos a valores menores que 500 células/mm³) a clozapina foi retirada do mercado. Em um estudo publicado em 1988, John Kane e colaboradores demonstraram a superioridade da clozapina frente a outros antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos que não respondiam ao tratamento usual (6), o que permitiu seu retorno ao mercado e a aprovação pelo

FDA americano (US Food and Drug Administration), em 1989, para o tratamento de esquizofrenia refratária a outras medicações.

A clozapina foi o primeiro antipsicótico que dissociou a ideia de eficácia clínica da necessidade de desenvolver sintomas extrapiramidais, como parkinsonismo e discinesia tardia. Assim, os ASG (tabela 1) possuem em comum o antagonismo de receptores D2 e serotoninérgicos (5HT2), apresentam uma probabilidade menor de sintomas extrapiramidais, e um efeito maior nos sintomas negativos quando comparados aos antipsicóticos de primeira geração. Como efeitos colaterais, compartilham o risco aumentado de alterações metabólicas (dislipidemia, hiperglicemia, ganho ponderal).

Os antipsicóticos são efetivos, comparados à placebo, na redução de sintomas positivos, e se mantém como opção no tratamento agudo, na manutenção e na prevenção de recaídas (80,81). Contudo, a eficácia não se sustenta em outros domínios importantes do transtorno, como nos sintomas negativos e cognitivos (82). A escolha para o melhor tratamento antipsicótico deve ser individualizada, levando em conta a resposta prévia do paciente, o perfil de efeitos adversos, custo, acessibilidade e adesão à medicação.

Apesar do arsenal terapêutico disponível, a taxa de recaída é de 16 a 23% dentro de um ano naqueles em tratamento, e de 53 a 72% nos pacientes sem uso de medicação (8). Mesmo entre os pacientes que apresentaram somente um episódio psicótico, a chance de recaída nos próximos 5 anos é de aproximadamente 80% (83,84). Estas altas taxas ocorrem, em grande parte, devido à dificuldade de adesão ao tratamento antipsicótico de longo prazo. Aproximadamente 40-50% dos pacientes se tornam não aderentes entre 1 e 2 anos de tratamento, e os efeitos adversos citados, como sonolência, sintomas extrapiramidais e alterações metabólicas, contribuem para esta baixa adesão.

Além da adesão medicamentosa, existem outros fatores que interferem na resposta ao tratamento, como o estágio do transtorno, visto que pacientes em primeiro episódio respondem mais frequentemente e de maneira mais rápida do que os cronicamente doentes (85,86). Diferentes estudos também demonstraram clara associação entre a duração da psicose não tratada (DPNT), que compreende o período entre os primeiros sintomas psicóticos e o início do tratamento, e piores desfechos funcionais e sintomatológicos (47). Uma revisão sistemática publicada em 2005 por Marshall e colaboradores demonstrou uma relação significativa entre maior

DPNT e piores desfechos em 6 e 12 meses, como escore de sintomas total, depressão/ansiedade, sintomas negativos e positivos, funcionamento geral e social. Além disso, os pacientes com DPNT maior eram menos propensos a atingir remissão. Estas associações com piores desfechos não foram explicadas pelo funcionamento pré-mórbido do indivíduo (45). Uma metanálise de Perkins e colaboradores encontrou resultados similares, considerando a DPNT um fator de prognóstico modificável (46).

A ideia de redução da duração da psicose não tratada e uma possível relação com melhores desfechos levou ao surgimento e expansão recente de serviços especializados na intervenção precoce da esquizofrenia. Estes serviços trabalham com indivíduos em primeiro episódio psicótico e nos primeiros três anos do transtorno e estão disponíveis em muitos países desenvolvidos, como Austrália, Inglaterra, Canadá, Dinamarca, Alemanha e Estados Unidos (87). Um estudo publicado em 2011 por Brietzke e colaboradores mapeou estes serviços na América Latina e encontrou apenas sete iniciativas (quatro delas no Brasil), todas em universidades ou hospitais terciários, demonstrando a necessidade de maiores investimentos e implementação deste tipo de serviço, visto a importância da intervenção precoce no desfecho clínico, além de seu custo-efetividade (88).

Percebemos que o foco do tratamento não é apenas a redução dos sintomas, e sim a recuperação funcional do indivíduo. Assim, os objetivos do tratamento, atualmente, são:

- 1) instituição precoce de tratamento no curso do transtorno, com uso de fármacos custo-efetivos e que propiciem boa adesão;
- 2) redução da sintomatologia clínica;
- 3) melhora funcional;
- 4) recuperação cognitiva;
- 5) redução do número de internações;
- 6) redução da morbimortalidade.

2.2 ESQUIZOFRENIA REFRACTÁRIA

A esquizofrenia é um transtorno crônico que cursa com remissões e exacerbações, como mencionado anteriormente. A resposta ao tratamento neste perfil de pacientes é avaliada através do grau de melhora sintomática. Quando se obtém uma boa resposta, com resolução dos sintomas, temos o que definimos como remissão, que pode manter-se por determinado período ou regredir e levar à chamada recaída. A recuperação ou "remissão funcional" é entendida como a estabilização sintomática acompanhada de melhora funcional e de qualidade de vida. O conceito de resposta pode ser avaliado objetivamente através da escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), que tem seu uso sistematizado pela Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Podemos dizer que o paciente obteve resposta ao tratamento quando houver uma redução maior do que 30% na pontuação desta escala. (Figura 5)



Figura 5 - Resultados do tratamento na esquizofrenia

Segundo protocolo definido pelo Ministério da Saúde (2013), os pacientes refratários são aqueles que não respondem ao uso de pelo menos dois antipsicóticos diferentes, cada um com doses e por tempo adequados (4-6 semanas), e apresentam redução menor do que 30% na escala BPRS.

Visto que o conceito de refratariedade se baseia na resposta ao tratamento, é de extrema importância a realização de um protocolo medicamentoso adequado, como sugerido pelo projeto IPAP (International Psychopharmacology Algorithm Project). (Figura 6)

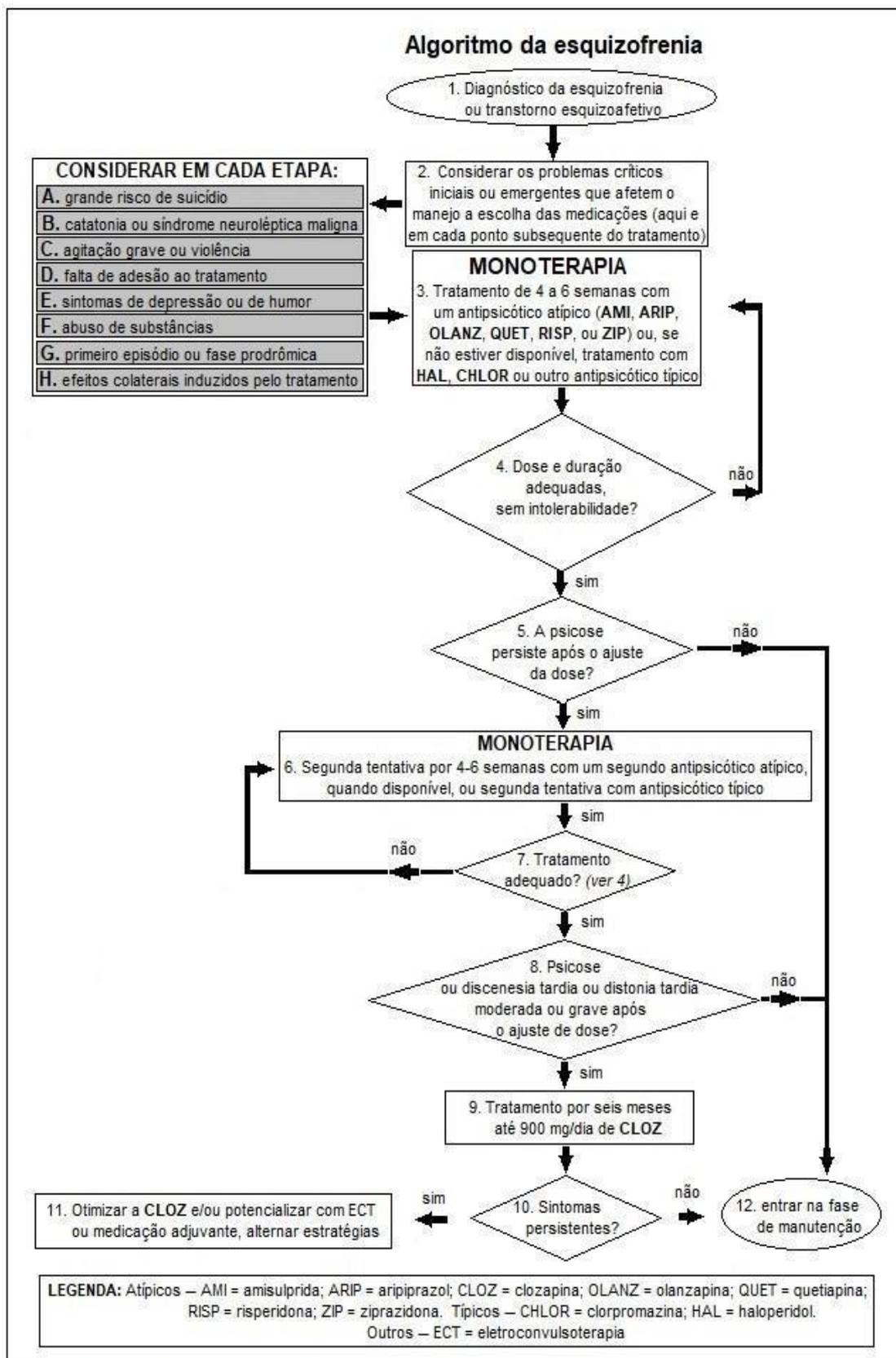


Figura 6 - Algoritmo do tratamento na esquizofrenia

Fonte: Traduzido e adaptado de <http://www.ipap.org/schiz/>

Estima-se que o tratamento adequado com antipsicóticos reduza a sintomatologia em aproximadamente 70% dos pacientes tratados, sendo que os outros 30% preencheriam critérios para refratariedade. (89,90) Para esses pacientes, o tratamento de primeira linha é a clozapina. Estudos duplo-cegos que compararam clozapina a outros antipsicóticos indicaram sua clara vantagem em pacientes com sintomas psicóticos mais severos e naqueles que não responderam a outras medicações. Quando comparada à clorpromazina, em pacientes que não responderam a pelo menos três antipsicóticos diferentes, a clozapina foi significativamente mais efetiva em sintomas positivos e negativos. Entretanto, evidências mostram que ela é subutilizada, mesmo neste perfil específico de pacientes em que sua eficácia está bem estabelecida (91).

Assim, além das dificuldades no tratamento (subutilização e atraso para o início da clozapina), os pacientes com esquizofrenia refratária costumam apresentar uma idade precoce de aparecimento da sintomatologia, o que leva a obtenção de níveis funcionais e de escolaridade mais baixos, maior dificuldade no controle dos sintomas e maior número de internações hospitalares (90).

2.3 CLOZAPINA

A clozapina (N-methyl piperazina-dibenzodiazepina) é um antipsicótico atípico da família das dibenzodiazepinas (Figura 7) (6). Foi sintetizada em 1959 e introduzida ao mercado no início da década de 70. Entretanto, em 1975, 16 pacientes na Finlândia desenvolveram uma discrasia sanguínea severa (agranulocitose) e oito evoluíram para óbito, levando a sua retirada do mercado em parte da Europa, Austrália e Estados Unidos; países como Alemanha e China mantiveram seu uso (92). Contudo, devido ao seu perfil único de resposta em pacientes resistentes ao tratamento e evidências de sua superioridade frente a sintomas negativos e positivos na esquizofrenia, foi reintroduzida no mercado em 1989, após aprovação do FDA americano e a elaboração de um programa de acompanhamento hematológico para pacientes (93).

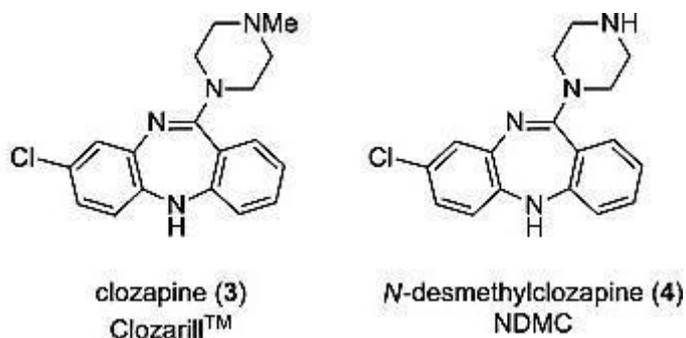


Figura 7 - Clozapina e o metabólito ativo (N-desmetil-clozapina)

Fonte: Adaptada de Wenthur e Lindsley, 2013

No Estado do Rio Grande do Sul, a clozapina passou a ser disponibilizada a partir de 1991, através de um convênio estabelecido entre a rede básica de saúde e hospitais universitários de atendimento terciário, chamado Programa de Atenção à Esquizofrenia Refratária, o qual possuía um protocolo de controle hematológico próprio. No âmbito nacional, passou a ser comercializada nas farmácias em 1992.

As indicações atuais para o uso de clozapina conforme o FDA e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) são listadas na tabela 2.

Tabela 2 - Indicações para o uso da clozapina

Indicações aprovadas pelo FDA

Esquizofrenia refratária ao tratamento (Aprovada em 1989)*

Risco de suicídio recorrente em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. (Aprovada em 2002)

Indicações reconhecidas, mas não aprovadas pelo FDA

Pacientes intolerantes ou sensíveis ao tratamento com outros ATP**

Transtorno de humor bipolar resistente ao tratamento

Comportamento agressivo em pacientes com transtornos mentais graves que não responderam a outros tratamentos

Sintomas psicóticos ocorridos em quadro demenciais

Indicações aprovadas pela ANVISA

Esquizofrenia refratária ao tratamento*

Pacientes intolerantes ou sensíveis ao tratamento com outros ATP**

Risco de suicídio recorrente em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo.

Sintomas psicóticos ocorridos na doença de Parkinson

Fonte: FDA - www.thenationalcouncil.org (acessado em Janeiro/2018)

ANVISA - www.anvisa.gov.br (acessado em Janeiro/2018)

ATP - Antipsicóticos

* Recomendação: a clozapina deve ser fornecida a qualquer paciente com esquizofrenia que apresente sintomas positivos persistentes apesar do uso de dois antipsicóticos diferentes por tempo e com doses adequadas.

** Intolerância pode ser definida pela maior sensibilidade aos efeitos extrapiramidais, como o desenvolvimento de distonia severa e discinesia tardia.

Antipsicóticos de segunda geração se caracterizam pelo antagonismo de receptores dopaminérgicos (D2) e serotoninérgicos (5HT2A), embora possuam perfis farmacológicos díspares baseados na sua afinidade por diferentes receptores

(94). Neste contexto, a clozapina possui um dos mais complexos perfis farmacológicos do grupo e é reconhecida pela interação com múltiplos receptores, como os dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos. (Figura 8)

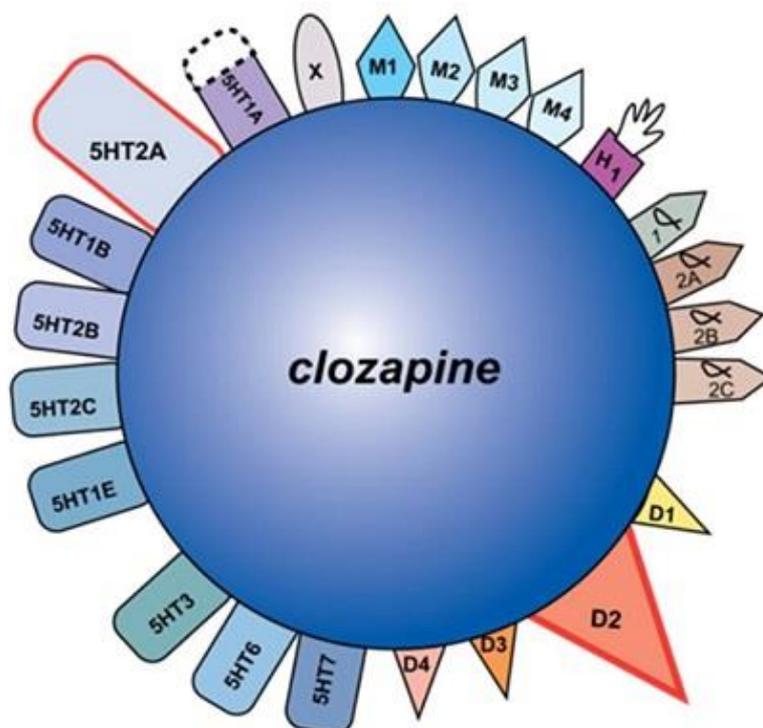


Figura 8 - Perfil farmacológico da clozapina

Fonte: 'Clozapine's pharmacological and binding profile'. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application, 181. New York: Cambridge University Press. Stahl. 2013.

Em relação aos receptores dopaminérgicos, apresenta uma afinidade moderada por receptores D2, ocupando cerca de 40-60% destes em doses terapêuticas, o que contrasta com os antipsicóticos de primeira geração (ocupação >80%). Isto está relacionado a baixa probabilidade da clozapina de causar sintomas extrapiramidais. Também apresenta interação com receptores D1, D3 e D4, com o qual possui alta afinidade. Devido ao antagonismo do receptor serotoninérgico 5HT2A na rafe, há um aumento de liberação de dopamina em determinadas regiões cerebrais (em especial no estriado e na via mesocortical), o que contribui para a redução de efeitos adversos motores e possivelmente para a melhora de sintomas

afetivos e cognitivos. Além destas interações, apresenta afinidade por receptores muscarínicos (M1, M2, M3, M4), histaminérgicos (H1) e adrenérgicos (α 1, α 2), que contribuem para o perfil distinto da medicação e sem que exista um consenso sobre qual o mecanismo específico associado à sua maior efetividade.

Com base nos seus mecanismos de ação, podemos entender os efeitos adversos mais comuns da clozapina, que podem ser separados didaticamente em menores e maiores, conforme a gravidade. (Tabela 3)

Tabela 3 - Efeitos adversos da clozapina

Efeitos adversos menores	Frequência*	Possíveis mecanismos envolvidos
Sedação	$\leq 39\%$	Antagonismo H1, α 1 e M1
Sialorréia	13% a 48%	Agonismo M4, antagonismo α 2
Ganho de peso	4% a 31%	Antagonismo H1 e 5HT2c
Taquicardia	17% a 25%	
Constipação	14% a 25%	Antagonismo M1
Hipotensão ortostática	9% a 13%	Antagonismo α 1
Efeitos adversos maiores	Frequência	Possíveis mecanismos envolvidos
Agranulocitose	<1%	Metabólitos induzindo efeitos tóxicos diretos ou reação imunológica contra neutrófilos (LI2018)
Miocardite, miocardiopatia, arritmias ventriculares	<1%	Ligação direta no canal de potássio Kv11.1 no miocárdio / reação eosinofílica/ Hiperatividade simpática e hipoatividade parassimpática
Convulsão	3%-22%	Mecanismo exato desconhecido, dose dependente

Fonte: *Traduzido de www.uptodate.com (acesso em janeiro/2018)

Entre os efeitos colaterais menores, o ganho de peso seguido de alterações metabólicas (dislipidemia, hiperglicemia) é o que está associado à maior morbimortalidade. Entre os efeitos colaterais maiores, é importante citar a agranulocitose, efeito raro (aproximadamente 0,7%), porém grave. Além da agranulocitose, a clozapina pode causar diferentes alterações sanguíneas, como eosinofilia, trombocitopenia e leucocitose. Fatores de risco para estas alterações são o período do tratamento (primeiros meses), a velocidade de titulação do fármaco (rápido aumento de dose), a idade (>50 anos) e alterações imunológicas prévias. Por este motivo, os pacientes necessitam apresentar uma contagem mínima de leucócitos ($\geq 3.500/\text{mm}^3$) e neutrófilos ($\geq 2.000/\text{mm}^3$) para iniciar a medicação. Os controles durante o tratamento devem ser realizados semanalmente por 18 semanas e mensalmente após esse período. O manejo de alterações deve ser realizado conforme segue:

Neutropenia leve (neutrófilos: 1.000-1.500/mm³): Continuar o tratamento, mas aumentar a frequência de exames laboratoriais de controle (3 vezes na semana até atingir níveis $>1.500/\text{mm}^3$).

Neutropenia moderada (neutrófilos: 500-900/mm³): Interromper tratamento, exames diários até contagem mínima de neutrófilos de $1.000/\text{mm}^3$, quando clozapina pode ser reintroduzida.

Neutropenia severa/agranulocitose (neutrófilos $<500/\text{mm}^3$): Descontinuar uso da clozapina, reinstituição somente se benefícios superarem os riscos e acompanhamento com hematologista.

A clozapina é o único fármaco aprovado pelo FDA e Anvisa para tratamento da esquizofrenia refratária, é comprovadamente mais eficaz em sintomas negativos e positivos quando comparada a antipsicóticos de primeira geração (6,95) e, até hoje, nenhum fármaco de segunda geração mostrou-se mais efetivo do que ela (96). Suas características serão discutidas conforme os objetivos do tratamento citados na seção 2.1.6.

1) Instituição precoce de tratamento no curso do transtorno, com uso de fármacos custo-efetivos e que propiciem boa adesão:

O atraso no início do tratamento com a clozapina pode ser considerado um preditor independente de desfechos negativos (44,97), semelhante à duração da psicose não tratada no primeiro episódio de esquizofrenia (45–47,98). Um estudo publicado em 2017 sugere, inclusive, a existência de um período crítico para o início do tratamento com o fármaco, que deveria ser inferior a três anos (≤ 2.8 anos) a partir do diagnóstico de esquizofrenia refratária. Isto levaria a um incremento na resposta ao tratamento (taxa de resposta de 81.6% versus 30.8% para aqueles que iniciaram antes e depois de 2.8 anos; risk ratio=2.65; IC 95% 1.80- 3.63; $\chi^2 = 22.7$; $df = 1$; $p < 0.001$). Assim como o início precoce do tratamento durante este período crítico, a duração do tratamento com clozapina também foi considerada um fator independente de melhora sintomática.

Como citado anteriormente, os efeitos adversos das medicações contribuem para a dificuldade de adesão aos tratamentos antipsicóticos de longo prazo. Contudo, apesar de potenciais efeitos graves associados à clozapina, ela é relacionada com as menores taxas de descontinuação entre os antipsicóticos. Em um trabalho publicado por McEvoy e colaboradores sobre a segunda fase do estudo CATIE (Clinical Antipsychotic Trials for Interventions Effectiveness), onde pacientes que não responderam a um antipsicótico de segunda geração foram aleatoriamente alocados para receber clozapina ou outro ASG, foi identificado que o uso de clozapina apresentou um maior tempo até a descontinuação por ausência de resposta do que o uso de olanzapina, quetiapina e risperidona. Neste mesmo estudo, os pacientes em uso de clozapina apresentaram uma maior redução de sintomas gerais quando comparados a pacientes em uso de risperidona ou

quetiapina (avaliados através da escala PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale) (99).

Assim, ao apresentar menores taxas de descontinuação, propiciando manutenção do tratamento a longo prazo e conseqüentemente melhores desfechos clínicos e funcionais, a clozapina mantém-se como opção mais custo-efetiva no tratamento de pacientes refratários (100).

2) Redução da sintomatologia clínica:

Baseado em ensaios clínicos, metanálises e estudos naturalísticos, a clozapina se mantém como o agente farmacológico mais efetivo em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (72,95,101). O seu uso como primeira opção, contudo, ainda permanece restrito aos pacientes refratários devido ao seu perfil de efeitos colaterais, embora estudos de custo efetividade mais recentes questionem a necessidade de protocolos de controle hematológico contínuos, visto a reduzida frequência de casos de agranulocitose (102,103).

Mesmo sendo uma das intervenções mais fortemente embasadas na psiquiatria, existem poucos dados sobre desfechos no uso de clozapina a longo prazo. Duas revisões da Cochrane publicadas em 2000 e 2009 apresentavam a grande maioria dos estudos com menos de 13 semanas de seguimento. Existem poucos estudos com média de seguimento superior a 10 anos, como o de Gaszner e colaboradores, com uma média de 12,2 anos que avaliou redução de sintomas, efeitos adversos e adesão ao tratamento (104). Em uma busca realizada pelo nosso grupo em abril de 2017, não foram encontrados estudos com média de seguimento superior a 15 anos.

3) Melhora funcional:

Em um estudo publicado por Wheeler e colaboradores, que avaliou a continuidade do tratamento com clozapina comparado a outros antipsicóticos em desfechos sociais e funcionais, identificou que os pacientes que se mantiveram no tratamento com clozapina (≤ 10 meses, 2-3 anos, > 3 anos) atingiram maiores níveis de vida independente (18% vs 29.2% vs 34%), de atividades ocupacionais (26.2% vs 32.6% vs 37.5%) e houve uma redução significativa na necessidade de tratamento

compulsório (44.3% vs 36.9% vs 28.6%) e no número de internações (1.5 vs 0.5 vs 0.2). Todas essas medidas favoreceram o grupo em uso de clozapina, que também apresentou menores taxas de descontinuação da medicação (100).

4) Recuperação cognitiva:

Considerando a relevância do prejuízo cognitivo na esquizofrenia e sua associação com o funcionamento social e vocacional do indivíduo, estudos que avaliam a capacidade de recuperação cognitiva com o tratamento são de extrema importância. Uma metanálise que avaliou o tratamento com antipsicóticos e cognição demonstrou que os antipsicóticos de segunda geração melhoram a função cognitiva global do paciente (tamanho de efeito = 0.24, $p < 0.001$), superando os antipsicóticos de primeira geração, especialmente nos domínios de aprendizado verbal e velocidade de processamento e com uma tendência no domínio de fluência verbal. Na avaliação entre grupos (antipsicóticos de segunda geração, tamanho de efeito para diferentes domínios = 0.17 - 0.46) o uso da clozapina, quando comparada à olanzapina e risperidona, apresentou uma melhora significativa no domínio de fluência verbal (tamanho de efeito = 0.41, $p < 0.005$), tanto nos estudos abertos quanto nos estudos duplo-cegos, embora existam um maior número de estudos abertos e de curto-prazo com esta medicação (105).

5) Redução do número de internações:

Um estudo sueco que analisou todos os pacientes com idade entre 16 e 64 anos e diagnóstico de esquizofrenia registrados nas bases de dados nacionais, com cerca de 30 mil pacientes, buscou comparar a efetividade entre diferentes antipsicóticos no risco de re-hospitalização e falha do tratamento (hospitalização, tentativa de suicídio, descontinuação ou troca de medicação ou morte). Durante o acompanhamento de 2006 a 2013, 43,7% foram re-hospitalizados e 71,7% tiveram falha de tratamento. Os melhores resultados com relação à hospitalização foram obtidos com antipsicóticos injetáveis de longa ação (paliperidona, zuclopentixol, perfenazina e olanzapina) e com clozapina. Com relação a taxas de falha de tratamento, clozapina (HR 0.58, IC95% 0.53-0.63) e antipsicóticos de longa ação (HRs 0.65-0.80) também obtiveram as melhores respostas (106).

6) Redução da morbimortalidade:

Considerando o potencial de agranulocitose, miocardite e efeitos cardiometabólicos associados à clozapina, poderia ser esperado que a taxa de mortalidade destes pacientes fosse mais alta do que aqueles em uso de outros antipsicóticos. Contudo, evidências robustas demonstram o contrário.

Um estudo publicado em 2009 por Tiihonen e colaboradores comparou as causas específicas de mortalidade em 66.881 pacientes esquizofrênicos comparados à população total (5.2 milhões), entre 1996 e 2006, e encontrou uma redução na expectativa de vida dos pacientes de aproximadamente 25 anos. Os dados de maior relevância deste trabalho, contudo, foram os que demonstraram menor taxa de mortalidade nos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em uso de antipsicóticos quando comparados aos pacientes sem tratamento (0.81, 0.77–0.84). Entre os antipsicóticos, o que apresentava menor risco de morte era a clozapina (0.74, 0.60–0.91; $p=0.0045$ para a diferença clozapina versus perfenazina, e $p<0.0001$ para todos os outros antipsicóticos) (58). (Figura 9)

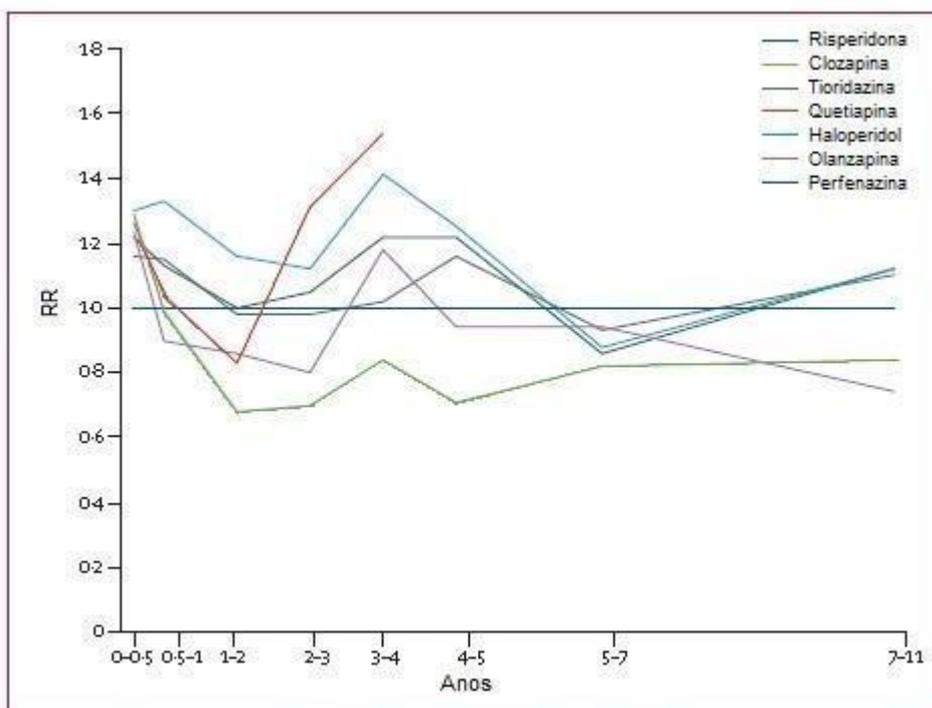


Figura 9 - Risco relativo de morte de acordo com o uso cumulativo de antipsicóticos

(RR = Risco Relativo) Fonte: Traduzida e adaptada de Tiihonen et. al, 2009

Wimberley e colaboradores acompanharam pacientes com esquizofrenia refratária ao tratamento entre 1996 e 2013 e avaliou desfechos como mortalidade e episódios de auto-agressão. A taxa de mortalidade de pacientes sem uso de clozapina foi maior (incluindo pacientes sem uso de qualquer antipsicótico) (HR 1.88, IC95%: 1.16–3.05), assim como os índices de autoagressão (HR 1.36, IC95%: 1.04–1.78). Quando considerado o uso de outros antipsicóticos, houve uma tendência de maior taxa de mortalidade, apesar de estatisticamente não significativa (HR 1.45, IC95%: 0.86-2.45). Os pacientes que vinham em uso e suspenderam a clozapina tiveram um aumento de mortalidade no primeiro ano após a descontinuação desta (HR 2.65, IC95%: 1.47-4.78) (107).

Um importante dado referente à mortalidade é o potencial da clozapina de reduzir comportamentos suicidas, prevenindo tentativas de suicídio em pacientes com transtornos psicóticos, como visto no estudo InterSePT (International Suicide Prevention Trial), um ensaio clínico multicêntrico e randomizado que comparou a clozapina com a olanzapina em 980 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo com alto risco para suicídio (ideação suicida atual ou tentativas prévias). Nos dois anos de seguimento, os pacientes em uso de clozapina apresentaram uma redução maior nos comportamentos suicidas (hazard ratio, 0.76; IC 95% 0.58-0.97; $p = 0.03$), assim como redução no número de tentativas e na necessidade de hospitalizações e intervenções para a prevenção de suicídio (68).

Assim, a clozapina é uma medicação custo-efetiva, com eficácia e efetividade comprovadas. Mesmo assim, é prescrita de maneira infrequente, em uma porcentagem menor do que a esperada para pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária ao tratamento. Nos Estados Unidos, por exemplo, a clozapina correspondia a 11% dos antipsicóticos prescritos em 1999, a 9% no ano de 2000, cerca de 4% em 2006 e a 3% em 2008, sem evidências de redução no diagnóstico de refratariedade no mesmo período (108).

As possíveis causas para essa prescrição infrequente são a necessidade de controle hematológico regular, os potenciais efeitos adversos da droga, a falta de treinamento de profissionais quanto ao seu uso e monitoramento e o marketing mais agressivo da indústria farmacêutica com outros antipsicóticos de segunda geração. Neste sentido, é imperativo a educação continuada entre profissionais quanto ao uso

e prescrição de clozapina, estudos de longo prazo demonstrando sua segurança e eficácia e a revisão e contínua divulgação dos protocolos de controle e manejo de efeitos adversos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso de clozapina diferem de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em uso de outras medicações antipsicóticas em desfechos clínicos e funcionais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Avaliar se pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso de clozapina a longo prazo apresentam uma redução de sintomas sustentada ao longo do tempo.

3.2.2 Avaliar se pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso de clozapina a longo prazo apresentam alterações na performance cognitiva, especificamente de memória episódica verbal, quando comparados a pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em uso de outras medicações antipsicóticas.

4 METODOLOGIA

Este estudo foi realizado em duas etapas (figuras 10 e 11). A primeira parte foi um estudo prospectivo dos primeiros pacientes usuários de clozapina no Estado oriundos do Programa de Atenção à Esquizofrenia Refratária. Este programa foi um convênio firmado entre a Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em 1991, com o objetivo de fornecer clozapina gratuitamente aos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária.

A amostra foi selecionada do Programa de Esquizofrenia do Serviço de Psiquiatria do HCPA (PRODESQ). Foram incluídos pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de esquizofrenia baseado no DSM-IV e refratariedade conforme protocolo do Ministério da Saúde (citado acima no item 2.2), com idade entre 18 e 65 anos. Os critérios de exclusão foram histórico de lesão cerebral estrutural, presença de grave patologia hepática, renal ou cardíaca; diagnóstico de transtorno por uso de substâncias e situação potencial de gravidez ou lactação.

Os pacientes incluídos no estudo entre 1991 e 1999 foram reavaliados em 2004 (média de 93 meses de uso da clozapina) e novamente em 2016 (média de 226 meses de uso da clozapina) para avaliar desfechos clínicos, através da escala BPRS, e número de internações.

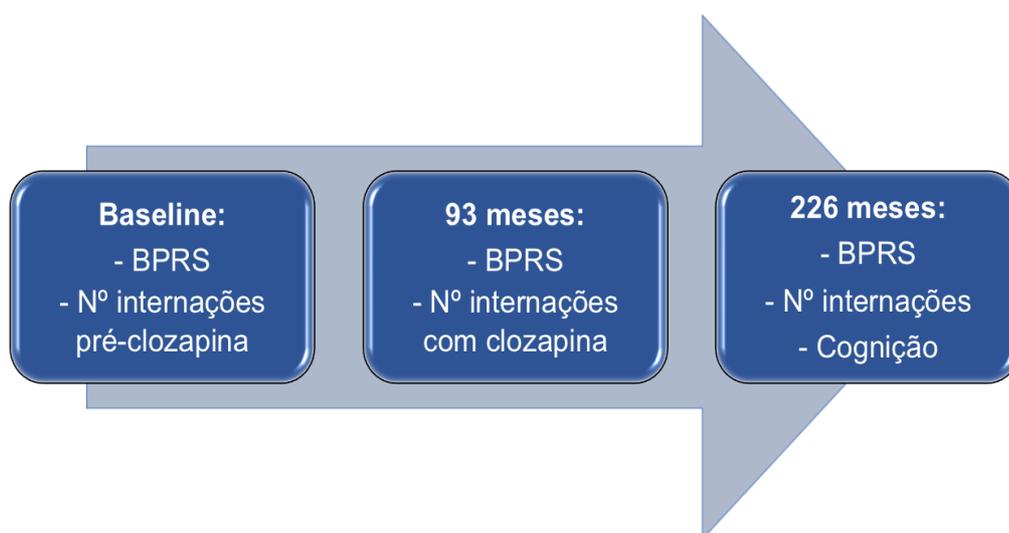


Figura 10 - Primeira etapa do estudo

A BPRS é um instrumento amplamente utilizado em transtornos psiquiátricos para avaliação de sintomatologia e resposta ao tratamento em pacientes com síndromes psicóticas. Baseia-se na entrevista clínica e observação do paciente, é composta por 18 itens que variam de 0-6 em grau de intensidade e pode ser aplicada em 20-30 minutos por profissional treinado. Os itens avaliados são preocupação somática, ansiedade, retraimento afetivo, desorganização conceitual, sentimento de culpa, tensão, maneirismo e atitude, megalomania, humor depressivo, hostilidade, desconfiança, comportamento alucinatório, retardamento motor, não cooperação, pensamentos não habituais, embotamento afetivo, excitação e desorientação. (Anexo A)

A segunda etapa do estudo foi uma avaliação transversal dos pacientes em uso de clozapina comparados a pacientes em uso de outros antipsicóticos. Esses pacientes foram pareados por sexo, idade, escolaridade, tempo de doença e avaliados em relação à desfechos clínicos (BPRS, número de internações, efeitos colaterais do uso da medicação) e avaliação cognitiva (instrumento HVLT-R). (Anexo A) (Figura 11)

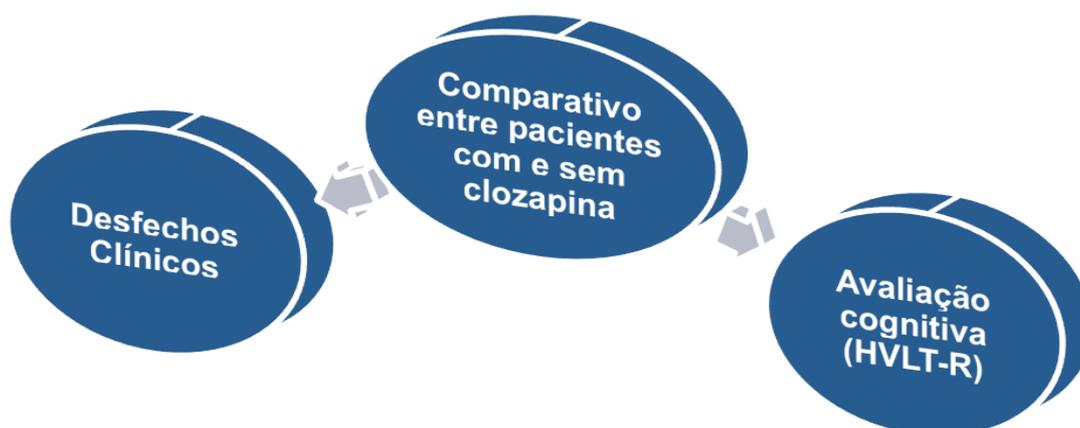


Figura 11 - Segunda etapa do estudo: avaliação transversal

Avaliação clínica:

Realizada através de entrevista clínica semi-estruturada conduzida por psiquiatra treinado e aplicação de protocolo desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa (anexo A). Os dados foram confirmados com os familiares responsáveis e através da análise de prontuários.

Avaliação cognitiva:

Realizada por psicólogos treinados na aplicação da HVLTR (Hopkins Verbal Learning Test-Revised), escala formada por uma lista com 12 substantivos divididos em categorias semânticas. A escala contém três listas de evocação imediata (aprendizagem), uma lista de evocação tardia (realizada após 25 a 30 minutos) e uma lista de reconhecimento (realizada na sequência da evocação tardia) com 24 palavras, sendo 12 palavras chaves (lista de aprendizagem) e 12 distratores (109). A Hopkins é utilizada em transtornos psiquiátricos com o intuito de avaliar aprendizado verbal e memória episódica verbal (110) e foi incluída na MATRICS (National Institute of Mental Health's - Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), bateria de testes cognitivos com o objetivo de homogeneizar a avaliação cognitiva em esquizofrenia (111).

Análise estatística:

Para descrição da amostra foram utilizadas análises descritivas. As médias dos grupos foram comparadas utilizando testes paramétricos ou não paramétricos quando necessário. As análises foram realizadas pelo software SPSS versão 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY: IBM Corp.).

Aspectos éticos:

A primeira e a segunda etapa deste estudo foram aprovadas no comitê de ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob os números 110138 e 150282. A participação no estudo se deu somente mediante autorização dos participantes, através de um termo de consentimento informado, no qual é garantida plena liberdade para interromper a participação quando o desejar, sem implicar perdas ou prejuízos no atendimento prestado aos pacientes nos serviços. Nesse documento, foram explicados os objetivos, as justificativas e os riscos desta pesquisa. Todas as informações e dados colhidos individualmente serão mantidos em sigilo.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1

Versão do manuscrito submetida:

Effects of long-term clozapine use on symptoms and hospitalization in treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic study

Marina DB Londero¹‡, Letícia S Czepielewski¹‡, Mathias H de Sousa¹, Carolina P Perin¹, Helena C Maldonado¹, Felipe CA Claudino¹, Clarissa S Gama¹

¹Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Post Graduate Program in Medicine, Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

‡ These authors provided equal contribution to this work

Abstract: Clozapine is the therapeutic choice for treatment-resistant schizophrenia (TRS). Despite its proven efficacy for both positive and negative symptoms, literature on clozapine long-term use in TRS is scarce. Therefore, we included 56 TRS patients on clozapine for long-term follow-up and compared their baseline with their current BPRS scores. At last visit, 30 TRS patients were available for evaluation and were taking clozapine uninterruptedly for 18.94 ± 3.72 years. Clozapine was effective in reducing symptoms in the first 6 months (mean baseline BPRS 77.9, mean 6 months BPRS 44.4), followed by a period of stability and then a continued improvement on the long-term (mean BPRS 17.3 at last follow-up). Adverse events rates were similar to those described on the short-term use.

Keywords: treatment-resistant schizophrenia, clozapine, long-term, symptoms reduction, BPRS

Schizophrenia is a chronic and debilitating disorder, with high social and economic impact. About thirty percent of patients do not respond to the antipsychotics usually prescribed, being considered treatment-resistant. Clozapine is a well-known effective medication in treatment-resistant schizophrenia (TRS) (Davis et al., 2003), and it is more efficacious than first-generation antipsychotics for both positive and negative symptoms (Leucht et al., 2009). Moreover, clozapine is associated with a higher rate of relapse prevention in schizophrenia, a lower rate of treatment discontinuation and it is associated with a substantially lower mortality rate than any other antipsychotics (Tiihonen et al., 2017; McEvoy et al., 2006; Tiihonen et al., 2009). However, it is related with serious adverse effects. Agranulocytosis, the most severe adverse effect and the main reason for clozapine not to be the initial treatment option, occurs in 0.7% of patients (Munro et al., 1999). Other major adverse events are dose-related seizures (3-22%) and myocarditis (<1%) (Williams et al., 2014; Knoph et al., 2018). Other adverse events include somnolence, orthostatic hypotension, sialorrhea and weight gain.

Despite its efficacy, there are few studies in the literature with a long-term follow-up of TRS patients taking clozapine. A systematic review of clozapine compared to typical antipsychotics showed a better result for clozapine in reducing symptoms on short-term studies. However, on long-term studies (26 weeks or more), superiority on symptoms reduction was unclear (Essali et al., 2009). Therefore, studies on clozapine long-term use are extremely important to accurately understand its role on maintenance treatment, symptomatology remission and safety.

In 2004, we reported results from 56 patients with treatment-resistant schizophrenia that started on clozapine treatment (Gama et al., 2004). All participants were accessed in three distinct moments: 1) before clozapine use (baseline). 2) During the first 18 weeks, they had weekly appointments to check for change in symptoms and to adjust the clozapine dosage, in addition to complete blood count monitoring. After the 19th week, patients were monthly followed. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) was administered every three months. 3) In 2016, we contacted all participants included in this first study to conduct another follow-up, and 30 individuals were found.

Seven patients died before completing the last evaluation. One patient died from H1N1 infection, three from malignant neoplasias and two from cardiovascular diseases, other than myocarditis. One patient was excluded after developing

agranulocytosis, approximately 3 months after the beginning of clozapine treatment. Two patients abandoned the program and two were not able to provide information due to institutionalization in distinct locations. Twelve patients were lost to follow-up for several reasons after 93 months and two discontinued clozapine due to weight gain (3.57%).

In 2016, we were able to include 30 TRS patients that were still on clozapine treatment for a mean 18.94 (SD=3.72) years. We then reassessed their sociodemographic and clinical data and compared their BPRS scores with the ones previously reported. Because we could only access the published data, we could not perform any statistical comparison between groups. However, we calculated confidence intervals (CI) of BPRS scores from the mean and standard deviations in R (<https://www.R-project.org/>) based on each sample size at the time of assessment. A 95% CI for a sample mean is a range that is 95% likely to contain the true population value, and it is an interesting parameter to indicate the precision of a result.

Our results showed participants were mostly male (n=26), had mean 49.13 (SD=6.05) years old, mean 9.39 (SD=2.64) years of education, and mean 28.45 (SD=6.67) years of illness duration at last follow up. Their mean age at diagnosis was 21.48 (SD=3.79) years, and they started treatment with clozapine long after they were diagnosed (mean=9.40, SD=6.79 years). Their current mean clozapine daily dose was 579.03 (SD=175.01) milligrams. Concerning severe adverse events, only one patient developed agranulocytosis (1.8%). Seizures were more frequent, occurring in 9 patients (16%), but treatment did not have to be interrupted. Clozapine dose was lowered, and some patients were started on anticonvulsants (mainly valproic acid). There were no cases of myocarditis or treatment-related deaths.

The results of the previous report showed that TRS patients' mean BPRS scores significantly improved from baseline to 6 months' follow-up, but there was no statistical difference between scores at 6 months compared to 93 months. Interestingly, after almost 20 years of follow-up, TRS patients showed an additional significant reduction of symptoms compared to baseline and to the 93 months evaluation (Table 1). We can infer significance from the confidence intervals because when they fail to overlap, we find $p < 0.05$ for the difference (Greenland et al., 2016). Total number of hospitalizations for the 30 patients followed was 165 before clozapine use and 43 after clozapine use. Mean hospitalization rate before clozapine

was 5.5 (SD 5.1). After clozapine use, mean hospitalization rate was reduced to 1.4 (SD 1.9).

Therefore, TRS patients improved soon after started on clozapine treatment, stabilized after a few years, then again showed an additional benefit on symptoms after almost 20 years of uninterrupted treatment, suggesting that clozapine is an effective long-term treatment. Hospitalization rates considerably declined after clozapine treatment was introduced, suggesting gain in functioning status as patients presented with less psychotic exacerbations and spent more time in the community setting. Also, it probably reflects cost-effectiveness, considering that most of schizophrenia related costs are due to hospitalizations (Knapp et al., 2004). Furthermore, adverse events and discontinuation rates were similar to those found in the literature on short-term clozapine use, indicating that it is a safe drug for maintenance treatment when following the proper prescription guidelines.

There are several limitations in our study, such as a naturalistic design that prevent us from controlling for possible confounders, and a small sample size. Considering there were losses of follow-up, there is the possibility that patients that entered our study were more adherent to treatment or could have had better social support. Nevertheless, patients were followed for almost twenty years, the longest follow-up of patients on clozapine to our knowledge. Considering lack of other real long-term studies, this is an interesting finding that should be considered in the management of TRS.

Table 1. BPRS scores at various times of follow-up

BPRS score	Baseline (n=56)	6 months (n=55)	93 months (n=51)	±20 years (n=30)
Mean	77.9	44.4	41.1	17.33
SD	16.1	16.4	16.2	11.67
95% CI	73.68 - 82.12	40.10 - 48.70	36.86 - 45.34	13.15 - 21.51

Baseline, 6 months and 93 months' results were reported in Gama et al., 2004. BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; SD: standard deviation; CI: confidence intervals

References

Davis, J.M., Chen, N., Glick, I.D., 2003. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry* 60 (6) 553-64.

Essali, A., Al-Haj Haasan, N., Li, C., Rathbone, J., 2009. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 21 (1) CD000059.

Gama, C.S, Souza, C.M., Lobato, M.I., Abreu, P.S.B., 2004. Relato do uso de clozapina em 56 pacientes atendidos pelo Programa de Atenção à Esquizofrenia Refratária da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul* 26 (1) 21-28.

Greenland, S., Senn, S.J., Rothman, K.J., Carlin, J.B., Poole, C., Goodman, S.N., Altman, D.G., 2016. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol.* 31 (4) 337-350.

Knapp M, Mangalore R, Simon J., 2004. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 30 (2) 279–93.

Knoph K.N., Morgan R.J., Palmer B.A., Schak K.M., Owen A.C., Leloux M.R., Patel M., Leung J.G., 2018. Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring: A systematic review. *Schizophr Res.* pii: S0920-9964(18)30154-3. doi: 10.1016/j.schres.2018.03.006. [Epub ahead of print]

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R.R., Li, C., Davis, J.M., 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373 (9657) 31-41.

McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., Stroup, J.P., et al., 2006. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior antipsychotic treatment. *Am. J. Psychiatry* 163 (4) 600–610.

Munro J., O'Sullivan D., Andrews C., Arana A., Mortimer A., Kerwin R., 1999. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 175, 576-80.

Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., Taipale, H., 2017. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients with Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74 (7) 686-693.

Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J., 2009. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 374 (9690) 620-7.

Williams, A.M. & Park, S.H., 2015. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs* 29 (2) 101-111.

5.2 ARTIGO 2

Versão do manuscrito publicada no periódico Schizophrenia Research - Cognition:

<https://doi.org/10.1016/j.scoq.2018.02.002>

Long-Term Treatment with Clozapine and Verbal Memory Performance in Schizophrenia.

Letícia S Czepielewski¹‡, Marina DB Londero¹‡, Mathias H de Sousa¹, Carolina P Perin¹, Helena C Maldonado¹, Felipe CA Claudino¹, Clarissa S Gama¹

¹ Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Post Graduate Program in Medicine, Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

‡ These authors provided equal contribution to this work

Abstract: Clozapine is more efficacious than first-generation antipsychotics for positive and negative symptoms, although it is related with serious adverse effects. Because of this profile, it could also have an impact on cognition. Therefore, we evaluated learning ability of 31 treatment-resistant individuals with SZ using clozapine uninterruptedly for 18.23±4.71 years and 26 non-treatment-resistant using other antipsychotics that never used clozapine. Long-term treatment with clozapine did not improve verbal learning ability better than other antipsychotics. Although clozapine has a unique profile for reducing clinical symptoms, it may not have an additional benefit for cognition when started later on the course of schizophrenia.

Keywords: treatment-resistant schizophrenia, clozapine, long-term, memory

Dear Editors,

Clozapine is effective in treatment-resistant schizophrenia (TRS) (Davis et al., 2003). However, it is related with serious adverse effects, such as agranulocytosis, which is the main reason for not to be the initial treatment option. Nonetheless, clozapine is associated with a higher rate of relapse prevention in schizophrenia (SZ) (Tiihonen et al., 2017), and it significantly reduces the mortality rate (Wimberley et al., 2017). Importantly, clozapine is more efficacious than first-generation antipsychotics for both positive and negative symptoms, in addition to improving patient's quality of life (Leuchet et al., 2009). Because of this broad profile, it could also have an impact on cognitive performance. A meta-analysis of randomized controlled trials reported improvements in overall cognition and in specific cognitive domains in patients treated with clozapine (Woodward et al., 2005). However, publication biases of these studies question the validity of the findings. Furthermore, the included studies had a median duration of 14 weeks. Therefore, it is unclear what are the long-term effects of clozapine on cognition, especially on the patient's potential of learning. Verbal memory and learning impairment are core features of SZ (Schaefer et al., 2013) and they are highly associated with functioning in everyday life domains (Danion et al., 2007), therefore should be a key focus of interventions. In this study, we evaluated the learning ability of 57 individuals with SZ from an outpatient facility, 31 TRS that have been using clozapine uninterruptedly for 18.23 ± 4.71 years (mean \pm SD) and 26 non-treatment-resistant (NTR) using other antipsychotics that never used clozapine. Clozapine was initiated 9.40 ± 6.79 years after the diagnosis of SZ in TRS group. Participants underwent an interview to collect clinical and sociodemographic data, and had their learning ability assessed with the Hopkins Verbal Learning Test – Revised (HVLT-R). HVLT-R is a word-list task that measures verbal learning and episodic memory, and it is part of the MATRICS Consensus Battery for SZ (Nuechterlein et al., 2008). This study protocol was approved by the Ethical Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil. In accordance with the Declaration of Helsinki, all subjects were advised about the procedure and signed the informed consent prior to participation.

Participants had similar age in years (TRS: 48.48 ± 6.03 , NTR: 51.27 ± 9.41 , $t(55) = -1.351$, $p = .182$), illness duration in years (TRS: 27.42 ± 6.52 , NTR: 25.81 , $t(55) = 0.770$, $p = 0.445$), gender (TRS: 26 male, NTR: 17 male, $\chi^2(1) = .106$, $p =$

.131) and years of education (CZ: 9.19 ± 2.93 , NZ: 8.35 ± 4.73 , $t(55) = .827$, $p = 0.412$). TRS group had a younger age at diagnosis (CZ: 21.55 ± 4.07 , NZ: 26.77 ± 8.13 , $t(35.29) = -2.977$, $p = 0.005$) and currently had higher Brief Psychiatric Rating Scale 18-item (BPRS) total score (TRS: 17.52 ± 11.52 , NTR: 11.54 ± 7.12 , $t(53) = 2.230$, $p = .03$) and positive (sum of items 8, 11, 12, 15) scores (TRS: 5.23 ± 5.07 , NTR: 1.92 ± 2.84 , $t(48.67) = 3.079$, $p = 0.003$), but had similar negative scores (sum of items 3, 9, 13, 16) than NTR group (TRS: 4.26 ± 4.34 , NTR: 3.60 ± 3.49 , $t(54) = 614$, $p = .542$). The mean clozapine daily dose was 579.03 ± 175.01 milligrams for TRS group, and the mean antipsychotic daily dose of chlorpromazine equivalents was 566.20 ± 414.82 milligrams for NTR group. We performed a general linear model for the variance of the 3 trials of immediate recall across both groups and found that they had similar learning performances ($F(54,1) = 0.499$, $p = 0.483$) (Figure 1).

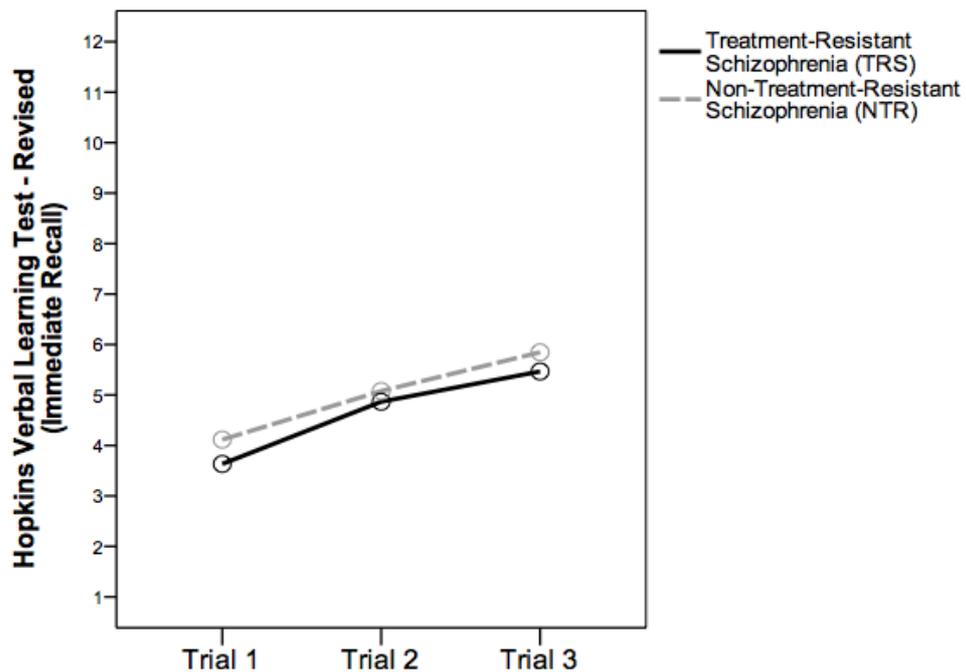


Figure 1. Similar verbal learning performance in treatment-resistant schizophrenia (TRS) with long-term use of clozapine and non-treatment-resistant schizophrenia (NTR).

Considering clozapine has been shown to enhance employment status (Kaneda et al., 2010), it would be plausible that it could improve cognitive domains such as learning memory. However, it has been recently suggested that for better functioning outcomes clozapine should be used early, ideally within the critical treatment window of up to 2.8 years after TRS diagnosis (Yoshimura et al., 2017). On this sample, long-term use of clozapine did not improve verbal learning ability better than other antipsychotics. TRS group presented higher scores on positive and total BPRS, and younger age at diagnosis, what could suggest more severity of the disease. Furthermore, these patients started the treatment with clozapine long after they were diagnosed (9.40 ± 6.79 years).

It is still unclear whether a prescription of this medication as a first line agent could prevent or improve cognitive impairment. However, it seems well established that the prescription should be at the time of TRS diagnosis. Although clozapine has a unique profile for reducing clinical symptoms, it may not have an additional benefit for cognitive performance better than other antipsychotics when started later on the course of schizophrenia. The present results have several limitations for more precise conclusions. Nonetheless, the available data converge to the need of follow-up studies in individuals with SZ at early use of clozapine to evaluate the cognitive performance.

Contributors

CSG, LSC and MDBL designed the study; MDBL, MHS, CPP, HCM and FCAC collected the data; LSC, MDBL, MHS, CPP, CHM FCAC and CSG performed the analyses and interpreted the results; LSC, MDBL and CSG wrote the manuscript.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Acknowledgement

This study was supported by CNPq, CAPES, FAPERGS and FIPE/HCPA, Brazil. It received grants from CNPq (Universal 443526/2014-1, PQ 304443/2014-0) and FAPERGS (PqG 17/2551-0001).

References

- Danion, J.M., Huron, C., Vidailhet, P., Berna, F., 2007. Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 52 (11) 693–701.
- Davis, J.M., Chen, N., Glick, I.D., 2003. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry* 60 (6) 553-64.
- Kaneda, Y., Jayathilak, K., Meltzer, H., 2010. Determinants of work outcome in neuroleptic-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder: cognitive impairment and clozapine treatment. *Psychiatry Res.* 178 (1) 57-62.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R.R., Li, C., Davis, J.M., 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373 (9657) 31-41.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese 3rd, F.J., Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 165 (2) 203–213.
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D.R., Dickinson, D., 2013. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr. Res.* 150 (1) 42–50.
- Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enksson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., Taipale, H., 2017. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74 (7) 686-693.
- Wimberley, T., MacCabe, J.H., Laursen, T.M., Sørensen, H.J., Astrup, A., Horsdal, H.T., Gasse, C., Støvring, H., 2017. Mortality and Self-Harm in Association With Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 174 (10) 990-998.
- Woodward, N.D., Purdon, S.E., Meltzer, H.Y., Zald, D.H., 2005. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 8 (3) 457-72.
- Yoshimura, B., Yada, Y., So, R., Takaki, M., Yamada, N., 2017. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Res.* Apr;250:65-70.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese teve como objetivo avaliar pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária ao tratamento, em uso de clozapina há cerca de 20 anos, quanto a desfechos clínicos e performance cognitiva.

Os principais achados desta tese referentes aos artigos descritos são:

Artigo 1 - A maior parte das evidências na literatura sobre o uso de clozapina são embasadas em seguimentos de curto prazo. Nestes, o tratamento com clozapina mostra-se efetivo e seguro quando em acordo com os protocolos vigentes de controle hematológico e rápida identificação de potenciais efeitos graves, como miocardite. Ao realizarmos este estudo, gostaríamos de verificar se a eficácia da medicação iria manter-se no uso a longo prazo e se o seu perfil de segurança justificaria a recomendação de manter os pacientes em tratamento. O que observamos foi que, além da melhora no início do tratamento (6 meses), houve uma melhora progressiva nos anos subsequentes (aproximadamente 20 anos de tratamento ininterrupto) e redução no número de internações. Paralelo à melhora clínica (redução de sintomas e no número de internações), observamos relatos infrequentes de efeitos adversos graves, conforme descrito na literatura. A agranulocitose ocorre em aproximadamente 0,7% dos pacientes no primeiro ano de uso da medicação e 0,07% no segundo ano, em uma frequência bem menor do que inicialmente proposta. Em nossa amostra, apenas um paciente desenvolveu agranulocitose, também em período inicial de tratamento. Em relação a outros efeitos graves, não foram encontrados casos de miocardite (também associada com o início do tratamento) e a frequência de episódios convulsivos em vigência de uso de clozapina (16%) está de acordo com os 3 a 22% sugeridos na literatura em pacientes com doses acima de 600 mg (112). Não houve descontinuação do fármaco por falta de eficácia, apenas dois relatos de pacientes que descontinuaram devido a ganho de peso.

Dessa forma, nesta amostra, a clozapina pode ser considerada uma medicação eficaz e com efeitos colaterais comparáveis aos descritos na literatura para o uso em longo prazo.

Artigo 2 - Nossa hipótese era que pacientes em uso de clozapina apresentariam uma melhor performance cognitiva quando comparados a pacientes em uso de outras medicações antipsicóticas, baseado em estudos que favoreciam os antipsicóticos de segunda geração (especialmente clozapina) em domínios cognitivos como memória e fluência verbal. Encontramos padrões similares de aprendizagem entre os grupos, provavelmente relacionados a pacientes com sintomas mais graves no grupo da clozapina e atraso no início do tratamento com esta medicação. Este resultado poderia reforçar as recomendações de iniciar o uso de clozapina já no momento do diagnóstico de refratariedade.

Existem limitações quanto aos resultados deste estudo que devem ser consideradas, como o tamanho pequeno de amostra para o seu desenho naturalístico e as perdas ocorridas durante o seguimento. Contudo, o diferencial é o longo tempo de seguimento de pacientes em uso de clozapina (média de 20 anos).

Na prática clínica diária, é de extrema importância a formulação de programas de educação médica continuada quanto a protocolos sobre o uso da clozapina e manejo dos seus efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg WVR. Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999 Aug;53(4):437–48.
2. Nardi, Antonio Egídio; Quevedo, João; Silva AG da S. *Esquizofrenia: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2015. 260 p.
3. Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000 May;22(suppl 1):23–6.
4. Hyman SE. Can neuroscience be integrated into the DSM-V? *Nat Rev Neurosci*. 2007 Sep 1;8(9):725–32.
5. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013;150(1):3–10.
6. Kane J. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Sep 1;45(9):789.
7. Murray CJE Al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: Quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145–91.
8. Benjamin James Sadock, Virginia Alcott Sadock, Pedro Ruiz. KAPLAN & SADOCK'S Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry [Internet]. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry (11th ed.). 2015. p. 300–23.
9. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. *Schizophr Res*. 2008;106(2–3):89–107.
10. Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jan;115(1):4–11.

11. Association AP. DSM 5. American Journal of Psychiatry. 2013. 991 p.
12. Haijma S V., Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophr Bul* 2013 Sep;39(5):1129–38.
13. Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, Grun LK, Barbé-Tuana FM, Teixeira AL, et al. Telomere Length and CCL11 Levels are Associated with Gray Matter Volume and Episodic Memory Performance in Schizophrenia: Evidence of Pathological Accelerated Aging. *Schizophr Bull.* 2018;44(1):158–67.
14. Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, da Rosa ED, de Lucena D, Macêdo D, et al. Telomere length in subjects with schizophrenia, their unaffected siblings and healthy controls: Evidence of accelerated aging. *Schizophr Res.* 2016;174(1–3):39–42.
15. Pedrini M, Massuda R, Fries GR, de Bittencourt Pasquali MA, Schnorr CE, Moreira JCF, et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *J Psychiatr Res.* 2012 Jun;46(6):819–24.
16. Pedrini M, Massuda R, de Lucena D, Macêdo D, Paz AVC, Lobato MIR, et al. Differences in eotaxin serum levels patients with recent onset and in chronic stable schizophrenia: A clue for understanding accelerating aging profile. *Schizophr Res.* 2014 Feb;152(2–3):528–9.
17. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70(7):663–71.
18. Villeda S a, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Stan TM, et al. and Cognitive Function. 2012;477(7362):90–4.
19. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet.* 2009;374(9690):635–45.
20. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a Complex Trait. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Dec 1;60(12):1187.

21. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment. Hyman SE, editor. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2004 May 1;39(5):337–49.
22. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. Hyman SE, editor. *PLoS Med*. 2005 May 31;2(5):e141.
23. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ*. 2007 Jul 14;335(7610):91–5.
24. Gottesman II, McGuffin P, Farmer a E. Clinical Genetics as Clues to the “Real” Genetics of Schizophrenia (A Decade of Modest Gains While Playing for Time). *Schizophr Bull*. 1987 Jan 1;13(1):23–48.
25. Gottesman II, Erlenmeyer-Kimling L. Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001 Aug;51(1):93–102.
26. Wray N. Using summary data from the Danish National Registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Front Genet*. 2012;3(JUL):1–12.
27. Tandon R, Keshavan M, Nasrallah H. Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*. 2008 Jul;102(1–3):1–18.
28. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 22;511(7510):421–7.
29. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS, Evensen S, Wisløff T, Lystad JU, et al. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):203–12.
30. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, et al. Advancing Paternal Age and the Risk of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Apr 1;58(4):361.
31. Brown AS, Patterson PH. Maternal Infection and Schizophrenia: Implications for Prevention. *Schizophr Bull*. 2011 Mar 1;37(2):284–90.

32. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014 May;383(9929):1677–87.
33. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug;386(9995):743–800.
34. Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN, et al. Higher Risk of Offspring Schizophrenia Following Antenatal Maternal Exposure to Severe Adverse Life Events. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Feb 1;65(2):146.
35. Brown AS, Susser ES. Prenatal Nutritional Deficiency and Risk of Adult Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 Aug 20;34(6):1054–63.
36. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophr Bull*. 2012 Jul;38(4):661–71.
37. McGrath JJ. Variations in the Incidence of Schizophrenia: Data Versus Dogma. *Schizophr Bull*. 2005 Sep 15;32(1):195–7.
38. Allardyce J, Boydell J. Environment and Schizophrenia: Review: The Wider Social Environment and Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005 Oct 12;32(4):592–8.
39. Byrne M, Agerbo E, Eaton WW, Mortensen PB. Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004 Feb 1;39(2):87–96.
40. Paksarian D, Eaton WW, Mortensen PB, Pedersen CB. Childhood Residential Mobility, Schizophrenia, and Bipolar Disorder: A Population-based Study in Denmark. *Schizophr Bull*. 2015 Mar;41(2):346–54.
41. Cantor-Graae E, Selten J-P. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 Jan;162(1):12–24. 42. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: Progress and perspectives. Vol. 15, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016.

43. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016 Jul;388(10039):86–97.
44. Gama CS, Souza CM de, Lobato MI, Abreu PSB de. Relato do uso de clozapina em 56 pacientes atendidos pelo Programa de Atenção à Esquizofrenia Refratária da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul*. 2004 Apr;26(1):21–8.
45. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Sep 1;62(9):975.
46. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2005 Oct;162(10):1785–804.
47. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014 Aug 2;205(2):88–94.
48. Dickinson D, Gold JM. Less unique variance than meets the eye: Overlap among traditional neuropsychological dimensions in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):423–34.
49. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence *BMC Psychiatry* Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*. 2012;12:1471–244.
50. Herbener ES. Emotional Memory in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008 Jul 21;34(5):875–87.
51. Tulving E. Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annu Rev Psychol*. 2002 Feb;53(1):1–25.
52. Czepielewski LS, Massuda R, Goi P, Sulzbach-Vianna M, Reckziegel R, Costanzi M, et al. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: A new perspective. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Feb;25(2):169–75.

53. Wolff AL, O'Driscoll GA. Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J Psychiatry Neurosci*. 1999 Sep;24(4):304–14.
54. Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJH, Appels MCM, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2004 Dec;71(2–3):285–95.
55. Snitz BE, MacDonald AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*. 2006;32(1):179–94.
56. Massuda R, Bücker J, Czepielewski LS, Narvaez JC, Pedrini M, Santos BT, et al. Verbal memory impairment in healthy siblings of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013 Nov;150(2–3):580–2.
57. Magliano L, Fiorillo A, De Rosa C, Malangone C, Maj M. Family burden in long-term diseases: a comparative study in schizophrenia vs. physical disorders. *Soc Sci Med*. 2005 Jul;61(2):313–22.
58. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009 Aug;374(9690):620–7.
59. Menezes PR, Mann AH. Mortality among patients with non-affective functional psychoses in a metropolitan area of South-Eastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 1996 Aug;30(4):304–9.
60. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Oct 1;64(10):1123.
61. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Nov;116(5):317–33.
62. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res*. 2006 Sep;86(1–3):15–22.

63. Tsan JY, Stock EM, Gonzalez JM, Greenawalt DS, Zeber JE, Rouf E, et al. Mortality and guideline-concordant care for older patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *BMC Med.* 2012 Dec 26;10(1):147.
64. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005 Jul;76(2–3):135–57.
65. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res.* 2008 Dec 1;10(12):1691–715.
66. Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SOW, McGrath JJ. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades — A Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res.* 2013 May;146(1–3):22–7.
67. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry.* 2005 Jul 2;187(1):9–20.
68. Meltzer HY. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jan 1;60(1):82.
69. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):279–93.
70. Tay-teo K, Pezzullo L, Dias T, Pititto L, Guarniero F. O custo da recaída no tratamento da esquizofrenia no Brasil. *J Bras Econ Saude.* 2014;61(3):102–4.
71. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014 Mar;29(2):63–76.
72. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009 Jan;373(9657):31–41.

73. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep;382(9896):951–62.
74. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophr Res*. 2010 Sep;122(1–3):1–23.
75. Delay J, Deniker P, Harl JM. [Therapeutic method derived from hiberno-therapy in excitation and agitation states]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1952 Jul;110(2 2):267–73.
76. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 17(3):113–35.
77. Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto JI, Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. In: Jones C, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
78. National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update). *Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update)*. 2009.
79. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophr Bull*. 2010 Jan 1;36(1):48–70.
80. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse Prevention in Schizophrenia With New-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1209–22.
81. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16

82. Tandon R, Goldman R, DeQuardo JR, Goldman M, Perez M, Jibson M. Positive and negative symptoms covary during clozapine treatment in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1993;27(4):341–7.
83. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2011;168(6):603–9.
84. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of Relapse Following Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(3):241.
85. Lieberman J. Time Course and Biologic Correlates of Treatment Response in First-Episode Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1993 May 1;50(5):369.
86. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen a, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 1999;156(4):544–9.
87. MCGorry PD. Early intervention in psychotic disorders: beyond debate to solving problems. *Br J Psychiatry.* 2005 Aug 2;187(S48):s108–10.
88. Brietzke E, Araripe Neto AG, Dias Á, Mansur RB, Bressan RA. Early intervention in psychosis: a map of clinical and research initiatives in Latin America. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011 Oct;33(suppl 2):s213–24.
89. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990;16(4):551–61.
90. Lieberman JA [Ed], Murray RM [Ed]. Comprehensive care of schizophrenia: A textbook of clinical management. *Comprehensive care of schizophrenia: A textbook of clinical management.* London: Martin Dunitz; 2001. p. 181–203.
91. Schizophrenia Commission. *The Abandoned Illness: a Report from the Schizophrenia Commission.* 2012;(November).

92. Wahlbeck K, Cheine M V, Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. In: Wahlbeck K, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999.
93. Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2003 Mar;15(1):33–48.
94. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):79–104.
95. 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 Jul;156(7):990–9.
96. Attard A, Taylor DM. Comparative effectiveness of atypical antipsychotics in schizophrenia: what have real-world trials taught us? *CNS Drugs*. 2012 Jun 1;26(6):491–508.
97. Üçok A, Çkrkçl U, Karabulut S, Salaj A, Öztürk M, Tabak Ö, et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Jul;1.
98. Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Res*. 2017;250:65–70.
99. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. 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.
100. Wheeler A, Humberstone V, Robinson G. Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment: how good does it get? *J Psychopharmacol*. 2009 Nov;23(8):957–65.
101. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jenedius E, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):686.

102. Girardin FR, Poncet A, Blondon M, Rollason V, Vernaz N, Chalandon Y, et al. Monitoring white blood cell count in adult patients with schizophrenia who are taking clozapine: a cost-effectiveness analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2014 Jun;1(1):55–62.
103. Achilla E, McCrone P. Clozapine and patient safety. *The Lancet Psychiatry*. 2014;1(1):8–9.
104. Gaszner P, Makkos Z. Clozapine maintenance therapy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 May;28(3):465–9.
105. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(3):457–72.
106. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs for Rehospitalization in Schizophrenia—A Nationwide Study With 20-Year Follow-up. *Schizophr Bull*. 2017 Dec 20;
107. Wimberley T, MacCabe JH, Laursen TM, Sørensen HJ, Astrup A, Horsdal HT, et al. Mortality and Self-Harm in Association With Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2017 Oct;174(10):990–8.
108. Kelly DL, Wehring HJ, Vyas G. Current status of clozapine in the United States. *Shanghai Arch psychiatry*. 2012 Apr;24(2):110–3.
109. Strauss EH, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. Oxford University Press. 2006.
110. Benedict RHB, Zgaljardic DJ. Practice Effects During Repeated Administrations of Memory Tests With and Without Alternate Forms. *J Clin Exp Neuropsychol (Neuropsychology, Dev Cogn Sect A)*. 1998 Jun 1;20(3):339–52.
111. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *Am J Psychiatry*. 2008 Feb;165(2):203–13.
112. Williams AM, Park SH. Seizure Associated with Clozapine: Incidence, Etiology, and Management. *CNS Drugs*. 2015 Feb 25;29(2):101–11.

ANEXOS

Anexo A - Protocolo utilizado no estudo

**Laboratório de Psiquiatria Molecular
Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

ESTUDO DA COGNIÇÃO E NEUROTROFINAS NA ESQUIZOFRENIA

Projeto 150282

INICIAIS DO PACIENTE

CÓDIGO DO PACIENTE

DATA DA INCLUSÃO

BPRS

Data: ___ / ___ / _____

BPRS

1.	10.
2.	11.
3.	12.
4.	13.
5.	14.
6.	15.
7.	16.
8.	17.
9.	18.

TOTAL:

TESTES/EXAMES

() Hopkins: _____
Data coleta: _____

() Sangue: _____
Data coleta: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES:

“ESTUDO LONGITUDINAL DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO RECENTE DE ESQUIZOFRENIA: UMA AVALIAÇÃO AO LONGO DE CINCO ANOS DE COGNIÇÃO, NEUROIMAGEM E MARCADORES BIOLÓGICOS”

Gostaríamos de convidar você a participar de um estudo científico, e, antes de mais nada, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer outra dúvida quanto ao estudo e sobre os seus direitos, você deverá contatar os pesquisadores executores ou a pesquisadora responsável Clarissa Severino Gama pelo telefone: (51) 3359-8845 ou pelo endereço: Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-903 Bairro Rio Branco - *Porto Alegre* - RS. O Comitê de Ética do Hospital de Clínicas, localizado no 2º andar do HCPA, sala 2227, também poderá fornecer esclarecimentos, através do telefone (51) 33597640, de segunda à sexta-feira, das 8h às 17h.

Qual o objetivo desta pesquisa?

Conhecer algumas características clínicas dos pacientes portadores de Esquizofrenia e compará-las com pessoas sem Esquizofrenia (controles). Você está sendo convidado a participar do grupo de pacientes portadores de Esquizofrenia. Para isso, uma entrevista sobre o histórico de sua doença e de seu tratamento, e uma revisão de seu prontuário médico será realizada. Também serão medidos no sangue três grupos de substâncias: marcadores de inflamação (chamados interleucinas), neurotrofinas (proteínas que existem no cérebro que podem ser medidas no sangue) e marcadores de estresse oxidativo. Esses grupos de substâncias, quando analisadas juntas são utilizadas para verificarmos que as doenças psiquiátricas têm alterações sistêmicas (em todo o corpo). Queremos, primeiro, verificar como essas substâncias estão presentes no sangue dos pacientes e depois comparar com os controles. Junto a isso, queremos ver se existe associação entre alterações inflamatórias e cognição em pacientes e controles. Além da comparação com a cognição, os pacientes serão convidados para realizar Ressonância Magnética. Com esse exame queremos verificar se essas possíveis alterações tanto de neurotrofinas quanto de cognição estão relacionadas com alteração de neuroimagem. Pretendemos repetir os procedimentos desta pesquisa uma vez por ano durante 5 anos, com os mesmos participantes, com o intuito de avaliar a evolução e as mudanças nos testes cognitivos, nas substâncias sanguíneas e nas imagens cerebrais.

Portanto, gostaríamos de entrar em contato com você uma vez por ano para verificar se você concorda em repetir as entrevistas e os exames.

Quais os benefícios em participar deste estudo?

Proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de algum problema não antes conhecido, e no âmbito coletivo, poderá ajudar no desenvolvimento de maior conhecimento sobre a Esquizofrenia, as causas da doença e como ela funciona. Caso haja alguma alteração importante para sua saúde, você será encaminhado para o atendimento adequado.

Quais são os direitos dos participantes?

Os pesquisadores podem precisar examinar os seus registros médicos. No entanto, eles serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser enviados para publicação em um jornal científico, mas você em nenhum momento será identificado pelo nome. Sua participação no estudo é voluntária, mas se você decidir não participar isto não influenciará no seu tratamento. Todo o material coletado será descartado após a realização desse projeto (escalas, soro sanguíneo e exame de imagem) e não será utilizado para nenhum outro fim. Nenhum uso comercial do referido material será feito.

Quais são os riscos que envolvem este estudo?

Poderá ocorrer mal-estar passageiro e manchas roxas no local da coleta de sangue. Seu nome e seus dados serão mantidos confidenciais pelos pesquisadores, sendo estes dados utilizados somente para pesquisa. A ressonância magnética é um exame de imagem seguro, que não envolve radiação e nem é injetado nenhuma substância para sua realização, porém é contra indicado em pessoas que tenham implantes metálicos ou eletrônicos, quaisquer tipos de próteses permanentes, fragmentos metálicos no corpo, stent, piercings, tatuagens ou maquiagens permanentes recentes, aparelhos ortodônticos, cirurgias recentes e gravidez, seguindo o protocolo da Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O aparelho de ressonância magnética assemelha-se a um tubo, onde você ficará durante todo o exame. Isso poderá gerar certo desconforto. Durante o exame você ouvirá o barulho do aparelho, em intervalos regulares. Por isso o técnico lhe dará protetores para o ouvido para reduzir o barulho e o desconforto.

O que acontecerá neste estudo?

Após os pacientes responderem os questionários, serão feitos alguns testes cognitivos através de perguntas que durarão cerca de 60 minutos, com uma pausa se o paciente se cansar. Algumas perguntas poderão lhe gerar um certo desconforto, por isso, mesmo que você tenha concordado em participar da pesquisa, pode desistir a qualquer momento. Além disso, gostaríamos de coletar alguns dados de seu prontuário hospitalar

sobre o seu tratamento (resultados de exames, medicações utilizadas, sintomas apresentados). Após, será feita também uma coleta de 5 mL de sangue para exame, conforme explicado acima. Se você não concordar com a coleta de sangue, ela não será realizada, mas você poderá participar do restante do protocolo. Então, os pacientes selecionados para o exame de Ressonância Magnética serão submetidos ao exame no Serviço de Radiologia do HCPA, com acompanhamento do pesquisador responsável. Esse exame dura cerca de 25 minutos, e não será utilizado nenhum tipo de medicação para isso. Se você não concordar com a realização da Ressonância Magnética, ela não será realizada, mas você poderá participar do restante do protocolo.

Pretendemos repetir os testes e exames desta pesquisa anualmente, por 5 anos, com os mesmos participantes. Queremos avaliar as mudanças nos testes cognitivos, nas substâncias sanguíneas e nas imagens cerebrais conforme evolui a doença. Gostaríamos de entrar em contato com você uma vez por ano para verificar se você concorda em repetir as entrevistas e os exames. Porém, você não precisa participar todos os anos. No momento que você não quiser mais participar, não entraremos mais em contato com você e sua participação neste estudo terminará.

Você não terá custos pela participação no estudo e não será remunerado por participar. Este termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

DECLARO QUE:

- 1. Li e discuti o conteúdo do presente termo de consentimento.**
- 2. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento na instituição.**
- 3. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo, aceitando participar dos procedimentos acima citados.**

Nome do Paciente:

Assinatura do paciente:

Data:

Nome do Pesquisador que conduziu o processo de consentimento:

Assinatura:

Data:

IDENTIFICAÇÃO

Prontuário HCPA: _____

Nome Completo: _____

Sexo: 1- Masculino 2- Feminino

Data de nascimento: ___ / ___ / _____

Idade: _____ anos

Etnia: 1- Branco 2- Não-branco 3 - AmareloSituação Conjugal: 1- Solteiro 2- Casado, companheiro fixo ou união estável 3- Separado ou divorciado 4- ViúvoOcupação: 1- Estudante ou ocupação não remunerada 2- Ocupação remunerada 3- Sem ocupação (não aposentado) 4- Dona de casa 5- Em auxílio-doença ou aposentado por invalidez 6- Aposentado por tempo serviço

Escolaridade: _____

Grau: 1- Completo 2- Incompleto

(_____ anos de estudo completos)

Repetência escolar: _____ anos repetidos

Sabe ler e escrever? 1- Sim 2- Não

Endereço : _____

Cidade: _____ CEP: _____ - _____

Telefone para contato: 1- _____

2- _____

E-mail:

Familiar/Responsável: _____

Telefone: _____

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Diagnóstico:

História familiar 1º grau: Sim Não

Caso sim, qual transtorno: _____

Tempo de doença:

Idade do primeiro episódio: _____

Hospitalização no primeiro episódio: Sim NãoInduzido por substância: Sim Não

Se sim, qual? _____

Idade em que recebeu diagnóstico/tratamento específico para esquizofrenia:

Número de internações : _____

Idade da primeira internação: _____

Tentativa de suicídio: Sim Não Quantas: _____Realizou ECT previamente: Sim Não

Se sim, quantas séries: _____

Data de término da última série: _____

Tabagismo atual: 1-Sim 2-Não

(*considerar sim se parou há menos de 1 mês)

Se sim, há quanto tempo (anos): _____ anos

Se sim, quantidade diária (nº cigarros): _____ cigarros/dia

Uso de drogas ilícitas (1 mês contínuo): 1-Sim 2-NãoSe sim, qual: 0-Não se aplica 1-Maconha 2-Anfetaminas 3- Outros: _____Uso de drogas no último mês: 1-Sim 2-NãoSe sim, qual: 0-Não se aplica 1-Maconha 2-Anfetaminas 3- Outros: _____Álcool SCID: 1-Não 2-Uso 3-Abuso 4-DependênciaDiabetes: 1-Sim 2-Não

Dislipidemia: () 1-Sim () 2-Não

HAS: () 1-Sim () 2-Não

HIV: () 1-Sim () 2-Não

Hepatite (B/C): () 1-Sim () 2-Não

Outras comorbidades: _____

Peso atual (medido): _____ (Kg)

Altura (medida): _____ (m)

IMC: _____

Circunferência da cintura: _____ (cm)

Medicações Atuais por doenças crônicas (não psiquiátricas) em uso e respectivas doses:

Medicação (nome genérico)	Dose/dia (com unidade) ou total de comprimidos/cápsulas ou outras formas utilizadas
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	

10.	
-----	--

CLOZAPINA

Uso de Clozapina atual ou no passado: Sim Não

(SE NÃO PULAR PARA “Medicações Psiquiátricas atuais em uso”)

Uso de Clozapina atual: Sim Não

Número internações antes da Clozapina:

Número internações depois da Clozapina:

Uso de Clozapina no passado: Sim Não

Motivo da suspensão ou descontinuação:

Tempo de uso de clozapina (em anos):

Efeitos colaterais uso Clozapina:

Maiores: Convulsão
 Agranulocitose
 Miocardite

Menores: Sonolência
 Aumento de peso
 Sialorréia
 Constipação
 Enurese

Data: ___ / ___ / _____

Medicações Psiquiátricas atuais em uso (incluindo clozapina) e respectivas doses:

Medicação (nome genérico)	Dose/dia (com unidade) ou total de comprimidos/ cápsulas ou outras formas utilizadas	Há quanto tempo
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

Nome do responsável pelo preenchimento do protocolo: _____

5. HOPKINS VERBAL LEARNING TEST-REVISED (FORMA 1)

Lista de Palavras	Lista 1	Lista 2	Lista 3	Recuperação (20-25 min.)
Leão				
Esmeralda				
Cavalo				
Tenda				
Safira				
Hotel				
Caverna				
Rubi				
Tigre				
Pérola				
Vaca				
Cabana				
Respostas corretas				

RECONHECIMENTO TARDIO

1	CAVALO	S	N	13	CABANA	S	N
2	opala	S	N	14	ESMERALDA	S	N
3	CAVERNA	S	N	15	SAFIRA	S	N
4	balão	S	N	16	cachorro	S	N
5	café	S	N	17	apartamento	S	N
6	LEÃO	S	N	18	faca	S	N
7	casa	S	N	19	TENDA	S	N
8	RUBI	S	N	20	montanha	S	N
9	TIGRE	S	N	21	Gato	S	N
10	barco	S	N	22	HOTEL	S	N
11	lenço	S	N	23	VACA	S	N
12	PÉROLA	S	N	24	diamante	S	N

Trial1 (IFR)	Trial2 (IFR)	Trial3 (IFR)	Total IFR	Trial 4 (DFR)
% Retention (t4/t2+t3)	Recognition	False + Semantic	False + Nonsemantic	Total False Positive

Associação Brasileira de Psiquiatria - Escala de Medida de Psicose: Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica Versão Ancorada BPRS-A (Woerner, 1998, tradução de Romano e Elkis, 1996) associada a Entrevista Clínica Estruturada (SIG-BPRS) de Rhoades e Overall (1988).

Paciente:	Número:	Data:
Entrevistador:	Registro:	Fase do estudo:

Instruções: A escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com **OBSERVAÇÃO** (3,4,7,13,14,16,17,18) devem ser avaliados tomando por base **OBSERVAÇÕES** feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com **RELATO DO PACIENTE** devem ser avaliados a partir de informação **RELATADA** (ou seja, **SUBJETIVA**) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia (*em itálico*) devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia a relato do paciente.

Início da entrevista: comece com estas perguntas e utilize as respostas às mesmas para completar o item 18 (Orientação);

Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?);

Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje? (semana- mês- ano)?

1	RELATO DO PACIENTE	<p>PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários).</p>
	<i>Pergunta-Guia</i>	<p><i>Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve a sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?</i></p>
	0	Não relatado
	1	Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas.

		<p>2 Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada ou freqüentemente fica levemente apreensivo.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente muito preocupado ou moderadamente preocupado com freqüência.</p> <p>4 Moderadamente Grave: Freqüentemente muito preocupado.</p> <p>5 Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo.</p> <p>6 Muito Grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.</p>
--	--	--

2	RELATO DO PACIENTE	ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.
	<i>Pergunta-Guia</i>	<i>Você está preocupado com alguma coisa? Você tem se sentido tenso ou ansioso a maior parte do tempo? (quando se sente assim, você consegue saber o porque? De que forma as suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia-dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?).</i>
		<p>0 Não relatado</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou freqüentemente se sente levemente ansioso.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou freqüentemente se sente moderadamente ansioso.</p> <p>4 Moderadamente Grave: Freqüentemente se sente muito ansioso</p> <p>5 Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.</p>

3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>RETRAIMENTO AFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual são pontuados deficiências na expressão facial, gestualidade, e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista</p>
		<p>0 Não observado</p> <p>1 Muito leve: Ex: ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador.</p> <p>2 Leve: Ex: como acima, porém mais freqüente.</p> <p>3 Moderado: Ex: demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões</p> <p>4 Moderadamente Grave: Ex: olha fixamente no chão e afasta-se do entrevistador mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista.</p> <p>5 Grave: Ex: como acima, porém mais persistente e disseminado.</p> <p>6 Muito Grave: Ex: parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não-envolvido ou não-comprometido com situação da entrevista (Não pontuar se explicado pela desorientação).</p>
4	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (p.ex: associações frouxas, incoerência, fuga de idéias, neologismos). NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (p.ex: “Meus pensamentos estão voando”, “Não consigo manter o pensamento”, “Meus pensamentos se misturam todos”). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.</p>

		<p>0 Não observado</p> <p>1 Muito leve: Ex: levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa.</p> <p>2 Leve: Ex: freqüentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista.</p> <p>3 Moderado: Ex: ocasionalmente faz afirmações irrelevantes; uso infreqüente de neologismos; ou associações moderadamente frouxas.</p> <p>4 Moderadamente Grave: Como acima, porém mais freqüente.</p> <p>5 Grave: Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil.</p> <p>6 Muito Grave: Muita pouca informação coerente pode ser obtida.</p>
--	--	--

5	RELATO DO PACIENTE	<p>SENTIMENTOS DE CULPA: Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas</p>
	Pergunta-Guia	<p><i>Nos últimos dias você tem se sentido um peso para sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que você está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?).</i></p>
		<p>0 Não relatado</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente culpado; ou freqüentemente se sente levemente culpado.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado; ou freqüentemente se sente moderadamente culpado.</p> <p>4 Moderadamente Grave: freqüentemente se sente muito culpado.</p> <p>5 Grave: Sente-se muito culpado a maior parte o tempo ou apresenta delírio</p>

		de culpa encapsulado.
		6 Muito Grave: Sentimento de culpa angustiante e constante; ou delírios de culpa disseminados.

6	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	TENSÃO: Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. Não pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (p.ex: discinesia tardia).
		<p>0 Não observado</p> <p>1 Muito leve: Ex: ocasionalmente agitado.</p> <p>2 Leve: Ex: freqüentemente agitado.</p> <p>3 Moderado: Ex: agita-se constantemente ou freqüentemente. Torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>4 Moderadamente Grave: Ex: agita-se constantemente. Torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>5 Grave: Ex: não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar.</p> <p>6 Muito Grave: anda de maneira frenética</p>

7	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	MANEIRISMOS E POSTURA: comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento; não pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar freqüência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.
		<p>0 Não observado</p> <p>1 Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa, por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infreqüentes.</p> <p>2 Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro, por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro,</p>

		<p>movimenta os dedos de maneira anormal intermitentemente.</p> <p>3 Moderado: Ex: adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.</p> <p>4 Moderadamente Grave: Como acima, porém mais freqüente, intenso ou disseminado.</p> <p>5 Grave: Como acima, porém mais freqüente, intenso ou disseminado.</p> <p>6 Muito Grave: Ex: postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.</p>
--	--	--

8	RELATO DO PACIENTE	<p>IDÉIAS DE GRANDEZA: Auto-Estima (autoconfiança) exagerada, ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. Não pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (p. ex.: “sou o pior pecador do mundo”, “todo o país está tentando me matar”) a menos que a culpa/perseguição esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se o paciente nega talentos, poderes, etc, mesmo que ele afirme que outros digam que ele possui estas qualidades, este item não deve ser pontuado. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.</p>
	<i>Pergunta-Guia</i>	<p><i>Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?</i></p>
		<p>0 Não relatado</p> <p>1 Muito leve: Ex: é mais confiante que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.</p> <p>2 Leve: Auto-estima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.</p> <p>3 Moderado: Auto-estima aumentada de modo claramente desproporcional</p>

		às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.
	4 Moderadamente Grave:	Ex: um único (e claramente definido) delírios de grandeza encapsulados ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).
	5 Grave:	Ex: um único, ou claros delírios/ sistema delirantes ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.
	6 Muito Grave:	Ex: como acima, mas a quase-totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.

9	RELATO DO PACIENTE	HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de identificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	<i>Pergunta-Guia</i>	<i>Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (como esse sentimento tem afetado o seu dia-dia?)</i>
	0 Não relatado	
	1 Muito leve:	Ocasionalmente se sente levemente deprimido.
	2 Leve:	Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido, ou freqüentemente se sente levemente deprimido.
	3 Moderado:	Ocasionalmente se sente muito deprimido, ou freqüentemente se sente moderadamente deprimido.
	4 Moderadamente Grave:	Freqüentemente se sente muito deprimido.
	5 Grave:	Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.
	6 Muito Grave:	Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.

10	RELATO DO PACIENTE	HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdenho por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.
<i>Pergunta-Guia</i>		<i>Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos)?</i>
		<p>0 Não relatado</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva.</p> <p>2 Leve: Frequentemente sente um pouco de raiva, ou ocasionalmente sente raiva moderada.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva; ou frequentemente sente raiva moderada.</p> <p>4 Moderadamente Grave: Frequentemente sente muita raiva.</p> <p>5 Grave: Atuou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões.</p> <p>6 Muito Grave: Atuou sua raiva em várias ocasiões.</p>

11	RELATO DO PACIENTE	DESCONFIANÇA: Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação ao paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.
<i>Pergunta-Guia</i>		<i>Você tem tido a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (de que forma você percebe isso?) Você tem achado que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçado para lhe causar problemas? (Quem? Por que? Como você sabe disso?)</i>
		0 Não relatado

		<p>1 Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade.</p> <p>2 Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade.</p> <p>3 Moderado: Desconfiança mais freqüente; ou idéias de referência passageiras.</p> <p>4 Moderadamente Grave: Desconfiança disseminada; ou idéias de referência freqüentes.</p> <p>5 Grave: claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (p. ex. um delírio encapsulado).</p> <p>6 Muito Grave: como acima, porém mais abrangente, freqüente, ou intenso.</p>
--	--	---

12	RELATO DO PACIENTE	<p>COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO (ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorrem na última semana: Não pontuar “vozes na minha cabeça”, ou “visões em minha mente” a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.</p>
	Pergunta-Guia	<p><i>Você tem tido experiências incomuns, que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir? (você estava acordado neste momento? O que você ouvia [barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si]? Com que freqüência? Interferem no seu dia-dia?) Você tem visto coisa que a maioria das pessoas não podem ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via [luzes, formas, imagens]? Com que freqüência? Interferem no seu dia-dia?)</i></p>
		<p>0 Não relatado</p> <p>1 Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação.</p> <p>2 Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infreqüentes, ou</p>

	<p>transitórias.</p> <p>3 Moderado: Como acima, porém mais freqüentes (p. ex: frequentemente vê a cara do diabo; duas vezes travam uma longa conversa).</p> <p>4 Moderadamente Grave: As alucinações são experimentadas quase todo o dia, ou são fontes de incômodo extremo.</p> <p>5 Grave: Como acima e exerceu impacto moderado no comportamento do paciente (p.ex: dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho).</p> <p>6 Muito Grave: como acima, com grave impacto (p.ex.: tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).</p>
--	--

13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. Não pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.</p>
		<p>0 Não observado</p> <p>1 Muito leve: Significação clínica duvidosa.</p> <p>2 Leve: Ex conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.</p> <p>3 Moderado: Ex: conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada.</p> <p>4 Moderadamente Grave: Ex: conversa é arrastada, movimenta-se muito lentamente.</p> <p>5 Grave: Ex: é difícil manter a conversa, quase não se movimenta.</p> <p>6 Muito Grave: Ex: conversa é quase impossível, ou paciente não se move durante toda a entrevista.</p>

14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com o entrevistador. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. Não pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.
	0	Não observado
	1	Muito leve: Ex: não parece motivado.
	2	Leve: Ex: parece evasivo em certos assuntos.
	3	Moderado: Ex: monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente.
	4	Moderadamente Grave: Ex: expressa ressentimento e é indelicado
		durante a entrevista.
	5	Grave: Ex: recusa-se a responder à algumas questões.
	6	Muito Grave: Ex: recusa-se a responder à maior parte das questões

15	RELATO DO PACIENTE	ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO - DELÍRIOS: Gravidade de qualquer tipo de delírio – considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	<i>Pergunta-Guia</i>	<i>Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mande mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?</i>
	0	Não relatado
	1	Muito leve: suspeita-se ou há probabilidade de delírio.
	2	Leve: às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais).
	3	Moderado: Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento.

	<p>4 Moderadamente Grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento.</p> <p>5 Grave: Delírios têm efeito significativo; por exemplo, negligencia responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus.</p> <p>6 Muito Grave: Delírios têm impactos marcantes, por exemplo, pára de comer porque acredita que a comida está envenenada.</p>
--	---

16	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por déficits na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.</p>
		<p>0 Não observado</p> <p>1 Muito leve: Ex: ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção.</p> <p>2 Leve: Ex: expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada.</p> <p>3 Moderado: Ex: como acima, porém mais intenso, prolongado ou freqüente.</p> <p>4 Moderadamente Grave: Ex: achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características:falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada.</p> <p>5 Grave: Ex: profundo achatamento de afeto.</p> <p>6 Muito Grave: Ex: voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.</p>

17	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaníaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
		<p>0 Não observado</p> <p>1 Muito leve: Significação clínica duvidosa.</p> <p>2 Leve: Ex: às vezes irritadiço ou expansivo.</p> <p>3 Moderado: Freqüentemente irritadiço ou expansivo.</p> <p>4 Moderadamente Grave: Ex: Constantemente irritadiço ou expansivo às vezes enfurecido ou eufórico.</p> <p>5 Grave: Ex: Enfurecido ou eufórico a maior parte da entrevista.</p> <p>6 Muito Grave: Ex: como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.</p>

18	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORIENTAÇÃO: confusão ou falta de orientação adequada em relação às pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	<i>Pergunta-Guia</i>	<p>Primeira avaliação: <i>Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje? (semana - mês - ano)?</i></p> <p><i>Você tem conseguido se concentrar? Como está sua memória? (Caso necessário faça exame específico).</i></p> <p>Re-entrevista: <i>Você pode me dizer que dia é hoje? (semana- mês- ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?</i></p>
		<p>0 Não observado</p> <p>1 Muito leve: Ex: parece um pouco confuso.</p> <p>2 Leve: Ex: indica 2003 quando é na verdade 2004.</p>

	3 Moderado: Ex: indica 1992.
	4 Moderadamente Grave: Ex: não sabe ao certo onde está.
	5 Grave: Ex: não faz idéia onde está.
	6 Muito Grave: Ex: não sabe quem é.

Paciente:	Número	Data:
Entrevistador:	Registro:	Fase do estudo: