

MÔNICA KAYO

**Tempo de resposta a tratamento antipsicótico na esquizofrenia
de início recente: um estudo randomizado e controlado
de 12 semanas**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Helio Elkis

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kayo, Mônica

Tempo de resposta a tratamento antipsicótico na esquizofrenia de início recente : um estudo randomizado e controlado de 12 semanas / Mônica Kayo. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Helio Elkis.

Descritores: 1.Esquizofrenia 2.Algoritmos 3.Agentes antipsicóticos 4.Tempo de resposta

USP/FM/DBD-449/10

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Helio Elkis, pela orientação, inspiração e dedicação necessárias para se conduzir uma pesquisa clínica.

Ao Carlos Alkmin, pelo imenso apoio em todos os momentos e pela ajuda na edição gráfica desta dissertação.

À minha família, pelo apoio durante a execução deste trabalho, que aconteceu num dos momentos mais difíceis de nossa história familiar.

Aos psiquiatras Ivson Tassell, Vivian Hiroce e Anny Karinna Menezes, pela avaliação dos pacientes, com dedicação e comprometimento.

Às psicólogas Graça Maria Oliveira e Sandra Iso, pela avaliação neuropsicológica dos pacientes e pelo empenho em superar as dificuldades logísticas.

Ao amigo Juliano Souza, sempre presente desde o início desta jornada, me inspirando com sua competência e rapidez.

À Eliza Fukushima, Luciana Paula Ferreira e Isabel Ataíde, da Secretaria da Pós-Graduação da Psiquiatria, pela luz constante nos labirintos dos procedimentos da pós-graduação.

Aos colegas e amigos do PROJESQ, pelo apoio e incentivo.

À Josefina Nacarato, por estar sempre disposta a ajudar, para que tudo dê certo.

Aos Professores Renato Marchetti, Paulo Sallet e Rodrigo Bressan, pelas contribuições críticas ao estudo.

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Esquizofrenia	2
1.2. Aspectos gerais do tratamento da esquizofrenia	3
1.3. Resposta ao tratamento antipsicótico	4
2. OBJETIVOS.....	7
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1. Tratamento medicamentoso da esquizofrenia	10
3.2. Antipsicóticos de primeira geração	12
3.3. Clozapina	13
3.4. Antipsicóticos de segunda geração	14
3.5. Algoritmos para o tratamento da esquizofrenia.....	15
3.6. Resposta ao tratamento antipsicótico	18
3.7. Fatores preditivos de resposta	20
3.8. Tempo de resposta ao tratamento antipsicótico	24
4. MÉTODOS.....	27
4.1. Equipe do Estudo	28
4.2. Aspectos éticos e legais do estudo.....	28
4.3. Delineamento do estudo.....	29
4.3.1. Randomização	30
4.3.2. Medicamentos utilizados no estudo	30
4.4. Pacientes	31
4.4.1. Critérios de inclusão	31

4.4.2. Critérios de exclusão	31
4.5. Avaliação dos pacientes	32
4.5.1. Avaliação da psicopatologia e acompanhamento do tratamento	32
4.5.2. Procedimentos	32
4.5.3. Farmacogenética	33
4.5.4. Avaliação neuropsicológica.....	33
4.6. Análise estatística e cálculo do tamanho da amostra	35
4.6.1. Cálculo do tamanho da amostra para a comparação de duas médias	35
5. RESULTADOS	37
5.1. Pacientes	38
5.1.1. Características demográficas.....	39
5.2. Resposta ao tratamento antipsicótico	41
5.2.1. APG versus ASG	41
5.2.2. Resposta e remissão – análise da amostra como um todo	43
5.2.3. Doses dos antipsicóticos.....	46
5.3. Tempo de resposta ao tratamento antipsicótico	47
5.4. Mudança do antipsicótico (switch).....	48
5.5. Resposta – Impressão Clínica Global.....	49
5.6. Neuroimagem estrutural	53
5.7. Farmacogenética.....	54
5.8. Avaliação neuropsicológica	54
5.9. Tolerabilidade e segurança	55
5.9.1. Efeitos extrapiramidais.....	55

6. DISCUSSÃO.....	57
7. CONCLUSÕES.....	64
8. ANEXOS.....	66
Anexo A – Algoritmo IPAP	67
Anexo B – Escala PANSS	69
9. REFERÊNCIAS	71

LISTA DE ABREVIATURAS

APG	Antipsicótico de primeira geração
ASG	Antipsicótico de segunda geração
BPRS	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
CGI	Impressão Clínica Global (<i>Clinical Global Impression</i>)
IPAP	Projeto Internacional de Algoritmos em Psicofarmacologia (<i>International Psychopharmacology Algorithm Project</i>)
PANSS	Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa (<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)
SANS	Escala de Avaliação dos Sintomas Positivos (Scale for Assessment of Positive Symptoms)
SAPS	Escala de Avaliação dos Sintomas Negativos (Scale for Assessment of Negative Symptoms)
SEP	Sintomas extrapiramidais
UKU	<i>Ugvalg for Kliniske Undersgelser</i> – escala para avaliação de efeitos adversos de medicamentos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Inclusão de pacientes de abril/2009 a março/2010	39
Figura 2. Diagrama CONSORT	39
Figura 3. Diminuição da pontuação na subescala negativa ao longo do tempo nos grupos APG e ASG	42
Figura 4. Diminuição média da PANSS ao longo de 12 semanas.....	43
Figura 5. Resposta ao tratamento antipsicótico	45
Figura 6. Classificação CGI-S ao longo do estudo.....	52
Figura 7. Classificação CGI-I ao longo do estudo	52
Figura 8. Alterações encontradas no exame de RMN cerebral	54
Figura 9. Pontuação média na escala Simpson-Angus.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de remissão de acordo com a PANSS propostos por Andreasen et al.	20
Tabela 2. Esquema de visitas e procedimentos do estudo	34
Tabela 3. Características dos pacientes no início do estudo.....	40
Tabela 4. Resposta ao tratamento antipsicótico.....	44
Tabela 5. Doses dos antipsicóticos.....	47
Tabela 6. Diferenças nas mudanças médias na PANSS entre os pacientes que responderam na 12 ^a semana. Comparação entre grupo que fez switch e grupo que permaneceu com mesmo medicamento	49
Tabela 7. Classificação inicial – CGI-gravidade	50
Tabela 8. CGI-melhora na segunda semana de tratamento.....	51
Tabela 9. CGI-melhora na 12 ^a semana de tratamento	51

RESUMO

Kayo M. *Tempo de resposta a tratamento antipsicótico na esquizofrenia de início recente: um estudo randomizado e controlado de 12 semanas* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

INTRODUÇÃO: Acredita-se cada vez mais que o tempo para se observar a resposta ao antipsicótico é curto, sendo possível nas primeiras duas semanas já prever se o paciente responderá em 12 semanas. Entretanto, a maior parte das evidências que sustentam tal hipótese provém da análise de dados de estudos controlados duplo-cegos, que não definiam o conceito de início de ação de antipsicóticos, o que pode gerar uma certa confusão quanto às expectativas de resposta. Neste estudo, testamos se a ausência de melhora mínima de 20% da PANSS nas primeiras duas semanas correlacionava-se a ausência de resposta em 12 semanas. **MÉTODOS:** Foi feita a avaliação do tempo de resposta ao tratamento antipsicótico, utilizando o algoritmo de tratamento do IPAP, que recomenda o uso de monoterapia por 4 a 6 semanas, e troca por outro antipsicótico em caso de ausência de resposta. Os pacientes incluídos tinham esquizofrenia de início recente pelos critérios DSM-IV e foram aleatorizados para receber tratamento com antipsicótico de primeira geração (APG) ou de segunda geração (ASG). Foi considerada resposta ao tratamento a redução média de pelo menos 30% dos sintomas, em comparação com a PANSS inicial. Os pacientes foram avaliados pela PANSS a cada 2 semanas, durante 12 semanas. **RESULTADOS:** Foram incluídos 22 pacientes (APG, N=10 e ASG, N=12). Não houve diferença quanto ao tempo ou taxa de resposta entre os grupos; 20% (4) dos pacientes não responderam ao tratamento, enquanto 65% (13) responderam; 15% (3) abandonaram um tratamento. Um paciente não pôde ser avaliado pela PANSS e não teve seus dados incluídos na análise. Não houve correlação entre melhora nas primeiras 2 semanas e resposta em 12 semanas. A mudança média da

PANSS em relação ao basal foi significativa a partir da 4ª semana ($p=0,43$), e houve melhora progressiva ao longo das 12 semanas. Ambos os grupos tiveram a mesma proporção de substituições de medicamentos, sendo que não houve diferença, em termos de porcentagem de respondedores, entre os que trocaram o medicamento e entre os que permaneceram com a mesma medicação inicial. CONCLUSÕES: A ausência de resposta nas primeiras duas semanas não prediz ausência de resposta em 12 semanas. O tempo para avaliar a resposta clínica a um medicamento antipsicótico é de pelo menos quatro semanas. Aguardar o efeito do medicamento parece ser mais importante que trocar de medicamento nas primeiras 4 semanas.

DESCRITORES: esquizofrenia, algoritmo, agentes antipsicóticos, tempo de resposta

SUMMARY

Kayo M. *Time to response to antipsychotics in recent onset schizophrenia – a randomized controlled 12-week trial* [dissertation]. São Paulo: University of São Paulo Medical School, SP (Brazil), 2010.

INTRODUCTION: It has been widely accepted that time to observe response to antipsychotic is short, with a response in 2 weeks predicting response or nonresponse in 12 weeks. However, most evidence for this hypothesis come from controlled double-blind trials, which did not assess the onset of action, but clinical response, generating some false expectancies regarding clinical response. In this study, we assessed whether the lack of improvement in 2 weeks would predict nonresponse in 12 weeks.

METHODS: We assessed time to response to antipsychotic through a treatment algorithm – IPAP, which recommends monotherapy during 4-6 weeks and switch to another antipsychotic in case of nonresponse. Subjects with recent onset schizophrenia according to DSM-IV criteria were included and randomized to receive first generation antipsychotic (FGA) or second generation (SGA). Response was considered as at least 30% reduction of PANSS. Subjects were assessed every 2 weeks, during the 12-week study period. **RESULTS:** 22 subjects were included (FGA: 10; SGA: 12). There was no difference between groups in terms of response rate; overall 20% (4) did not respond in 12 weeks and 65% responded; 15% (3) dropped out. Data from one patient was not included in the analysis due to impossibility of assessment with PANSS. No correlation was found between response in 2 weeks and response in 12 weeks. Significant mean change at PANSS was observed in the fourth week ($p= 0,43$). The need for switch was similar in both groups, and improvement was progressive throughout the 12 weeks. Response rate was similar in the group that switched and the group that remained with first antipsychotic. **CONCLUSIONS:** Lack of response in 2 weeks does not predict lack

of response in 12 weeks. Time to assess clinical response é at least four weeks. Looking forward to drug effect seems to be more important for the outcome in 12 weeks than switching the drug in the first 4 weeks.

DESCRIPTORS: schizophrenia, algorithm, time to response, antipsychotic agents

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Esquizofrenia

A esquizofrenia é provavelmente o mais grave dos transtornos psiquiátricos crônicos, com prevalência ao longo da vida de 1% na população geral¹. A incidência mediana de esquizofrenia é de 15,2/100 000 pessoas, sendo que as estimativas podem variar até cinco vezes conforme a área geográfica, de 7,7 a 43,0/100 000². A esquizofrenia é mais frequente em homens, sendo a proporção homem : mulher de 1,4: 1².

Trata-se de uma doença crônica, com períodos de exacerbações ou surtos. Os primeiros sintomas da esquizofrenia aparecem geralmente na adolescência ou na fase de adulto jovem e, na sua fase aguda, podem ser classificados em três grandes grupos: positivos ou psicóticos (delírios e alucinações), negativos (embotamento afetivo, diminuição da volição) e de desorganização (desorganização conceitual do pensamento, comportamento bizarro). Além destes três grupos de sintomas, há também os sintomas cognitivos e de humor³. Ocorre, na fase crônica da esquizofrenia, perda da capacidade de iniciativa e deterioração cognitiva, motivo pelo qual já foi anteriormente denominada “demência precoce”⁴. Os sintomas de humor e ansiedade manifestam-se especialmente em quadros de transtornos de ansiedade e depressão, esta última provavelmente associada à alta prevalência de suicídio que ocorre neste transtorno⁵.

Destas cinco dimensões psicopatológicas da esquizofrenia (positiva, negativa, desorganização, cognitiva e depressiva)³, algumas estão associadas a alterações funcionais demonstráveis em certas regiões do cérebro, tais como o córtex dorsolateral pré-frontal e o lobo temporal⁶. Por outro lado, já está bem estabelecido que pacientes com esquizofrenia, quando comparados com controles normais, apresentam predomínio

significativo de vários tipos de anormalidades cerebrais estruturais, tais como dilatação do sistema ventricular, diminuição do volume cerebral, atrofia hipocampal, entre outras⁷. A esquizofrenia é considerada uma alteração do neurodesenvolvimento cerebral, que antecede o aparecimento da sintomatologia psicótica⁸.

A teoria dopaminérgica da esquizofrenia propõe que os sintomas psicóticos estão associados a um aumento do *input* dopaminérgico em regiões límbicas, enquanto os sintomas negativos estariam associados à diminuição da atividade dopaminérgica na região pré-frontal⁹. Por outro lado, alterações da neurotransmissão serotoninérgica estão associadas aos sintomas negativos e cognitivos¹⁰.

1.2. Aspectos gerais do tratamento da esquizofrenia

Atualmente, os antipsicóticos são a principal forma de tratamento da esquizofrenia. Várias evidências indicam que a introdução dos antipsicóticos no tratamento influenciou de forma positiva o curso e o prognóstico da doença. Em uma metanálise de estudos conduzidos de 1895 a 1991, a proporção de pacientes considerados como tendo um bom desfecho durante um período médio de seguimento de 5,6 anos foi de 35,4% dos pacientes que receberam diagnóstico na primeira metade do século passado contra 48,5% dos pacientes que receberam diagnóstico na segunda metade do século passado¹¹. Essa comparação indica uma melhora no desfecho da esquizofrenia a partir da introdução da clorpromazina, na década de 50 do século XX. Desde essa época, vários medicamentos antipsicóticos foram lançados. Os antipsicóticos mais antigos, atualmente chamados de antipsicóticos típicos ou de primeira geração (APG) são caracterizados por forte bloqueio dos receptores dopaminérgicos D₂ e pelo maior risco de sintomas extrapiramidais (SEP), quando comparados aos antipsicóticos mais modernos, conhecidos como antipsicóticos atípicos

ou de segunda geração (ASG), que além dos receptores de dopamina D₂, apresentam atividade antagonista nos receptores de serotonina 5-HT₂.

Não existe até o momento evidência favorável ao uso de associação de antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia. Assim sendo, quando um paciente não responde ao tratamento com um antipsicótico, os algoritmos de tratamento mais conhecidos recomendam a mudança do antipsicótico.

Determinar quais os fatores que podem predizer a resposta de um paciente a um determinado tratamento representa uma das mais importantes estratégias na medicina moderna. No caso da esquizofrenia, a investigação de fatores preditivos de resposta ao tratamento antipsicótico é de grande importância, pois permite ao clínico avaliar adequadamente a resposta de seu paciente, bem como planejar as próximas estratégias de tratamento, caso não haja resposta a um determinado antipsicótico. Por outro lado, em termos de planejamento de saúde, o conhecimento dos fatores de resposta aos antipsicóticos pode representar uma base para o estabelecimento de políticas de saúde para uso racional destes medicamentos na rede pública.

1.3. Resposta ao tratamento antipsicótico

Quando a clorpromazina surgiu, nos anos 50 do século XX, achava-se que a resposta ao tratamento antipsicótico estava necessariamente associado aos efeitos adversos extrapiramidais¹², ou seja, vigorava na época o que hoje conhecemos por "dogma neuroléptico". Entretanto, na década de 1970 surgiu a clozapina, um antipsicótico muito eficaz que praticamente não ocasionava efeitos adversos extrapiramidais. Com o advento da clozapina, o "dogma neuroléptico" foi derrubado, e

surgiram vários antipsicóticos diferentes dos convencionais que existiam até então, pois não causavam efeitos extrapiramidais, e foram por isso chamados de atípicos.

Com a expansão dos tratamentos medicamentosos, vieram mudanças quanto às expectativas de tratamento. Os estudos clínicos realizados para a obtenção de registro dos medicamentos consideravam como resposta uma diminuição de 20% na PANSS (Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa). Análises recentes de estudos randomizados duplo-cegos mostram que na verdade essa diminuição de 20% é pequena, pouco significativa em termos de melhora clínica^{13, 14}. A exigência de uma melhora de 20% surgiu provavelmente dos primeiros estudos com clozapina em pacientes resistentes a tratamento¹⁵. É importante observar, entretanto, que nesses pacientes refratários uma melhora de 25% já pode ser considerada apropriada¹³, mas este critério não pode ser aplicado à maioria dos pacientes. É bem provável que uma melhora clínica significativa seja uma redução de 50% na pontuação da PANSS^{13, 16}.

Outro conceito que tem sido posto à prova nos últimos anos é o do início de ação dos antipsicóticos. Ao contrário do que se acreditava, é possível que o efeito de um antipsicótico não seja tardio, e sim imediato, já nos primeiros dias de tratamento¹⁷⁻¹⁹. Além do início de ação ser precoce, pode ser possível identificar, de acordo com a resposta observada em duas semanas, se o paciente responderá em 4 a 12 semanas^{19, 20}.

Entretanto, as evidências sobre a resposta precoce dos antipsicóticos, e a identificação dos não-responsivos já nas primeiras duas semanas de tratamento, foram obtidas a partir de estudos randomizados controlado com placebo ou com antipsicótico típico, que incluíram em suas amostras pacientes crônicos^{14, 19}. O contexto de um estudo clínico duplo-cego carrega diferenças importantes em relação ao contexto da prática clínica diária. Por esse motivo, foram realizados estudos pragmáticos de

efetividade nos últimos anos, com o objetivo de aproximar os resultados dos ensaios duplo-cegos à prática clínica²¹⁻²³.

Até o presente momento, não foi realizado nenhum estudo que avaliasse o tempo de resposta utilizando um algoritmo de tratamento. Como vimos, o tempo de resposta é um fator preditivo importante de resposta aos antipsicóticos.

Nossa proposta é avaliar o tempo de ação dos antipsicóticos, de modo a verificar se a resposta nas primeiras duas semanas de tratamento antipsicótico correlaciona-se com a resposta em 12 semanas. Utilizaremos um algoritmo de tratamento²⁴, de modo a tornar o contexto deste estudo mais próximo da prática clínica diária.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo é avaliar o tempo de resposta ao tratamento antipsicótico em pacientes portadores de esquizofrenia de início recente, utilizando um algoritmo de tratamento.

Os objetivos secundários são:

1. avaliar fatores preditivos de resposta a antipsicóticos de acordo com
 - (a) Tipo de antipsicótico empregado (primeira ou segunda geração)
 - (b) Dimensões psicopatológicas da PANSS (positiva, negativa, geral)
 - (c) Resposta versus remissão
2. formar banco de dados com material colhido durante para análise de dados de
 - (a) Farmacogenética
 - (b) Cognição (avaliação neuropsicológica)
 - (c) Neuroimagem estrutural

A hipótese a ser testada é que a resposta ao antipsicótico ocorre nas primeiras duas semanas, por isso a ausência de resposta nas primeiras duas semanas prediz ausência de resposta em 12 semanas.

H0 = ausência de resposta em 2 semanas = resposta ou remissão em 12 semanas.

H1= ausência de resposta em 2 semanas < resposta ou remissão em 12 semanas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. Revisão da literatura

3.1. Tratamento medicamentoso da esquizofrenia

Desde o surgimento do primeiro antipsicótico, a clorpromazina, na década de 1950, o tratamento da esquizofrenia baseia-se fundamentalmente no uso de medicamentos. A evolução dos métodos de tratamento da esquizofrenia mostra que, antes do surgimento da clorpromazina, somente 20% dos pacientes respondiam favoravelmente aos tratamentos disponíveis (insulinoterapia e eletroconvulsoterapia), proporção esta que triplicou após a introdução dos primeiros neurolépticos¹¹.

Os antipsicóticos são o tratamento de escolha para a esquizofrenia. Os antipsicóticos convencionais, hoje conhecidos como antipsicóticos de primeira geração (APG) ou típicos, têm maior afinidade pelos receptores dopaminérgicos D₂, sendo que o bloqueio pós-sináptico destes receptores está relacionado à melhora dos sintomas psicóticos e cognitivos²⁵. Por outro lado, o bloqueio destes receptores no núcleo estriado determina o surgimento de sintomas parkinsonianos agudos, os chamados sintomas extrapiramidais (SEP), além de sintomas crônicos, tais como distonias e discinesias tardias, comprometendo a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, o bloqueio dopaminérgico frontal está associado ao desenvolvimento de sintomas negativos e depressivos²⁶.

Os antipsicóticos de segunda geração (ASG), também chamados de atípicos, passaram a fazer parte do arsenal terapêutico a partir dos anos 90 do século passado, com a retomada do uso da clozapina, medicação que fora descoberta nos anos 1970, mas cujo uso havia sido quase abandonado por causa do risco de agranulocitose²⁷.

À primeira vista, os ASG mostraram-se superiores aos APG em termos de tolerabilidade, com menor incidência de SEP, favorecendo maior adesão ao

tratamento²⁸. No entanto, seu uso está associado a uma maior incidência de alterações metabólicas, tais como dislipidemias e diabetes²⁹. Particularmente, os ASG estão associados ao desenvolvimento da Síndrome Metabólica, antigamente conhecida como Síndrome X, que é caracterizada pela presença de pelo menos três dos seguintes fatores: pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; circunferência abdominal maior que 102 cm para homens e 88 cm para mulheres; colesterol de alta densidade (HDL) <40 mg/dl nos homens ou < 50 mg/dl nas mulheres; triglicérides ≥ 150 mg/dl ; glicemia de jejum acima de 100 mg/dl²⁹.

Em termos de efetividade, em alguns estudos, os ASG quando comparados aos APG mostraram-se superiores, melhorando a cognição³⁰ e prevenindo a incidência de novas hospitalizações³¹. Essa superioridade dos ASG, entretanto, não pode ser considerada definitiva, visto que estudos pragmáticos não mostraram vantagens em termos de efetividade ou de qualidade de vida^{21, 22}. Entre os ASG, a clozapina é a melhor opção para o tratamento da esquizofrenia refratária^{32, 33}. Em termos de redução da gravidade da psicopatologia geral, os ASG, quando comparados ao haloperidol, mostram tamanhos de efeito médios (entre 0,5 e 0,2) para clozapina, amisulprida, olanzapina e risperidona, ou pequenos (0,1) para ziprasidona, quetiapina e aripiprazol³⁴.

Um estudo mostrou que os ASG podem exercer um papel neuroprotetor, impedindo a progressão da atrofia cortical em pacientes de primeiro episódio psicótico tratados olanzapina, ao contrário do que ocorreu com aqueles tratados com haloperidol³⁵.

A evidência de menor incidência de SEP e de possível melhor efeito sobre sintomas negativos e cognição poderia levar à escolha dos ASG como a primeira opção no tratamento da esquizofrenia, não fossem seus altos custos, especialmente quando

comparados com os de primeira geração. Neste sentido, análises farmacoeconômicas de custo-benefício e custo-efetividade mostram-se controversas, com trabalhos favoráveis³⁶⁻³⁸ e desfavoráveis³⁹ aos ASG. Dentre os ASG, a clozapina mostrou melhor benefício farmacoeconômico nos casos refratários, em relação aos APG⁴⁰.

3.2. Antipsicóticos de primeira geração

Os antipsicóticos foram inicialmente chamados de neurolépticos, graças à sua capacidade de induzir catalepsia em ratos⁴¹. O desenvolvimento da clorpromazina, nos anos 1950, foi um marco na história da psiquiatria, gerando uma mudança qualitativa no atendimento da esquizofrenia, ao possibilitar seu tratamento ambulatorial. A descoberta da atividade antipsicótica da clorpromazina foi por acaso, e somente na década de 1960 foi estabelecido que sua atividade era devido ao bloqueio do receptor dopaminérgico D₂⁴². A partir de então, surgiu a hipótese da hiperatividade dopaminérgica da esquizofrenia, e vários antipsicóticos com atividade antagonista dos receptores D₂ foram introduzidos, como o haloperidol e a flufenazina. Eram necessárias doses menores de haloperidol e de flufenazina para se obter um bloqueio D₂ intenso, por isso esses compostos foram chamados de neurolépticos de "alta potência", enquanto medicamentos semelhantes à clorpromazina foram chamados de "baixa potência"^{41, 43}. A eficácia dos antipsicóticos típicos logo foi demonstrada tanto no tratamento agudo quanto no tratamento de manutenção da esquizofrenia, por vários ensaios clínicos controlados por placebo e randomizados (ECRs), não havendo evidência de distinção em termos de eficácia entre nenhum composto e nem entre as diferentes subclasses^{44, 45}.

3.3. Clozapina

A clozapina foi o primeiro antipsicótico a apresentar eficácia antipsicótica com virtualmente nenhum efeito extrapiramidal. Como na década de 1960, época em que a clozapina surgiu, predominava uma espécie de "dogma neuroléptico", segundo o qual a eficácia antipsicótica estava necessariamente relacionada à indução de efeitos extrapiramidais¹², a clozapina foi considerada "atípica". Foi, portanto, o primeiro neuroléptico atípico, ou de segunda geração.

A clozapina é um ASG da classe dos dibenzodiazepínicos. No início da década de 70 do século XX, a clozapina foi introduzida nos Estados Unidos em uma série de estudos clínicos. Entretanto, foi retirada do mercado norte-americano em 1974, após a ocorrência de vários casos de agranulocitose, alguns deles fatais²⁷. Em 1990, após um rigoroso estudo conduzido por Kane e colaboradores¹⁵, a clozapina foi aprovada nos Estados Unidos apenas para o tratamento da esquizofrenia refratária, ou seja, um medicamento de segunda linha, para pacientes que não respondiam a outros antipsicóticos. Atualmente, além de seu uso na esquizofrenia refratária, a clozapina é indicada para o tratamento de comportamento suicida recorrente em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, e no tratamento de psicoses em pacientes com doença de Parkinson.

A clozapina representa até hoje o maior avanço no tratamento das psicoses desde a clorpromazina⁴⁶.

3.4. Antipsicóticos de segunda geração

Após a introdução da clozapina no arsenal terapêutico da esquizofrenia, surgiram diversos outros antipsicóticos com perfil "atípico", ou seja, com baixo potencial para induzir SEP. Esses antipsicóticos de segunda geração (ASG) não são, no entanto, uma classe homogênea de medicamentos. São medicamentos com diferentes perfis de segurança e tolerabilidade, unidos pelo rótulo de ASG pelo fato de causarem menos SEP que os APG⁴⁷⁻⁵⁰. Além do menor risco de SEP, já foi proposto por vários autores que os ASG deveriam também apresentar uma resposta superior no tratamento da esquizofrenia refratária e em sintomas negativos⁵⁰⁻⁵².

Meltzer e colaboradores propuseram que as características atípicas dos ASG são decorrentes de uma espécie de balanço entre antagonismo D₂ e 5-HT₂^{53, 54}, característica essa presente em vários ASG, como, por exemplo, risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona⁵⁴.

São também considerados atípicos agonistas parciais da dopamina, como o aripiprazol⁴¹.

Os ASG atualmente disponíveis no Brasil, para uso por via oral, além da clozapina, incluem risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, amissulprida, aripiprazol e paliperidona. A ziprasidona existe também em formulação intramuscular e a risperidona também está disponível na formulação injetável de ação prolongada.

Uma metanálise demonstrou que os ASG amissulprida, olanzapina, risperidona e clozapina são superiores aos APG em promover a melhora dos sintomas positivos e negativos. Amissulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina e quetiapina mostraram superioridade em relação aos APG na melhora dos sintomas depressivos⁵⁵. Entretanto, tendo em vista que as metanálises utilizam em sua maioria dados de estudos clínicos

controlados e randomizados, dados de estudos pragmáticos como o Eufest (*European First Episode Schizophrenia Trial*)²², Catie (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*)²³ e CutLass (*Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study*)²¹ são importantes na nossa compreensão da efetividade dos antipsicóticos, pois a superioridade dos ASG em relação aos APG demonstrada nas metanálises foram modestas ou inexistentes nesses estudos .

Embora os ASG reconhecidamente ofereçam menor risco de SEP e possivelmente de discinesia tardia, não são isentos de riscos, especialmente a longo prazo. Sabe-se que alguns ASG oferecem maior risco de causar distúrbios metabólicos, como o aumento de peso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e síndrome metabólica²⁹. Consequentemente, os ASG possivelmente oferecem um maior risco de mortalidade por eventos cardiovasculares que os APG. Como já foi dito anteriormente, os ASG não são uma classe homogênea em relação à tolerabilidade e segurança, e isso reflete-se também no perfil de risco de eventos adversos metabólicos. Os ASG com maior risco para síndrome metabólica são a clozapina e olanzapina, seguidos pela risperidona e quetiapina (risco intermediário), sendo os ASG considerados de menor risco de causar efeitos adversos metabólicos o aripiprazol e a ziprasidona²⁹.

3.5. Algoritmos para o tratamento da esquizofrenia

Na medicina atual, o uso de algoritmos para tomada de decisões no tratamento das doenças é uma prática cada vez mais difundida⁵⁶. Algoritmos vão além das assim chamadas “diretrizes para tratamento”, uma vez que apresentam uma base lógica para a tomada de decisões.

Os algoritmos devem ser baseados em evidências, e não na “experiência do especialista”, pois esta não pode ser avaliada em termos científicos. O emprego de algoritmos, por outro lado, fornece uma base científica para que clínicos tomem decisões e obtenham as mesmas soluções diante de situações clínicas semelhantes.

Na psiquiatria, vários algoritmos têm sido propostos para a tomada de decisões no tratamento de transtornos mentais, tais como transtorno bipolar^{57, 58}, depressão unipolar⁵⁹ e transtornos ansiosos⁶⁰. No caso da esquizofrenia, alguns algoritmos foram propostos, tais como o TMAP (*Texas Medication Algorithm Project*)⁶¹ e, mais recentemente, o IPAP²⁴. Além de algoritmos, foram publicadas diretrizes e recomendações, como as da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica⁶², da Associação Americana de Psiquiatria⁶³, do NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence – Reino Unido*)⁶⁴ e do PORT (*Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*)⁶⁵. Todas as diretrizes e algoritmos mencionados recomendam o uso de antipsicóticos em monoterapia e o uso da clozapina em casos de pacientes identificados como resistentes a tratamento ou refratários. Embora nenhum algoritmo mencione um medicamento de escolha no tratamento do primeiro episódio ou de fases de exacerbação, todos recomendam que sejam testados pelo menos dois antipsicóticos, e que pelo menos um deles seja um ASG. As diretrizes do PORT recomendam que não se utilize a olanzapina como tratamento de primeira linha no primeiro surto antipsicótico, por causa do maior risco de eventos adversos metabólicos⁶⁵.

O IPAP é uma organização sem fins lucrativos que se propõe a coordenar os esforços de psiquiatras, psicofarmacólogos e especialistas em informática, num esforço para o desenvolvimento de algoritmos que permitam apoiar clínicos para tomada de decisões que ofereçam as melhores opções de tratamento dos transtornos psiquiátricos.

O algoritmo para o tratamento da esquizofrenia do IPAP foi desenvolvido com o apoio do CINP (*Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*).

O projeto do algoritmo para esquizofrenia do IPAP foi coordenado pelo Dr. Herbert Meltzer (EUA) e teve como vice-coordenadores os Drs. David Osser (EUA), Donald Goff (EUA) e como conselheiros os Drs Donald Addington (Canadá), David Copolov (Austrália), Helio Elkis (Brasil), Wolfgang Fleischhaker (Áustria), Masaki Yamashida (Japão), Dilip Jeste (EUA), Yves Lecrubier (França), Jeffrey Lieberman (EUA), Dieter Naber (Alemanha), John Newcomer (EUA), Oakley Ray (EUA), Liang Shu (China), Stephen Stahl (EUA) e Peter Weiden (EUA).

O algoritmo para o tratamento da esquizofrenia proposto pelo IPAP (Anexo A) tem como base o tratamento da esquizofrenia baseado na monoterapia antipsicótica, isto é, deve ser evitada a politerapia antipsicótica, dada a ausência de evidência de sua eficácia. Feito o diagnóstico de esquizofrenia, são propostos dois tratamentos com ASG ou APG, em doses adequadas, pelo período de quatro a seis semanas. Caso o paciente responda ao primeiro ou segundo tratamento, é considerado responsivo e deverá permanecer tomando o antipsicótico como tratamento de manutenção. Caso não responda ao primeiro tratamento, deverá tentar um segundo tratamento antipsicótico por mais quatro a seis semanas.

Na ausência de resposta terapêutica adequada a estas duas tentativas, o paciente é considerado refratário e, neste caso, o terceiro antipsicótico a ser administrado deve ser necessariamente a clozapina, que pode alcançar a dose máxima de até 900 mg/dia, sempre em monoterapia. De acordo com o IPAP, se não houver resposta adequada à clozapina, o paciente é considerado respondedor incompleto ou super-refratário e estratégias de potencialização da clozapina podem ser tentadas.

A cada passo do tratamento devem ser considerados aspectos como o risco de suicídio, sintomas catatônicos, risco de agitação ou violência, não-adesão ao tratamento, sintomas depressivos, abuso de substâncias e efeitos colaterais dos antipsicóticos. Para cada um deles, medidas específicas podem ser tomadas, tais como a introdução de medicamentos apropriados (não antipsicóticos) para o combate aos sintomas destas manifestações.

3.6. Resposta ao tratamento antipsicótico

Na grande maioria dos estudos clínicos publicados, a resposta ao tratamento antipsicótico é avaliada por meio de escalas de avaliação psicopatológica, especialmente a PANSS (ANEXO B)⁶⁶ e a BPRS⁶⁷. O paciente é considerado respondedor quando sua pontuação na escala diminui uma porcentagem pré-estabelecida, geralmente entre 20% e 50%⁶⁸. Tais critérios de resposta, entretanto, são utilizados em situações de pesquisa clínica, e cabe aqui uma aproximação da pesquisa para a prática clínica diária.

A diminuição da pontuação nas escalas PANSS ou BPRS sempre foram requisitos exigidos para a aprovação regulatória de medicamentos, para demonstrar a eficácia dos antipsicóticos. Para avaliar o que um percentual de diminuição significava em termos de impressão clínica, Leucht et al.¹⁶ analisaram a correspondência entre porcentagem de diminuição da PANSS ou BPRS e a escala CGI. Esses autores verificaram que uma diminuição absoluta de 10 a 15 pontos na PANSS ou BPRS equivalia a uma classificação "melhora mínima" na CGI. Além disso, observaram o fato muito interessante de que a gravidade inicial dos sintomas interferia na avaliação pela CGI: os médicos tendiam a classificar de acordo com a mudança relativa, e não de acordo com a mudança absoluta. Desta forma, pacientes menos graves na avaliação

basal precisavam de menor diminuição de pontos nas escalas para obter o mesmo nível de melhora pela CGI.

O avanço do tratamento da esquizofrenia levou a metas de tratamento mais ambiciosas e impulsionou a discussão e proposta de critérios de remissão. Os critérios de remissão mais utilizados atualmente foram propostos por Andreasen et al.⁶⁹ (Tabela 1). Várias análises fatoriais identificaram três dimensões psicopatológicas na esquizofrenia: negativa, positiva e desorganizada. A dimensão negativa refere-se ao prejuízo psicomotor e inclui discurso empobrecido e embotamento afetivo, entre outros sintomas. A dimensão positiva engloba os sintomas psicóticos (delírios e alucinações) e os sintomas desorganizados incluem o afeto inadequado, tangencialidade e pressão para falar. Os critérios de remissão propostos por Andreasen et al.⁶⁹ foram selecionados de modo a mapear a melhora nessas três dimensões, pelas escalas psicopatológicas mais utilizadas nos estudos clínicos: SAPS (*Escala de Avaliação dos Sintomas Positivos*), SANS (*Escala de Avaliação dos Sintomas Negativos*), PANSS e BPRS.

Tabela 1. Critérios de remissão de acordo com a PANSS propostos por Andreasen et al. ⁶⁹

<i>Dimensão</i>	<i>Sintoma</i>	<i>Item da PANSS</i>
Positiva	Delírio	P1
	Conteúdo incomum do pensamento	G9
	Alucinações	P3
Desorganização	Desorganização conceitual	P2
	Maneirismos/posturas	G5
Negativa	Afeto embotado	N1
	Retraimento social	N4
	Falta de espontaneidade no fluxo da conversação	N6

Considera-se remissão sintomática quando os itens descritos têm pontuação ≤ 3 , sustentada por 6 meses

3.7. Fatores preditivos de resposta

Poucos estudos avaliaram os fatores preditivos de resposta a antipsicóticos. No caso do paradigma dos APG, o haloperidol, variáveis avaliadas no início do tratamento, tais como a gravidade dos sintomas psicopatológicos, gravidade de sintomas extrapiramidais e maior duração da doença revelaram-se preditivas de pior resposta⁷⁰. Em outro estudo, os níveis plasmáticos de haloperidol correlacionaram-se com a resposta ao tratamento⁷¹.

Pacientes submetidos a tratamento com um APG como a perfenazina (não disponível no Brasil) que não mostraram melhora no fator “transtorno do pensamento” da escala BPRS na primeira semana, não apresentaram melhora na quarta semana, mostrando que a melhora rápida dos sintomas psicóticos é um fator preditivo de não refratariedade aos APG⁷².

Estudos com pacientes de primeiro episódio psicótico mostraram que a duração da psicose não tratada e mau funcionamento pré-mórbido são preditivos de má resposta ao tratamento com antipsicóticos⁷³. Como citado anteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores, comparando o tratamento com haloperidol e com olanzapina, verificou que o haloperidol está associado a uma grande redução de substância cinzenta cortical, o que não ocorreu com a olanzapina⁷⁴.

No único estudo que usou um algoritmo para o tratamento da esquizofrenia (três tratamentos com APG e, se não houvesse resposta, tratamento com clozapina) em pacientes de primeiro episódio, Robinson et al.⁷⁵ puderam observar que pacientes homens, com antecedentes de complicações obstétricas, com ideias delirantes e ou alucinações persistentes e que apresentaram maior gravidade de manifestações extrapiramidais tinham menor chance de responder adequadamente aos tratamentos.

Entre os ASG, a clozapina foi até hoje a medicação mais estudada em termos de fatores preditivos de resposta. Do ponto de vista clínico, alguns parâmetros mostraram associação com uma melhor resposta à clozapina, tais como a gravidade da sintomatologia psicótica, dos sintomas extrapiramidais e a presença do subtipo paranoide de esquizofrenia³³.

Todos os ASG demonstraram uma afinidade relativamente elevada por receptores serotoninérgicos HT_{2A}, os quais têm sido há muito considerados uns dos responsáveis pela redução da incidência de SEP na maioria dos antipsicóticos atípicos. Os efeitos do HT_{2A} e outros componentes do processo neurofisiológico associado à neurotransmissão de dopamina e serotonina têm fornecido hipóteses do mecanismo de ação desses fármacos. E ainda, as enzimas metabolizadoras do citocromo P450 têm atraído atenção pela relação bem estabelecida entre a variabilidade no fenótipo (metabolizadores pobres versus extensivos) e a variação genotípica^{76, 77}.

O gene CYP2D₆ apresenta muitos polimorfismos, alguns dos quais influenciam fortemente a atividade da enzima e, portanto, a taxa de desativação das drogas. As enzimas CYP1A₂ e CYP3A₄ também estão envolvidas no metabolismo de antipsicóticos atípicos⁷⁸. Polimorfismos nestes genes podem não apenas influenciar a taxa de metabolismo como também as concentrações plasmáticas, já que são diferencialmente induzidos por outras drogas, xenobióticos ou toxinas, como a nicotina.

Adicionalmente, há evidências indicando a influência de um polimorfismo no promotor do HT_{2C} (-759, T/C) e o ganho de peso induzido por antipsicóticos⁷⁶.

Em termos de neuroimagem estrutural, três estudos com tomografia computadorizada consistentes encontraram um aumento no sulco pré-frontal, que foi associado a uma má resposta à clozapina⁷⁹⁻⁸¹. Dois estudos com Ressonância Magnética mostraram que não havia associação entre anormalidades cerebrais e má resposta ao tratamento com clozapina^{82, 83}, mas um estudo recente com ressonância magnética volumétrica mostrou que os maiores volumes de substância cinzenta no pré-frontal direito estavam associados a uma resposta favorável à clozapina⁸⁴.

Estudos com neuroimagem funcional com tomografia por fóton único (SPECT) mostraram que uma diminuição no metabolismo cortical na região pré-frontal, em um estudo⁸⁵ foi associada a uma má resposta a clozapina, enquanto num estudo com tomografia por emissão de pósitrons (PET), pacientes com má resposta a clozapina (definida como incapacidade de melhora de 30% nos escores da BPRS) apresentaram diminuição do metabolismo cortical predominantemente nas áreas frontais⁸⁶.

A maior parte dos estudos de eficácia disponíveis sobre os ASG são estudos patrocinados pelas indústrias fabricantes do medicamento, delineados para obtenção do registro dos medicamentos pelas agências regulatórias. Tais estudos geralmente incluem

pacientes inicialmente internados e sem comorbidades, e os desfechos são a eficácia na diminuição dos sintomas mais proeminentes da doença e os bem conhecidos efeitos adversos, como os sintomas extrapiramidais. O Estudo CATIE – *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*²³, patrocinado pelo NIMH (*National Institute of Mental Health*, Estados Unidos), constitui uma exceção, pois estudou a efetividade dos ASG e do APG perfenazina. O CATIE avaliou desfechos importantes, tais como custo-efetividade, adesão ao tratamento, e foi realizado em vários centros de pesquisa, em condições muito semelhantes às da prática clínica diária, sem muitos critérios de exclusão.

Além do estudo CATIE, o EUFEST²² e o CUtLASS²¹, já mencionados anteriormente, também compararam APG e ASG, em estudos com desenhos pragmáticos e supostamente mais próximos da prática clínica diária. Os três estudos foram inconclusivos quanto à superioridade dos ASG.

No Brasil, diferente do que ocorre nos Estados Unidos, a utilização de ASG ainda é bem menor, embora tenha aumentado significativamente com a inclusão destes no Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. Os APG são muitas vezes os únicos medicamentos disponíveis na rede de atendimento primário, por motivos diversos tais como a dificuldade burocrática da obtenção do medicamento, a falta esporádica dos medicamentos por causa de problemas de orçamento ou até mesmo a falta de informação do profissional de saúde. Sendo assim, os APG têm ainda um papel muito importante na prática psiquiátrica no Brasil.

Neste estudo, um dos grupos receberá um APG como tratamento de primeira linha. O algoritmo do IPAP preconiza o uso de APG caso não haja um ASG disponível, mas tendo em vista que os APG ainda são mais utilizados que os ASG em nosso país,

achamos interessante avaliar também os APG, e não apenas os ASG, a fim de aumentar a possibilidade de generalização e aplicação de nossos resultados. Além disso, este estudo contempla aspectos não abordados nos estudos CATIE, CUtLASS e EUFEST, ou seja, o tempo de resposta em pacientes com doença em fase aguda e de início relativamente recente.

3.8. Tempo de resposta ao tratamento antipsicótico

As atuais diretrizes de tratamento da esquizofrenia preconizam 4 a 8 semanas para se avaliar a resposta de um tratamento antipsicótico^{24, 61, 63, 65}. Este tempo de 4 a 8 semanas foi estabelecido com base nos estudos de eficácia dos antipsicóticos, e tem sido reconhecido ao longo dos anos pelos livros-textos¹⁹. Por causa dos riscos inerentes aos estudos controlados com placebo, foi sugerido que os estudos clínicos de eficácia poderiam ser mais curtos, com duração de 3 a 4 semanas⁸⁷. Por outro lado, estudos com duração mais curta, com menos de 6 a 8 semanas, seriam mais vulneráveis ao efeito placebo, mais comum no início do tratamento⁸⁸.

Análises recentes de resultados de estudos duplo-cegos mostram que o tempo de resposta aos antipsicóticos é curto: é possível já observar uma resposta significativa já nas primeiras 2 semanas de tratamento e, mais ainda, se um paciente não apresentar melhora nas primeiras 2 semanas é bem provável que não apresente resposta ao final de 6 a 8 semanas de tratamento^{14, 19}. As diretrizes da Associação Psiquiátrica Americana estabelecem que a melhora sintomática pode ocorrer em até 6 meses, sendo necessárias 2 a 4 semanas apenas para avaliar se o paciente apresentará alguma melhora sintomática⁶³.

Levine e Leucht¹⁴ avaliaram os resultados de dois estudos clínicos duplo-cegos

(n= 538) e observaram cinco padrões de resposta que podiam ser agrupados em três grupos:

- a) Respondedores rápidos, incluindo respondedores ultrarrápidos, que apresentavam uma resposta dramática já na primeira semana de tratamento (aproximadamente 15%);
- b) Respondedores moderados (aproximadamente 77%);
- c) Maus respondedores, incluindo pacientes com pouca melhora e refratários (aproximadamente 8%).

Os resultados analisados eram de estudos que compararam a efetividade dos ASG amissulprida e risperidona em pacientes com exacerbações de esquizofrenia crônica^{89, 90} e os autores utilizaram como critério de remissão os critérios de Andreasen⁶⁹. O grupo com pior resposta (n=44; 8%) tinha, em relação aos demais, sintomas mais graves no início do estudo, eram mais velhos e a maior taxa de abandono de tratamento. O grupo com melhor resposta (n= 80; 15%) apresentou uma redução de 89% na pontuação da BPRS do início à oitava semana, sendo que 96% alcançaram os critérios de remissão de Andreasen⁶⁹ ao final de 8 semanas e 98% alcançaram a remissão após 26 semanas de tratamento. Este grupo era mais jovem que os demais e tinha a menor taxa de abandono ao tratamento (6,3%). Além disso, este grupo de ótimos respondedores tinha predominância do gênero masculino (69%) e do subtipo paranoide.

A ideia de que os antipsicóticos tinham uma demora no início de ação sempre foi amplamente aceita, porém na última década passou a ser fortemente questionada^{18,19}. A demora do início de ação surgiu da hipótese da despolarização, que propõe que ocorre um bloqueio da despolarização dos neurônios dopaminérgicos após administração repetida de antipsicóticos, em cerca de três semanas⁹¹. Entretanto, início de ação não significa resposta clínica, e mesmo que o início de ação ocorra nas primeiras 48 horas, a

tradução desta ação farmacológica resultante da ocupação dos receptores em efeito clínico é certamente mais demorada¹⁸.

Atualmente, os algoritmos de tratamento propõem um tempo de quatro a seis semanas para avaliar o tratamento com um antipsicótico^{24, 61, 62}, enquanto há cada vez mais evidências de que não só o início de ação é dos antipsicóticos é rápido¹⁷⁻¹⁹, como também que a resposta em uma ou duas semanas é suficiente para prever se um paciente irá ou não responder ao tratamento¹⁴. Como os dados são derivados de estudos duplo-cegos randomizados, na maioria das vezes incluindo pacientes crônicos, é importante avaliar tais hipóteses em um contexto mais próximo da prática clínica.

4. MÉTODOS

4. Métodos

4.1. Equipe do Estudo

A equipe foi constituída de quatro médicos psiquiatras, dos quais dois faziam o atendimento e três aplicavam as escalas de avaliação. Cada psiquiatra podia ter as funções de avaliador e de atendimento clínico, porém nunca do mesmo paciente. Os avaliadores (*raters*) completavam as avaliações em uma ficha clínica independente, sem acesso às informações sobre o tratamento dos pacientes. Os avaliadores receberam treinamento para aplicação da PANSS antes do início do estudo, em março de 2009. A confiabilidade foi calculada a partir das avaliações de um paciente por meio de vídeo. O coeficiente de correlação intraclasse dos três psiquiatras avaliadores foi de 0,865. Os pacientes incluídos passaram por avaliação neuropsicológica, feita por duas psicólogas da equipe, a fim de coletar dados para projetos futuros.

4.2. Aspectos éticos e legais do estudo

Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo II). O estudo, bem como o termo de consentimento, foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 06/02/2009 (protocolo 0802/08). A condução do estudo foi feita de acordo com as recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989).

Este estudo está registrado no Clinicaltrials.gov, sob o código NCT01016145.

4.3. Delineamento do estudo

O estudo foi conduzido no ambulatório do Programa de Esquizofrenia (Projesq), situado no Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Seu delineamento baseou-se nos passos do algoritmo para tratamento da esquizofrenia do IPAP (*International Psychopharmacology Algorithm Project*)²⁴ (Anexo A).

Neste estudo, a intenção foi reproduzir as condições de atendimento habituais de pacientes com esquizofrenia e, para tal, uma equipe tratou dos pacientes de maneira rotineira, seguindo os propostos pelo algoritmo do IPAP. Neste sentido, o estudo teve características naturalísticas, tentando reproduzir de maneira a mais fidedigna a realidade da prática do tratamento da esquizofrenia, cabendo aos psiquiatras envolvidos tomarem as decisões tendo como base o julgamento clínico, porém seguindo os parâmetros do IPAP em termos de sequência de antipsicóticos, doses e tempo adequados dos tratamentos instituídos.

De acordo com o algoritmo do IPAP, o paciente com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo com quadro de exacerbação dos sintomas deve passar por um tratamento de quatro a seis semanas com antipsicótico em monoterapia. O IPAP estabelece preferência por antipsicóticos de segunda geração (ASG), porém caso estes não estejam disponíveis, pode-se utilizar antipsicóticos de primeira geração (APG). Caso o paciente não apresente resposta a este tratamento, deve-se tentar um segundo tratamento, de preferência com ASG. Se o paciente responder ao tratamento, este deverá ser mantido. Caso o paciente não responda a este segundo tratamento, o paciente é classificado como refratário e deve ser tratado com

clozapina. Pelo fato de não estar estabelecida a efetividade superior dos ASG sobre os APG, e pelo fato de frequentemente os ASG não estarem disponíveis em unidades de atendimento primário, decidimos seguir os passos do IPAP tanto com APG como ASG como tratamento inicial, sendo a alocação do tratamento aleatória.

4.3.1. Randomização

Os pacientes foram randomizados para receberem ASG ou APG, em blocos de quatro, a partir de uma lista gerada por um programa de randomização⁹². Foi gerada uma lista com 120 números, sendo que cada número tinha um código: APG ou ASG. Envelopes foram numerados, e dentro de cada envelope foi colocado um código, APG ou ASG, de acordo com a lista gerada pelo programa, e em seguida os envelopes foram lacrados. O pesquisador (MK) alocava o paciente incluído ao primeiro tratamento de acordo com o conteúdo do envelope. O primeiro paciente incluído recebeu o tratamento descrito no envelope número 1, o segundo paciente, o envelope número 2, e assim por diante. A lista com os códigos foi gerada por uma pessoa não envolvida no projeto de pesquisa, e arquivada em um computador independente, sem possibilidade de acesso pelo pesquisador. Uma vez feita a randomização para ASG ou APG, a escolha do antipsicótico dentro da classe ficava a critério do médico que acompanhou o paciente, dentre as opções terapêuticas disponíveis na instituição.

4.3.2. Medicamentos utilizados no estudo

Os antipsicóticos de primeira geração permitidos neste estudo foram:

1. haloperidol 5 a 10 mg/dia
2. clorpromazina 25 a 800 mg/dia
3. trifluoperazina 5 a 10 mg/dia

Os antipsicóticos de segunda geração permitidos neste estudo foram:

1. olanzapina 5 a 20 mg/dia
2. risperidona 1 a 8 mg/dia
3. quetiapina 25 a 800 mg/dia
4. ziprasidona 80 a 160 mg/dia
5. aripiprazol 15 a 30 mg/dia

4.4. Pacientes

4.4.1. Critérios de inclusão

1. Diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo de acordo com os critérios do DSM-IV
2. Início dos sintomas psicóticos há, no máximo, 10 anos
3. Idade inferior a 45 anos
4. CGI \geq 4
5. PANSS total \geq 60

4.4.2. Critérios de exclusão

1. Pacientes com diagnóstico de retardo mental, delirium, demência ou outros transtornos cognitivos
2. Pacientes com histórico bem documentado de falha de resposta a tratamento com antipsicóticos
3. Pacientes tratados atualmente ou previamente com clozapina, por causa de refratariedade ao tratamento com outros antipsicóticos
4. Pacientes atualmente estáveis com medicação antipsicótica depot, que utilizam este tipo de medicação por problemas de adesão ao tratamento
5. uso ativo de drogas de abuso

4.5. Avaliação dos pacientes

4.5.1. Avaliação da psicopatologia e acompanhamento do tratamento

Os pacientes incluídos foram avaliados por meio dos seguintes instrumentos: Escala de Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS)⁶⁶, Impressão Clínica Global (CGI – Clinical Global Impression) – Gravidade e Melhora⁹³ e Escala de Efeitos Extrapiramidais de Simpson-Angus⁹⁴. A escala de Simpson-Angus é composta de 10 itens com uma classificação de gravidade de zero (ausente) a 4 (grave). Cada item traz a instrução para avaliação do sintoma, bem como a especificação para avaliação da gravidade. O escore final é obtido pela soma dos itens, indicando a gravidade dos sintomas extrapiramidais.

Os relatos espontâneos de eventos adversos foram registrados com o auxílio da UKU (*Ugvalg for Kliniske Undersgelser*)⁹⁵. A UKU é uma escala detalhada para avaliação de efeitos colaterais medicamentosos compreendendo os seguintes quatro grupos de efeitos colaterais: psíquicos, neurológicos, autonômicos e outros.

A avaliação clínica foi feita de acordo com a rotina da instituição. Os pacientes passaram por exame físico breve, mensuração dos sinais vitais e circunferência abdominal e cálculo do índice de massa corpórea.

4.5.2. Procedimentos

Os procedimentos realizados, com exceção da coleta de sangue para análise farmacogenética, foram todos rotineiros e incluíram:

1. eletrocardiograma
2. ressonância magnética nuclear do cérebro

3. hemograma completo
4. exames gerais: sódio, potássio, creatinina, glicemia, colesterol total e frações, triglicérides e prolactina

Os pacientes foram avaliados em seis momentos após a triagem: início (avaliação basal) e após 2, 4, 6, 8 e 12 semanas, conforme ilustrado na Tabela 2. Na primeira semana após a randomização, os pacientes passavam por consulta para ajuste de dosagem, mas não era aplicada nenhuma escala de avaliação nesse momento.

4.5.3. Farmacogenética

Sangue para o DNA foi coletado em tubos plásticos EDTA e armazenados em refrigeração (4°C). Análise de genes candidatos programada: seis a 10 genes (por ex. COMT, CYP1A2 e genes relacionados). Os resultados da análise farmacogenética não serão apresentados nesta dissertação, pois esperaremos um maior número de pacientes para viabilizar a análise do ponto de vista econômico.

4.5.4. Avaliação neuropsicológica

As seguintes baterias de testes foram aplicadas por duas psicólogas: *Wisconsin Card Sorting Test*, *Iowa Gambling Test*, *Stroop Test*, *Tower tests*, *Trail Making tests* (A e B), testes de fluência verbal, *Wechsler's Memory Scale* (revisada), bem como a *Abbreviated Scale of Intelligence*. A coleta e avaliação de dados neuropsicológicos está a cargo do Serviço de Neuropsicologia do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP.

Tabela 2. Esquema de visitas e procedimentos do estudo

			Semana					
			1	2	4	6	8	12
Evento	Screening	Basal Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 28	Dia 42	Dia 56	Dia 84
Consentimento Informado	X							
História Clínica	X							
Exame físico ^A	X							
Randomização		X						
Circunferência Abdominal		X						X
IMC ^B		X			X			X
Sinais vitais	X	X	X	X	X	X	X	X
Medicamentos concomitantes	X	X	X	X	X	X	X	X
Reações adversas		X		X	X	X	X	X
Exames laboratoriais ^C		X			X			X
Genotipagem		X						
ECG	X							X
CGI	X	X		X	X	X	X	X
PANSS					X			X
Sintomas extrapiramidais		X		X	X	X	X	X
Testes neuropsicológicos		X						X
Ressonância magnética		X						

^AIncluindo exame neurológico simplificado

^BÍndice de massa corpórea

^CHemograma, glicemia, triglicérides, colesterol, AST, ALT, gama-GT, Creatinina. No *baseline*, coletar também amostra para análise farmacogenética.

4.6. Análise estatística e cálculo do tamanho da amostra

Para se obter um tamanho de efeito de 0,50, o tamanho calculado para a amostra é de 63/grupo. Em termos dos métodos estatísticos, os valores categóricos serão comparados por meio de cálculo do qui-quadrado e os valores contínuos terão suas médias e desvios padrão comparados, por meio de análise de variância, com os valores da visita inicial (*baseline*) como covariadas. Para as análises será utilizado o programa SPSS para Windows versão 12.0.

4.6.1. Cálculo do tamanho da amostra para a comparação de duas médias

A fórmula para o cálculo do tamanho da amostra é:

$$N \cong \frac{2 * (z_{1-\alpha/2} + z_{\beta})^2}{ES^2}$$

Onde z é o quantil α de uma distribuição normal padrão.

Alfa = nível de significância.

Beta = poder do teste.

ES = tamanho do efeito (*effect size*).

O número obtido acima é referente ao tamanho de cada um dos dois grupos.

Assim, no caso onde

Alfa = 0,05 $z_{1-\alpha} = z_{0,975} = 1,9600$

Beta = 0,80 $z_{\beta} = z_{0,80} = 0,8416$

$$ES = 0,5$$

$$N \cong \frac{2 \times (1,96 + 0,8416)^2}{0,5^2} = 62,79$$

Logo, N= 63 sujeitos por grupo.

5. RESULTADOS

5. Resultados

5.1. Pacientes

Durante o período de abril/2009 a março/2010 foram entrevistados 49 pacientes, dos quais 22 foram incluídos e 27 foram excluídos. A Figura 1 ilustra o ritmo de inclusão dos pacientes.

Os motivos para exclusão de pacientes foram: ausência de diagnóstico de esquizofrenia (N=8), pacientes estáveis, com PANSS <60 (N= 8), portadores de esquizofrenia refratária, em uso de clozapina (N= 3) e desistências e falta de possibilidade de comparecer às consultas (N= 8). Vinte e dois pacientes foram distribuídos aleatoriamente para os grupos de tratamento com APG (N= 10) e ASG (N= 12). Uma paciente do grupo APG, entretanto, desistiu logo após a randomização, não chegando a completar a avaliação inicial. Portanto, os resultados apresentados a seguir referem-se aos dados de 21 pacientes incluídos. Na Figura 2 podemos observar o diagrama CONSORT do estudo.

Figura 1. Inclusão de pacientes de abril/2009 a março/2010

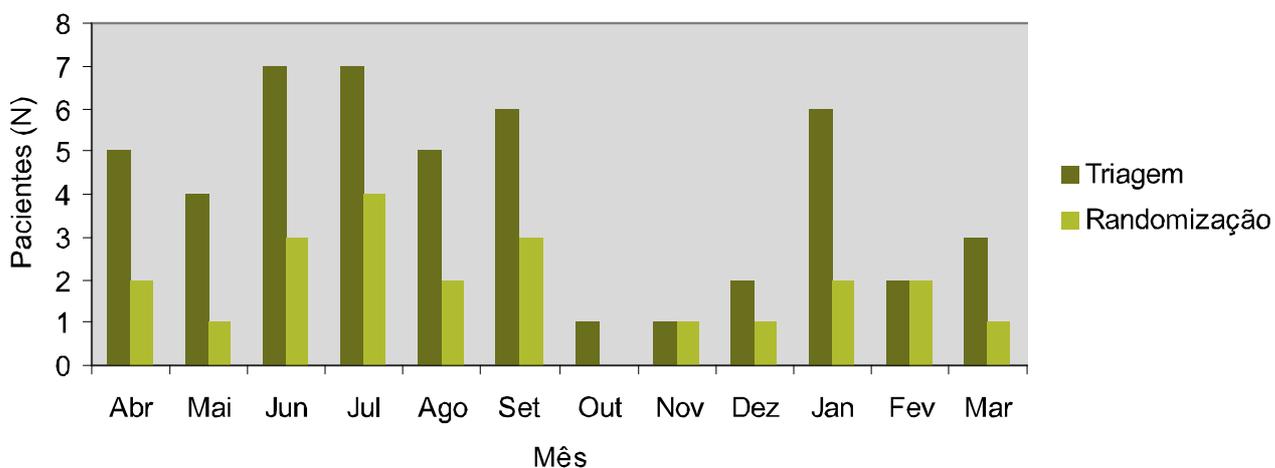
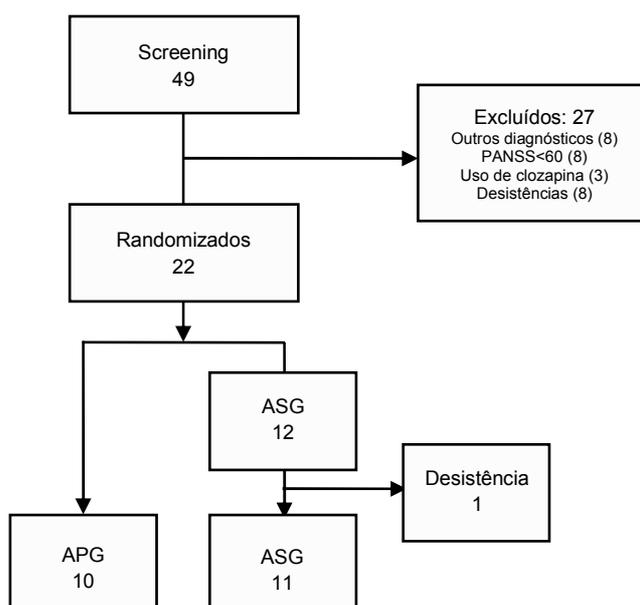


Figura 2. Diagrama CONSORT



5.1.1. Características demográficas

Os pacientes incluídos tinham esquizofrenia de início recente, tendo sido diagnosticados, em sua maioria, há menos de 2 anos da inclusão no estudo. A idade

média (anos \pm DP) no início do estudo era de $30,33 \pm 7,96$ (variação: 19 a 42 anos). A idade média na época do diagnóstico era de $28,81 \text{ anos} \pm 7,96$. A duração média da doença não tratada era de menos de 2 anos. A maioria dos pacientes recebeu diagnóstico de esquizofrenia paranoide. A Tabela 3 mostra as características dos pacientes no início do estudo. Resultados de testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (teste KS) mostraram uma distribuição normal das variáveis idade no momento da inclusão no estudo, idade de início dos sintomas, duração da doença e pontuação total da PANSS na avaliação basal.

Tabela 3. Características dos pacientes no início do estudo

Característica	
Mulheres (N)	10
Homens (N)	11
Idade, anos (média \pm DP)	30,33 (\pm 7,9)
Tempo desde o diagnóstico, anos (média \pm DP)	1,57 (\pm 1,92)
Duração da doença não tratada, anos (média \pm DP)	1,62 (\pm 2,60)
Esquizofrenia paranoide (N)	16
Esquizofrenia catatônica (N)	1
Esquizofrenia hebefrênica (N)	2
Transtorno esquizoafetivo (N)	2
PANSS total inicial (média \pm DP)	94,16 (\pm 21,98)
PANSS positiva inicial (média \pm DP)	23,37 (\pm 6,45)
PANSS negativa inicial (média \pm DP)	24,42 (\pm 7,96)
PANSS geral inicial (média \pm DP)	46,79 (\pm 11,08)

Os pacientes incluídos estavam todos em quadro de exacerbação da doença, como se pode notar pela alta pontuação na PANSS (Tabela 3). Todos os pacientes relatavam mais de seis meses desde o início dos sintomas, embora 15 tenham sido

recebido o diagnóstico de esquizofrenia pela primeira vez em nosso serviço. Destes 16 pacientes que foram diagnosticados pela primeira vez no estudo como portadores de esquizofrenia, duas estavam sendo tratadas como portadoras de transtorno bipolar, três tinham recebido diagnóstico prévio de depressão e dez não tinham recebido nenhum diagnóstico e estavam sendo tratados de maneira irregular em atendimentos de urgência. Cinco pacientes estavam em seu primeiro surto psicótico.

5.2. Resposta ao tratamento antipsicótico

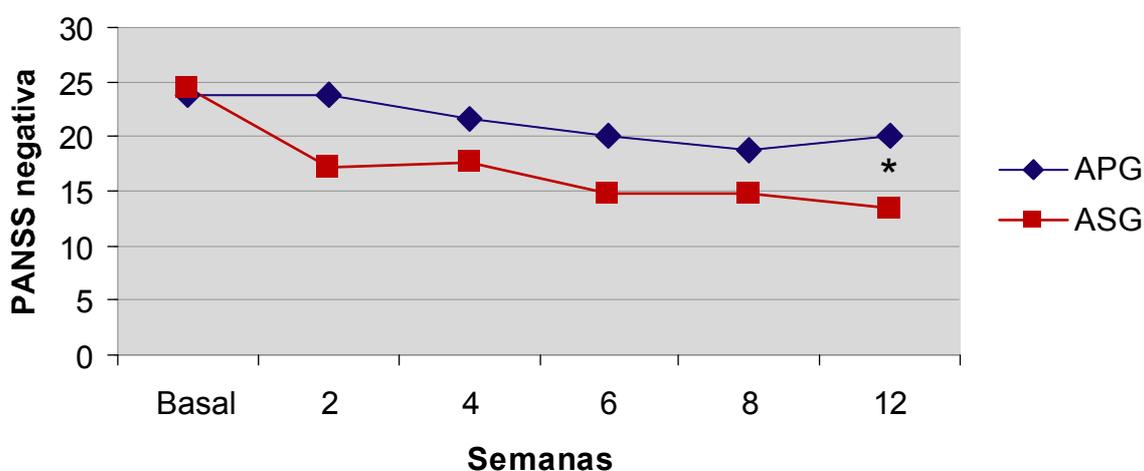
A resposta ao tratamento foi definida *a priori* como sendo a redução da pontuação da PANSS de pelo menos 30% em comparação com o início do estudo (basal). Um paciente com diagnóstico de esquizofrenia catatônica não pôde ser avaliado por meio da escala PANSS, tendo sido avaliado apenas pela CGI. Por ter apresentado apenas uma melhora mínima durante todo o estudo, foi considerado não respondedor. Entretanto, os dados deste paciente obviamente não puderam ser incluídos na análise de resposta e remissão de acordo com a PANSS.

5.2.1. APG versus ASG

Não houve diferenças na resposta ao tratamento entre os pacientes do grupo APG e ASG, tanto em relação às porcentagens de respondedores nas semanas 2, 4, 6, 8 e 12, como em relação à diminuição média da pontuação total da PANSS, de acordo com testes *t* para amostras independentes. Também em nenhuma das avaliações ao longo do estudo foram encontradas diferenças entre as médias da subescala positiva e geral da PANSS. Entretanto, o grupo inicialmente aleatorizado para o grupo ASG apresentou melhora numericamente superior na subescala negativa, em comparação ao

grupo aleatorizado para APG. Esta diferença foi estatisticamente significativa apenas na 12^a semana. A pontuação média na subescala negativa foi $20,13 \pm 6,90$ no grupo APG vs $13,50 \pm 5,13$ no grupo ASG ($p= 0,047$) (Figura 3).

Figura 3. Diminuição da pontuação na subescala negativa ao longo do tempo nos grupos APG e ASG



APG: antipsicótico de primeira geração; ASG: antipsicótico de segunda geração
 * $p=0,047$ (APG vs. ASG na semana 12)

Não houve diferenças nos grupos quanto ao número de necessidade de troca do medicamento de primeira linha (*switch*). Sete pacientes trocaram o medicamento no grupo APG e cinco no grupo ASG, de um total de 18 pacientes (9 em cada grupo). Dois pacientes abandonaram o estudo antes de completar quatro semanas, sendo ambos do grupo ASG.

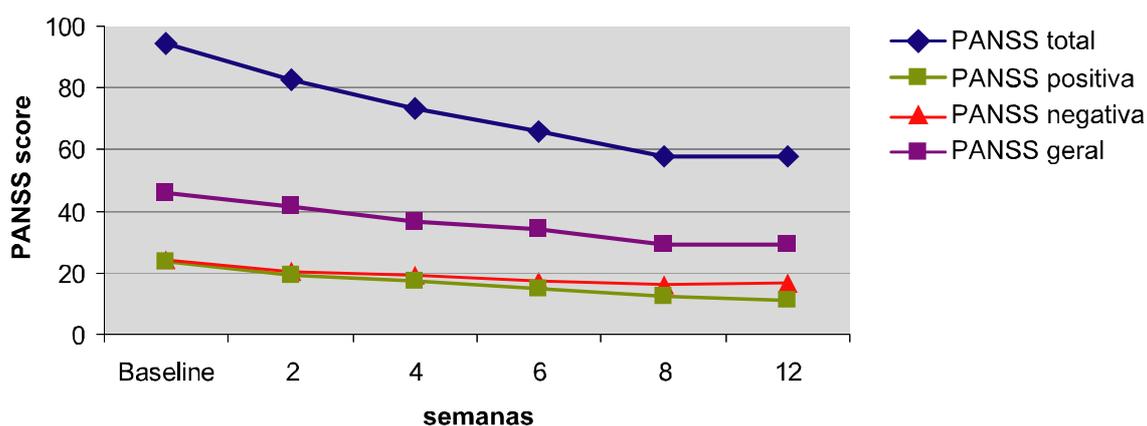
Pelo fato de não ter ocorrido diferenças quanto às respostas nas primeiras seis semanas de tratamento, tanto em termos de taxa de respondedores, taxa de remissão, como em termos de melhora média da PANSS ou da necessidade de troca de

medicamentos, será feita a análise da resposta ao tratamento e do tempo de resposta sem distinção dos grupos APG e ASG.

5.2.2. Resposta e remissão – análise da amostra como um todo

A diminuição média na pontuação total da PANSS foi de 35 pontos em 12 semanas (Figura 4). Como foi explicado anteriormente, não foi possível colher dados da PANSS de um paciente, que não estava fazendo contato verbal.

Figura 4. Diminuição média da PANSS ao longo de 12 semanas



n=17

Dos 20 pacientes analisados, três abandonaram o tratamento antes do final do estudo. Considerando apenas os 17 pacientes que completaram o tratamento, 41,2% (N= 7) responderam ao tratamento em quatro a seis semanas, e 76,5% (N= 13) responderam em oito a 12 semanas. Nove pacientes tiveram remissão pelos critérios de Andreasen⁶⁹. Destes nove pacientes que tiveram remissão dos sintomas, dois pacientes foram considerados não respondedores pelo critério de diminuição de pelo menos 30% da pontuação total da PANSS. Um paciente que teve redução de 50% na pontuação da

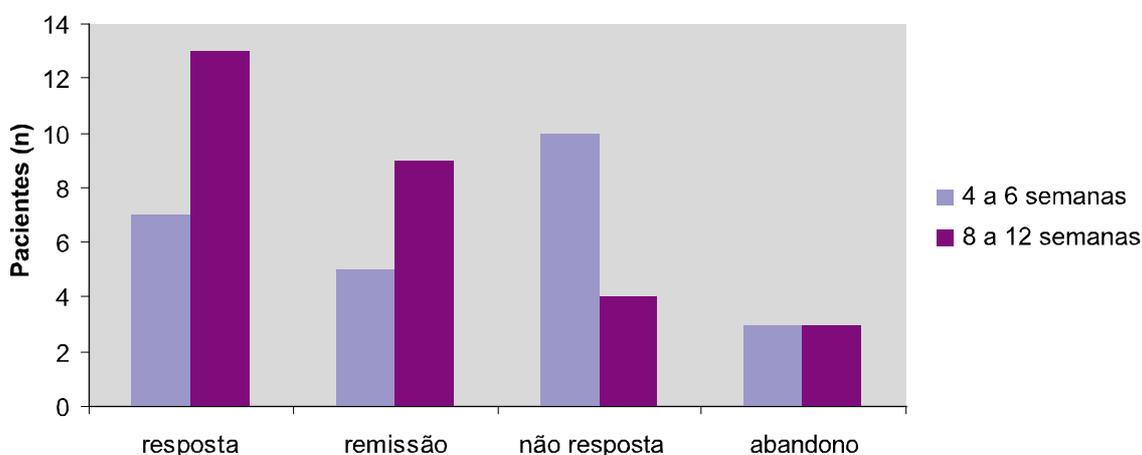
PANSS, entretanto, não atingiu os critérios de remissão de Andreasen, pois manteve pontuação 4 no item P1 (delírios). A Tabela 4 mostra a porcentagem de pacientes que responderam e remitiram ao tratamento antipsicótico. É importante ressaltar que a maior parte dos pacientes que não teve resposta em quatro a seis semanas tiveram mudança no antipsicótico utilizado, conforme preconiza o algoritmo do IPAP.

Tabela 4. Resposta ao tratamento antipsicótico

<i>Período</i>	<i>Resposta (N,%)</i>	<i>Remissão (N,%)</i>	<i>Ausência de Resposta</i>	<i>Abandono (N,%)</i>
4 a 6 semanas	7 (35%)	5 (25%)	10 (50%)	3 (15%)
8 a 12 semanas	13 (65%)	9 (45%)	4 (20%)	3 (15%)

A Figura 5 ilustra a porcentagem de respondedores conforme o período de tratamento, mostrando que a porcentagem a resposta aumenta ao longo do tempo.

Figura 5. Resposta ao tratamento antipsicótico



Consideramos respondedores na segunda semana de tratamento os pacientes que tiveram uma diminuição de pelo menos 20% na pontuação da PANSS²⁰.

Não houve correlação entre a porcentagem de respondedores na segunda semana de tratamento e a porcentagem de respondedores ao final do estudo. Para verificar essa correlação, foi executado o teste χ^2 entre número de respondedores na segunda semana e o número de respondedores em seis semanas e em 12 semanas. Como mais de 25% das células em ambos os casos apresentavam valores < 5 , utilizamos o teste exato de Fischer, que forneceu um valor de $p=0,31$ (resposta em 2 semanas vs. 4-6 semanas, bicaudal) e de $p=0,57$ (resposta em 2 semanas vs. 8-12 semanas, bicaudal). A ausência de melhora mínima de 20% na pontuação da PANSS não foi preditiva de ausência de resposta ou mesmo de pior resposta ao tratamento, em nossa amostra. Considerando apenas os pacientes que tinham os dados da PANSS disponíveis para análise ($N= 16$), podemos dizer que 50% teve melhora $\geq 20\%$ nas primeiras 2 semanas e 50% não apresentaram nem mesmo essa melhora mínima.

O risco relativo de não resposta em 12 semanas, entre os pacientes que não responderam nas primeiras duas semanas foi de 0,16.

Uma ANOVA de medidas repetidas foi executada e comparações pareadas entre a PANSS basal e melhora nas semanas de avaliação mostrou efeito do fator tempo, com $F(3,37)=9,65$; $p<0,001$. A diferença em relação à PANSS basal foi significativa a partir da quarta semana ($p=0,43$).

5.2.3. Doses dos antipsicóticos

A tabela 5 resume as doses médias finais dos antipsicóticos utilizados, bem como o número de tratamentos feitos com cada antipsicótico, incluindo uso como medicamento de primeira linha e de segunda linha (após falha de resposta ao primeiro antipsicótico utilizado).

Tabela 5. Doses dos antipsicóticos

	Número de tratamentos	Dose mínima (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	Dose média (mg/dia)	Desvio Padrão
haloperidol	7	5	10	6,42	1,96
clorpromazina	2	200	200	200	0
trifluoperazina	1	10	10	10	0
risperidona	3	2	4	2,66	1,15
olanzapina	12	5	20	14,79	5,48
quetiapina	1	600	600	600	0
aripiprazol	4	22,50	30	26,25	4,33
ziprasidona	3	160	160	160	0

5.3. Tempo de resposta ao tratamento antipsicótico

A diminuição da pontuação da PANSS foi progressiva ao longo das 12 semanas de tratamento. Foi observada uma melhora desde a segunda semana de tratamento. Em duas semanas de tratamento, a diminuição média da PANSS, em comparação com a pontuação basal, foi de 11,7 ($\pm 32,2$) pontos.

Foi realizada uma análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas, comparando as pontuações totais da PANSS no basal e nas semanas 2, 4, 6, 8 e 12. As hipóteses de normalidade, homogeneidade e esfericidade foram satisfeitas. A diminuição média da PANSS foi estatisticamente significativa a partir da 4ª semana de tratamento ($p= 0,043$), mantendo a significância em relação à pontuação basal nas demais semanas, basal vs. 6ª semana: $p= 0,013$; basal vs. 8ª semana: $p= 0,003$ e basal vs. 12ª semana: $p= 0,010$. Foi feito o ajuste das comparações múltiplas utilizando-se o teste de Bonferroni.

5.4. Mudança do antipsicótico (switch)

Dos 20 pacientes analisados, 12 mudaram de medicamentos, por ausência de resposta ao primeiro antipsicótico tentado no estudo. Destes 12 pacientes que não responderam ao primeiro antipsicótico, nove (75%) apresentaram resposta ao segundo antipsicótico. Foi feito o cálculo do χ^2 das variáveis "switch" e resposta em oito ou 12 semanas. Como 75% das células apresentaram valor menor que 5, utilizamos o cálculo da probabilidade exata de Fischer, que mostrou um valor de $p= 1,00$. Portanto, apesar de 75% dos pacientes que fizeram a troca do medicamento terem aparentemente se beneficiado desta estratégia, não há, diante destes resultados, evidenciar que a troca de um antipsicótico para outro tenha sido uma estratégia efetiva.

Foi feita uma análise apenas entre os que responderam na 12^a semana, para verificar se a melhora média da PANSS foi mais lenta entre os que trocaram, fato que poderia ter motivado a troca. Como os dados eram assimétricos, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparar as melhoras médias em relação ao basal nas semanas 2, 4, 6, 8 e 12. Entre os respondedores, não houve diferença na mudança média na pontuação da PANSS em relação ao basal em nenhum momento do estudo (Tabela 6). Apenas neste caso utilizamos estatística não-paramétrica, pois nos demais casos as variáveis satisfaziam o parâmetro de normalidade, de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Tabela 6. Diferenças nas mudanças médias na PANSS entre os pacientes que responderam na 12^a semana. Comparação entre grupo que fez switch e grupo que permaneceu com mesmo medicamento

	% melhora na 2 ^a semana	% melhora na 4 ^a semana	% melhora na 6 ^a semana	% melhora na 8 ^a semana	% melhora na 12 ^a semana
Mann-Whitney U	12,000	13,000	15,000	8,000	8,000
Wilcoxon W	48,000	41,000	51,000	53,000	53,000
Significância exata	0,570	0,927	0,933	0,148	0,148

Com exceção de um paciente que mudou de ASG para APG por intolerância ao ASG, todas as trocas foram para ASG, ou seja, todos os pacientes que iniciaram o tratamento com APG, quando tiveram que mudar o antipsicótico, mudaram para um ASG. Dois pacientes originalmente do grupo ASG abandonaram o tratamento antes de completar quatro semanas de tratamento.

Entre os 12 pacientes que mudaram de medicamento, a principal causa de troca foi falta de eficácia (n=9; 75%), sendo as demais trocas ocasionadas por problema de tolerabilidade (n= 3; 25%). Não houve diferença entre o grupo APG e ASG quanto ao motivo da troca do medicamento (p= 0,18).

5.5. Resposta – Impressão Clínica Global

Os pacientes foram classificados por meio das escalas de impressão clínica global, gravidade da doença (CGI-S) e melhora (CGI-I). Na avaliação inicial, 10 (47,6%) dos 21 pacientes apresentavam a pontuação 6 (gravemente doente) na escala

de Impressão Clínica Global –gravidade (CGI-S) (Tabela 7). Para ser incluído no estudo, o paciente deveria ter uma CGI-S de pelo menos 4 (moderadamente doente).

Tabela 7. Classificação inicial – CGI-gravidade

<i>CGI - Gravidade</i>	<i>N(%)</i>
4. Moderadamente doente	3 (14,3%)
5. Acentuadamente doente	7 (33,3%)
6. Gravemente doente	10 (47,5%)
7. Extremamente doente	1 (4,8%)
Total	21 (100%)

Podemos perceber que 85,6% dos pacientes apresentavam classificação "acentuadamente doente" ou mais grave.

Considerando os pacientes com classificação CGI-I ≥ 3 (minimamente melhor), vemos que 76,3% dos pacientes apresentaram pelo menos uma melhora mínima já na segunda semana de tratamento. Na Tabela 8, podemos observar a melhora pela CGI na segunda semana de tratamento. A soma dos pacientes com muita melhora ou melhora extrema, ou seja, os considerados respondedores de acordo com a CGI-I, representou 33,4% dos pacientes.

Tabela 8. CGI-melhora na segunda semana de tratamento

<i>CGI - melhora</i>	<i>N(%)</i>
1. Melhora extrema	1 (4,8%)
2. Grande melhora	6 (28,6%)
3. Minimamente melhor	9 (42,9%)
4. Sem alteração	3 (14,3%)
Dados não disponíveis (1 falta + 1 abandono)	2 (9,5%)
Total de pacientes avaliados	19

Houve melhora progressiva dos pacientes, tanto pela CGI-s como pela CGI-I. Na 12^a semana, todos os pacientes que completaram o estudo (N=18) haviam apresentado pelo menos melhora mínima (Tabela 9).

Tabela 9. CGI-melhora na 12^a semana de tratamento

<i>CGI - melhora</i>	<i>N(%)</i>
1. Melhora extrema	5 (23,8%)
2. Grande melhora	7 (33,3%)
3. Minimamente melhor	6 (28,6%)
Abandono	3 (14,3%)
Total	21

As Figuras 6 e 7 mostram as proporções de pacientes de acordo com as classificações CGI-S e CGI-I ao longo do estudo.

Figura 6. Classificação CGI-S ao longo do estudo

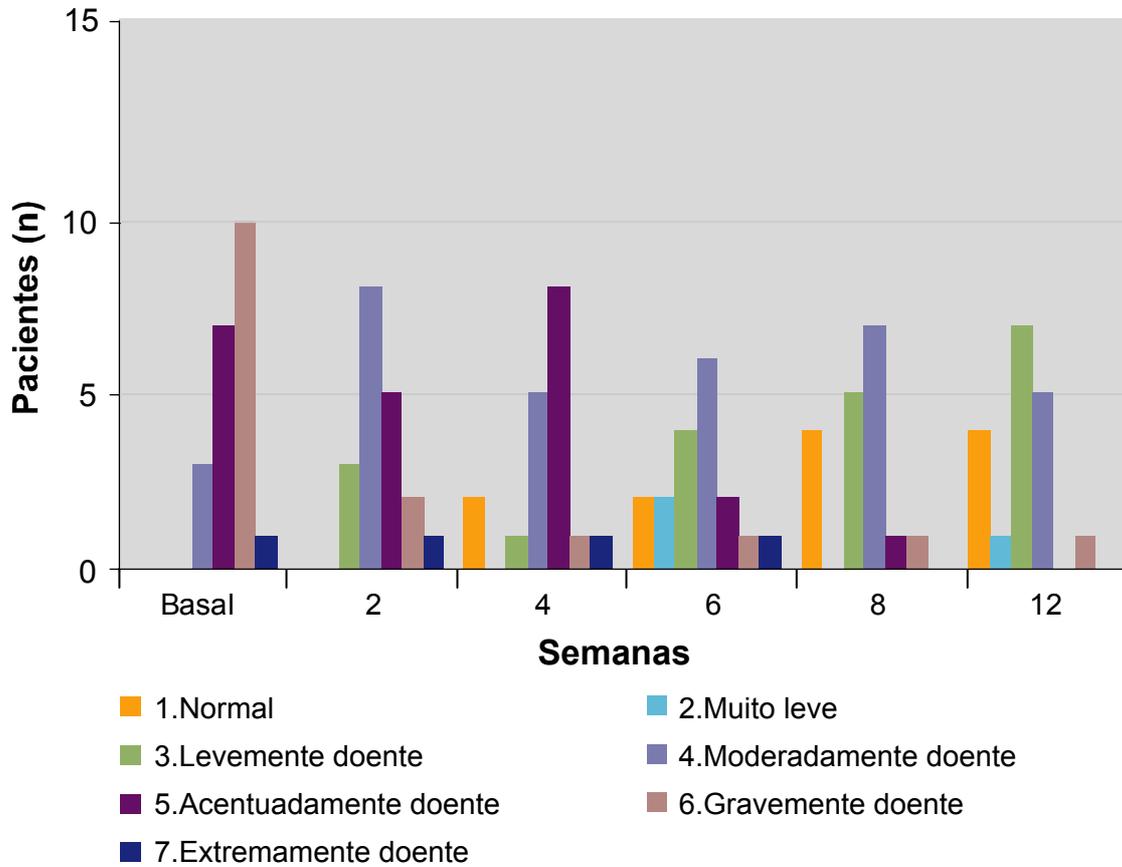
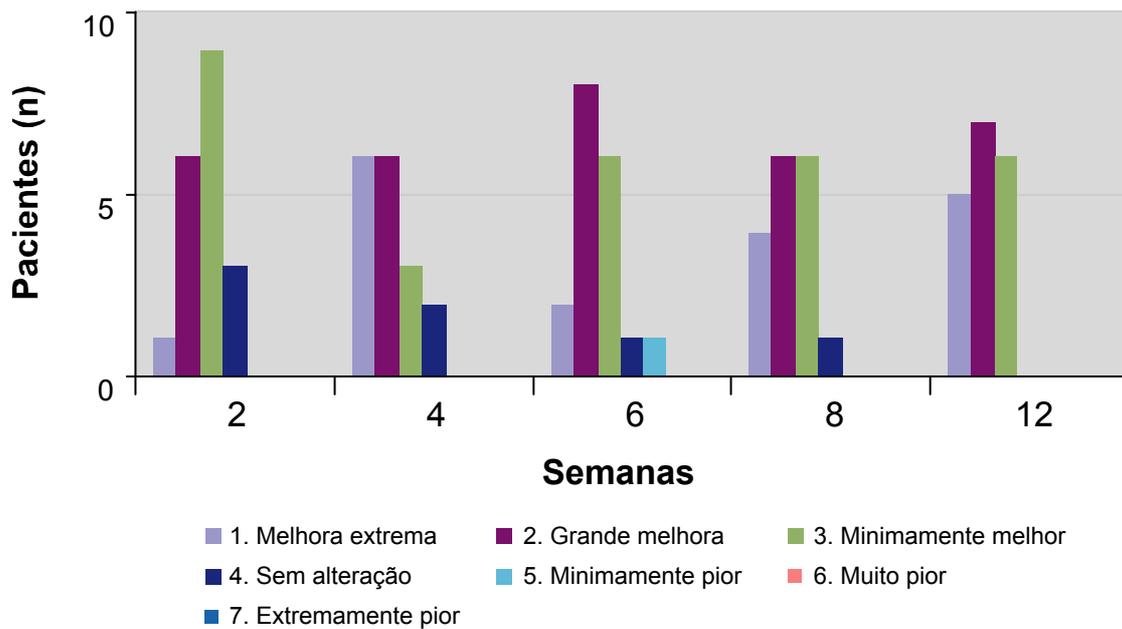


Figura 7. Classificação CGI-I ao longo do estudo



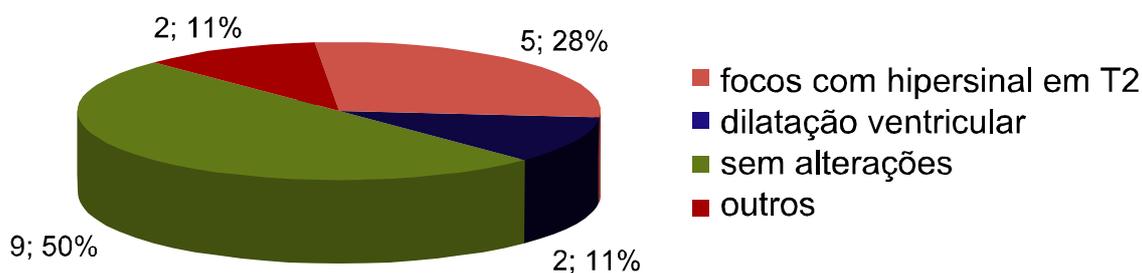
Foi feito o cálculo do χ^2 para verificar se houve correlação entre resposta pela PANSS e resposta pela CGI-melhora. Tanto na segunda como na 12^a semana de tratamento, o teste exato de Fischer foi o teste apropriado, visto que mais de 50% das células apresentaram valor <5. Na segunda semana de tratamento, o teste exato de Fischer forneceu $p=0,31$ (bicaudal) e na 12^a semana o valor de $p=0,053$, refletindo ausência de correlação entre resposta pela CGI e pela PANSS. Visto que a significância da correlação entre resposta pela PANSS e pela CGI foi marginal na 12^a semana, fizemos o cálculo do χ^2 considerando como resposta pela PANSS a diminuição de pelo menos 50% da pontuação em relação à pontuação basal, que mostrou também uma ausência de correlação pelo teste exato de Fischer ($p=0,24$). Fizemos esse cálculo considerando que uma CGI-I "melhora extrema" ou "grande melhora" corresponde, segundo análise de estudos randomizados, a uma diminuição de 50% da PANSS¹⁶.

Não houve correlação entre resposta pela CGI e remissão em 12 semanas (teste exato de Fischer, $p=0,62$).

5.6. Neuroimagem estrutural

Um dos objetivos deste estudo foi colher informações sobre neuroimagem estrutural para futuros projetos. Foram realizados exames de ressonância magnética de 18 pacientes. Metade desses pacientes apresentavam alguma alteração, sendo a mais frequente a presença de focos esparsos de hipersinal em T2 (Figura 8)

Figura 8. Alterações encontradas no exame de RMN cerebral



RMN: ressonância magnética nuclear. N=18

Não houve qualquer correlação entre resposta na 12^a semana de tratamento e presença de alterações estruturais na RMN cerebral, conforme demonstrado pelo cálculo do χ^2 , utilizado o teste exato de Fischer ($p= 1,00$). Também não houve diferença na diminuição média da PANSS entre os pacientes que apresentavam alteração na RMN em comparação com os pacientes com RMN normal, conforme demonstrado pelo teste t ($p= 0,66$; igualdade de variâncias assumida).

5.7. Farmacogenética

Por questões logísticas, era necessário ter um número maior de amostras para podermos fazer a análise do material. O material encontra-se armazenado no LIM 27 para futuros projetos.

5.8. Avaliação neuropsicológica

A análise dos dados neuropsicológicos não faz parte do escopo deste trabalho. As informações serão analisadas futuramente, em conjunto com os dados de farmacogenética.

5.9. Tolerabilidade e segurança

De modo geral, tanto os APG como os ASG foram bem tolerados. A coleta de eventos adversos foi baseada no relato espontâneo dos pacientes. Houve apenas um evento adverso sério, considerado não relacionado ao tratamento: um paciente estava com neoplasia gástrica, que não havia sido detectada na triagem, e por isso foi excluído do estudo logo após a segunda semana de tratamento.

Como já mencionado, 25% das mudanças de medicamento foram ocasionadas por problemas de tolerabilidade, sem diferença entre os grupos APG e ASG.

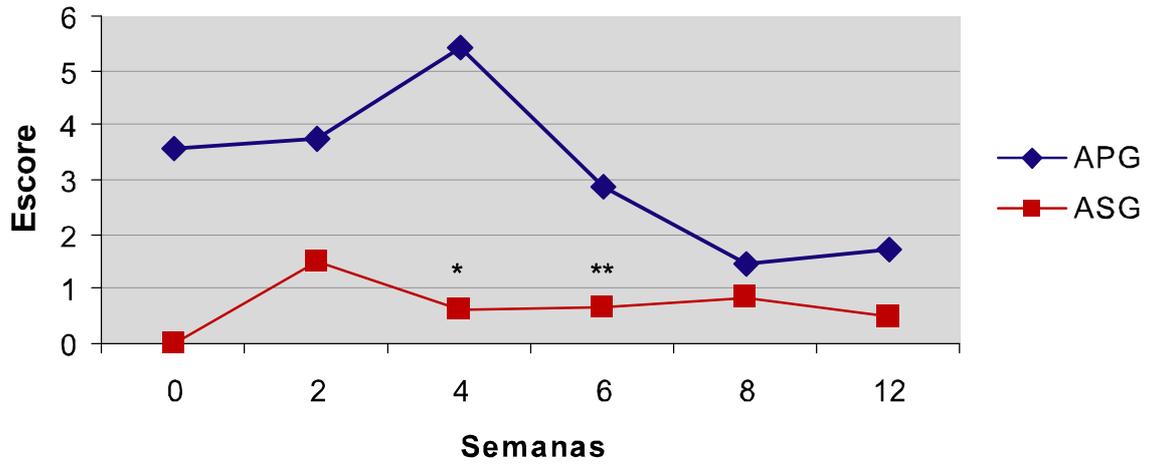
5.9.1. Efeitos extrapiramidais

Os pacientes do grupo APG tiveram uma incidência maior de efeitos adversos extrapiramidais, conforme avaliados pela escala Simpson-Angus.

O grupo APG, entretanto, tinha uma pontuação maior no basal ($3,57 \pm 4,20$) em comparação ao grupo ASG (pontuação média inicial: 0). Mesmo assim, nenhum grupo teve uma pontuação considerada alta.

Foram feitos testes t para comparar o grupo APG versus ASG. Mesmo não assumindo a igualdade de variâncias no basal (teste de Levene $<0,001$), a diferença na escala Simpson-Angus entre os grupos não foi significativamente diferente. A diferença foi significativa apenas na quarta semana ($p= 0,012$) e na sexta semana ($p= 0,043$) (Figura 9).

Figura 9. Pontuação média na escala Simpson-Angus.



*p= 0,012 ; **p= 0,043

6. DISCUSSÃO

6. Discussão

Neste estudo piloto, a hipótese inicial de que a ausência de resposta em 2 semanas correlacionava-se com pior resposta em 12 semanas, não foi confirmada. Tanto os pacientes que apresentaram melhora de pelo menos 20% na pontuação da PANSS na segunda semana, como os pacientes que não apresentaram essa melhora mínima, apresentaram a mesma taxa de resposta ao final de 12 semanas, sendo resposta aqui considerada como diminuição de pelo menos 30% da pontuação da PANSS. A diminuição média da PANSS durante as 12 semanas foi de 35 pontos (38,74%), resultado semelhante ao observado no estudo pragmático EUFEST²², que analisou a efetividade de antipsicóticos de primeira e segunda geração em pacientes em primeiro episódio de esquizofrenia. A escolha do critério de melhora mínima de 30% foi baseada no fato de que uma melhora mínima de 20% costuma ser utilizada nos estudos de fase III, apesar dessa melhora não corresponder nem mesmo a uma melhora mínima pela CGI¹³. Desta forma, preferimos utilizar um critério maior que 20%, visto que estudos abertos costumam ter uma maior taxa de resposta ao tratamento²².

A hipótese de que a resposta nas primeiras 2 semanas prediz a resposta em 12 semanas tem acumulado evidências e defensores nos últimos anos^{17, 96, 97}, bem como a ideia de que a refratariedade pode ser identificada já na primeira semana⁷². No presente estudo, a melhora nas primeiras duas semanas não teve correlação com a resposta em 12 semanas. Embora o tamanho pequeno da amostra exija muita cautela na interpretação dos resultados, este estudo tem diferenças importantes em relação aos estudos analisados por Levine e Leucht¹⁴ e por Kinon et al¹⁹: os dados analisados por esses autores provêm de estudos randomizados e duplo-cegos de eficácia, sendo que um deles teve placebo como grupo controle¹⁹. Além disso, esses estudos incluíram pacientes

crônicos e internados, enquanto o presente estudo incluiu apenas pacientes com esquizofrenia de início recente.

Pacientes com doença de início recente ou em primeiro surto podem responder melhor que pacientes crônicos, porque eles podem ser mais sensíveis aos medicamentos, por terem sido menos expostos aos mesmos, ou por serem um grupo heterogêneo²². Entretanto, essa possível melhor resposta não confirmou a hipótese da resposta em duas semanas.

A troca do medicamento em caso de não resposta, conforme recomendado pelo algoritmo IPAP²⁴, não se mostrou mais eficiente do que a manutenção do antipsicótico de primeira linha ao longo das 12 semanas. O fator tempo, ao contrário da troca (*switch*) foi determinante na resposta, visto que quando analisamos somente os pacientes que responderam em 12 semanas, a troca do antipsicótico na quarta ou sexta semana não influenciou no resultado. A melhora média da PANSS em relação ao basal não foi diferente entre os grupos em nenhum momento, nem mesmo na quarta semana, momento em que a troca do medicamento era permitida.

A melhora dos sintomas foi progressiva ao longo das 12 semanas, mesmo para pacientes que não apresentaram uma melhora mínima nas primeiras duas semanas. Os resultados sugerem que, melhor do que trocar o antipsicótico, é mais efetivo aguardar a ação do antipsicótico, seja ele típico ou atípico. De certa forma, isso sugere até mesmo a duração do tratamento sugerida pelo algoritmo IPAP, ou seja, quatro a seis semanas para verificar a resposta do antipsicótico pode estar sendo mais curta que o necessário. Neste estudo, uma melhora significativa da PANSS em relação ao valor basal foi observada a partir da quarta semana de tratamento, 65% dos pacientes que completaram o estudo demoraram pelo menos oito semanas para responderem ao tratamento, lembrando que 30% de melhora da PANSS é uma estimativa conservadora de

melhora¹³. Além disso, sabe-se que alguns antipsicóticos têm menor afinidade pelo receptor D2 e maior velocidade de dissociação, podem ter um início de resposta mais demorado e, pelo mesmo motivo, induzir uma recaída mais rápida em casos de retirada do medicamento⁹⁸.

É interessante observar que a resposta clínica ao antipsicótico é considerada uma função da ocupação dos receptores D₂, havendo necessidade de ocupação de pelo menos 65% dos receptores D₂, independente de se tratar de um antipsicótico de primeira ou segunda geração⁹⁹. Entretanto, sabemos que apenas a ocupação dos receptores não é suficiente, pois a mesma demora apenas algumas horas para ocorrer^{98, 99}, enquanto o efeito clínico demora semanas. Além disso, a clozapina e a quetiapina são efetivas com apenas 40% de ocupação dos receptores¹⁸. Além do limiar de ocupação dos receptores, a resposta ao antipsicótico depende da afinidade do antipsicótico aos receptores e da disponibilidade da droga ao receptor⁹⁸. Faltam estudos para avaliar a ocupação de receptores D₂ além da região estriatal e, por limitações técnicas, não há informações suficientes na literatura para a compreensão de como ocorrem as mudanças intracelulares ocasionadas pelo bloqueio dos receptores D₂. Considera-se que a ocupação de receptores D₂ seja preditiva da resposta clínica a curto prazo⁹⁹, mas uma ocupação estável desses receptores é necessária para uma resposta antipsicótica consistente e sustentada⁹⁸.

A ocupação dos receptores D₂/D₃ é apenas um dos possíveis aspectos envolvidos na resposta ao tratamento, sendo a diminuição da intensidade da vivência da psicose do indivíduo uma experiência complexa demais para ser explicada apenas pelo bloqueio desses receptores¹⁸.

Embora os antipsicóticos bloqueiem a expressão desordenada do sistema dopaminérgico, eles certamente não reverterem a causa do problema. Então, ao se

interromper o uso do antipsicótico, as percepções e crenças dos pacientes são reforçadas pela saliência, ocasionando a exacerbação da doença.

A hipótese da despolarização⁹¹ propõe que há uma demora de duas a três semanas para que o antipsicótico faça efeito. Esta hipótese sugere que o efeito da administração repetida de antipsicóticos tem como efeito final a inativação das descargas dos neurônios dopaminérgicos, inativação esta que demora três semanas para ocorrer. Nas últimas duas décadas, mais de 1050 artigos citaram a hipótese da despolarização, o que mostra o quão amplamente ela é aceita¹⁸.

Entretanto, apesar da demora do efeito terapêutico pleno dos antipsicóticos, a hipótese da demora do início de ação dos mesmos foi rejeitada por alguns autores^{17, 19, 100}, visto que início de ação é diferente de resposta terapêutica completa. Foi observado que é na primeira semana que ocorre a maior porcentagem de redução de sintomas, quase 14% na primeira semana em comparação com 4,7% na quarta semana¹⁷. Nosso estudo corroborou esses dados, e mostrou que nas primeiras duas semanas ocorre a maior parte da diminuição dos sintomas (12% de melhora), como se pode observar na Figura 4. Em nossa amostra, entretanto, a melhora significativa em termos de pontuação da PANSS só foi alcançada a partir da quarta semana. Isso mostra que a PANSS não é um instrumento adequado para avaliar o início do efeito dos antipsicóticos. De acordo com a teoria da saliência aberrante, proposta por Kapur¹⁰¹, os sintomas psicóticos têm origem numa disfunção do sistema dopaminérgico, por uma provável predisposição individual. Rejeitando a teoria do início tardio da ação dos antipsicóticos, a ação inicial consiste em diminuir a saliência dos estímulos que são anormalmente percebidos e interpretados, e fazer com que o paciente se desinteresse pelas suas vivências psicóticas¹⁸. Essa diminuição da saliência não pode ser captada pela PANSS.

Nossos dados mostraram, porém, que se o indivíduo não apresentar uma melhora clinicamente significativa nas primeiras duas semanas, mesmo assim ele pode apresentar uma resposta clínica ou mesmo remissão em 12 semanas, ou seja, não foi possível, neste estudo, detectar os pacientes refratários com base na resposta nas primeiras duas semanas, como foi sugerido por outros autores^{14, 72}.

O presente estudo tem claras limitações: os grupos definidos como antipsicóticos de primeira geração (APG) e de segunda geração (ASG) são na verdade conjuntos heterogêneos de medicamentos que talvez não possam ser combinados sob estas classificações. A amostra foi reduzida e sem poder estatístico para detectar fatores preditivos de resposta. Entretanto, apesar da amostra ser pequena, ela mostrou uma distribuição normal quanto às variáveis analisadas. Um dos motivos do tamanho reduzido da amostra foi a dificuldade de se recrutar pacientes com esquizofrenia de início recente em um centro terciário, que tende a receber pacientes mais graves e crônicos. O fato de se tratar de um estudo aberto que seguiu os passos de um algoritmo conferiu características pragmáticas, e trouxe a possibilidade de avaliar, em um atendimento ambulatorial de rotina, conceitos utilizados em pesquisas duplo-cegas, tais como resposta, remissão e tempo de resposta, conceitos esses que muitas vezes são implementados no tratamento rotineiro, por meio da adoção de algoritmos em saúde pública, sem a devida avaliação da viabilidade destes conceitos na prática diária. Por exemplo, para se prescrever um medicamento de alto custo no sistema público de saúde, é necessário um relatório incluindo a resposta do paciente aos medicamentos anteriores. Alguns protocolos pedem a avaliação da psicopatologia por meio de uma escala. Entretanto, pode não estar claro para muitos médicos quanto tempo se deve esperar para considerar um paciente refratário, ou quanto tempo se deve esperar para saber se o paciente respondeu ou não respondeu a um determinado tratamento.

Os dados do presente estudo mostraram que embora o início da ação ocorra nas primeiras duas semanas de tratamento, o fato de um paciente não responder nessas primeiras duas semanas não significa que não vai responder de maneira clinicamente significativa em 12 semanas. Além disso, mais do que a troca do medicamento, o tempo é mais determinante no resultado do tratamento. O período de avaliação deste estudo, de 12 semanas, pode ser considerado curto, mas mesmo assim contemplou o período de avaliação proposto pelo algoritmo IPAP, que por sua vez pode estar sendo curto para avaliar a resposta ao tratamento antipsicótico.

7. CONCLUSÕES

7. Conclusões

A ausência de resposta nas primeiras duas semanas não prediz ausência de resposta em 12 semanas.

Não houve diferença entre os grupos APG e ASG quanto ao tempo ou taxa de resposta.

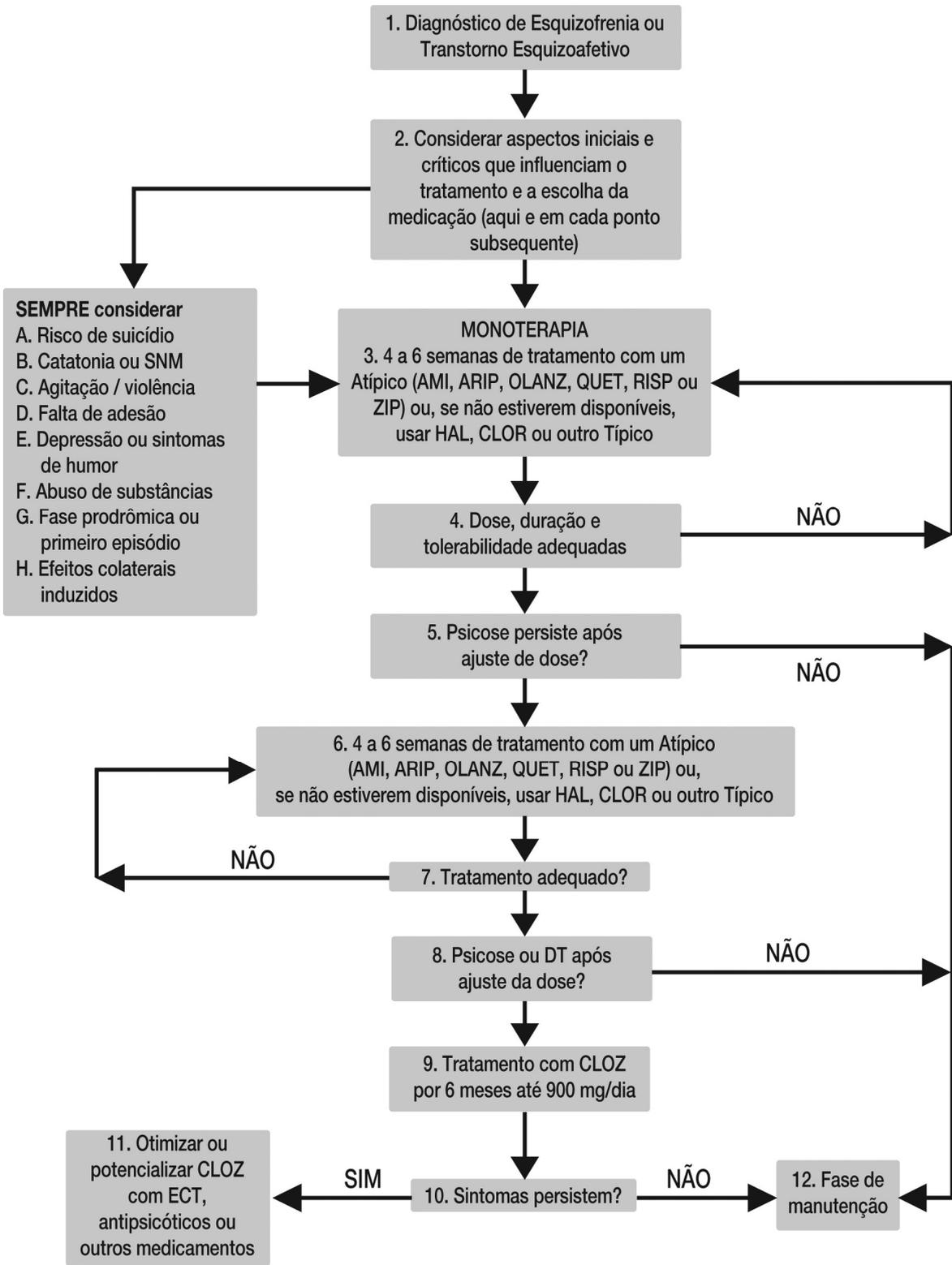
O tempo para avaliar a resposta clínica significativa de um medicamento antipsicótico é de pelo menos quatro semanas.

Aguardar o efeito do medicamento parece ser mais importante que trocar de medicamento nas primeiras quatro semanas.

O início da ação de um antipsicótico não é sinônimo de resposta clínica.

8. ANEXOS

ANEXO A – ALGORITMO IPAP



Para ser usado somente por profissionais de saúde e não por pacientes

ANEXO B – ESCALA PANSS

PANSS (Escala para Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa)

1= ausente, 2= mínimo, 3= leve, 4= moderado, 5= ,moderadamente grave, 6= grave, 7= extremo

Escala Positiva								
P1	Delírios	1	2	3	4	5	6	7
P2	Desorganização conceitual	1	2	3	4	5	6	7
P3	Comportamento alucinatório	1	2	3	4	5	6	7
P4	Excitação	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosidade	1	2	3	4	5	6	7
P6	Desconfiança/Perseguição	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostilidade	1	2	3	4	5	6	7
Subtotal								
Escala Negativa								
N1	Embotamento afetivo	1	2	3	4	5	6	7
N2	Retraimento emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3	Contato pobre	1	2	3	4	5	6	7
N4	Retraimento social passivo/apático	1	2	3	4	5	6	7
N5	Dificuldade no pensamento abstrato	1	2	3	4	5	6	7
N6	Falta de espontaneidade na fluência da conversa	1	2	3	4	5	6	7
N7	Pensamento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Subtotal								
Escala de Psicopatologia Geral								
G1	Preocupação somática	1	2	3	4	5	6	7
G2	Ansiedade	1	2	3	4	5	6	7
G3	Sentimentos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
G4	Tensão	1	2	3	4	5	6	7
G5	Maneirismo e postura	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depressão	1	2	3	4	5	6	7
G7	Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7
G8	Falta de cooperação	1	2	3	4	5	6	7
G9	Conteúdo incomum do pensamento	1	2	3	4	5	6	7
G10	Desorientação	1	2	3	4	5	6	7
G11	Atenção pobre	1	2	3	4	5	6	7
G12	Falta de julgamento e insight	1	2	3	4	5	6	7
G13	Ambivalência volitiva	1	2	3	4	5	6	7
G14	Pobreza no controle dos impulsos	1	2	3	4	5	6	7
G15	Preocupação	1	2	3	4	5	6	7
G16	Esquiva social ativa	1	2	3	4	5	6	7
Subtotal								
ESCORE TOTAL DA PANSS (soma dos 3 subtotais)								

9. REFERÊNCIAS

9. Referências

1. Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;28(2-3):111-25.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
3. McGrath JA, Nestadt G, Liang KY, Lasseter VK, Wolyniec PS, Fallin MD, et al. Five latent factors underlying schizophrenia: analysis and relationship to illnesses in relatives. *Schizophr Bull* 2004;30(4):855-73.
4. Palha AP, Esteves MF. The origin of dementia praecox. *Schizophr Res* 1997;28(2-3):99-103.
5. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363(9426):2063-72.
6. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RS. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179-86.
7. Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(9):735-46.
8. Cannon M, Murray RM. Neonatal origins of schizophrenia. *Arch Dis Child* 1998;78(1):1-3.
9. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for a common ground. *Schizophr Res* 1995;16:87-110.

10. Lieberman JA. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:9-12.
11. Hegarty J, Baldessarini R, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry* 1994;151:1409-16.
12. Pacheco e Silva AC, Carvalho HM, Fortes R. O emprego da clorpromazina em doses maciças (síndrome de impregnação), vol. 198: Publicações Médicas 1957.
13. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005;79(2-3):231-8.
14. Levine SZ, Leucht S. Elaboration on the Early-Onset Hypothesis of Antipsychotic Drug Action: Treatment Response Trajectories. *Biol Psychiatry* 2010;68(1):86-92.
15. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-96.
16. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(10):2318-25.
17. Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(12):1228-35.
18. Kapur S, Agid O, Mizrahi R, Li M. How antipsychotics work-from receptors to reality. *NeuroRx* 2006;3(1):10-21.

19. Kinon BJ, Chen L, Stauffer VL, Sniadecki J, Ascher-Svanum H, Kollack-Walker S, et al. Early onset of antipsychotic action in schizophrenia: evaluating the possibility of shorter acute efficacy trials. *J Clin Psychopharmacol*;30(3):286-9.
20. Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68(3):352-60.
21. Jones P, Barnes T, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst K, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Archives of General Psychiatry* 2006;63(10):1079-87.
22. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371(9618):1085-97.
23. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
24. IPAP. Schizophrenia Algorithm 2007. Disponível em <http://www.ipap.org/algorithms.php> Acessado em março/2009
25. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 2004;55(10):1013-22.
26. Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. Typical antipsychotic drugs -- D(2) receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56(1-2):31-6.

27. Idanpaan-Heikkila J, Alhava E, Olkinuora M, Palva IP. Agranulocytosis during treatment with chlozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11(3):193-8.
28. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35(1):51-68.
29. Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R, et al. [Brazilian Consensus on second-generation antipsychotics and metabolic disorders]. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30(1):77-85.
30. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25(2):201-22.
31. Leucht S, Barnes TR, 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;160(7):1209-22.
32. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158:518-26.
33. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(3):511-33.
34. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):553-64.

35. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49(6):487-99.
36. Hudson TJ, Sullivan G, Feng W, Owen RR, Thrush CR. Economic evaluations of novel antipsychotic medications: a literature review. *Schizophr Res* 2003;60(2-3):199-218.
37. Mauskopf J, Muroff M, Gibson PJ, Grainger DL. Estimating the costs and benefits of new drug therapies: atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28(4):619-35.
38. Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;35 Suppl:S101-9.
39. Hamann J, Leucht S, Kissling W. Are the second-generation antipsychotics cost-effective? A critical review on the background of different health systems. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(1):18-26.
40. Oh PI, Iskedjian M, Addis A, Lanctot K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8(4):199-206.
41. Agid O, Kapur S, Remington G. Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opinion Emerging Drugs* 2008;13(3):479-95.
42. Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1977;135(2):165-73.
43. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 1975;188(4194):1217-9.
44. Davis J, Schaffer C, Killian G, Kinard C, Chan C. Important issues in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1980;6(70-87).

45. Kane J. What makes an antipsychotic "atypical"? *CNS Drugs* 1997;7:347-48.
46. Elkis H, Meltzer HY. Therapy-Resistant Schizophrenia, vol. 26. Basel: Karger, 2010.
47. Gerlach J, Peacock L. New antipsychotics: the present status. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:39-48.
48. Hippius H. The history of clozapine. *Psychopharmacology* 1989;99:S3-S5.
49. Remington G. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacology Bulletin* 2000;148:3-15.
50. Waddington J, O'Callaghan E. What makes an antipsychotic "atypical"? *CNS Drugs* 1996;7:341-46.
51. Grunder G, Hippius H, Carlsson A. The "atypicality" of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nature Reviews* 2009;8:197-202.
52. Holland D, Watanabe M, Sharma R. Atypical antipsychotics. *Psychiatr Med* 1991;9:5-24.
53. Meltzer H. The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology Bulletin* 1989;25(3):390-2.
54. Meltzer H, Li Z, Kaneda Y. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(7):1159-72.
55. 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;373(9657):31-41.
56. Wanger P, Martin L. Algorithms for optimizing drug therapy. *BMC Med Inform Decis Mak* 2004;4:10.

57. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord* 2009;11(6):559-95.

58. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11(3):225-55.

59. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009;117 Suppl 1:S26-43.

60. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ, Allgulander C, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9(4):248-312.

61. Miller A, Hall C, Buchanan R, Buckley P, Chiles J, Conley R, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(4):500-8.

62. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(1):5-40.

63. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
64. NICE. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care Clinical Guideline, vol. 82 London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
65. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.
66. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(2):261-76.
67. Overall J, Gorham D. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
68. Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer V, Kinon BJ, Kollack-Walker S, Ruberg S. Optimal thresholds of early response to atypical antipsychotics: application of signal detection methods. *Schizophr Res* 2009;113(1):34-40.
69. Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-49.
70. McEvoy JP, Schooler NR, Wilson WH. Predictors of therapeutic response to haloperidol in acute schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(2):97-101.
71. Smith RC, Baumgartner R, Misra CH, Mauldin M, Shvartsburd A, Ho BT, et al. Haloperidol. Plasma levels and prolactin response as predictors of clinical improvement in schizophrenia: chemical v radioreceptor plasma level assays. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(11):1044-9.

72. Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):2063-5.
73. 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;162(10):1785-804.
74. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(4):361-70.
75. 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.
76. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007;12(8):707-47.
77. Reynolds GP. The impact of pharmacogenetics on the development and use of antipsychotic drugs. *Drug Discov Today* 2007;12(21-22):953-9.
78. Murray M. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. *J Pharm Pharmacol* 2006;58(7):871-85.
79. Friedman L, Knutson L, Shurell M, Meltzer HY. Prefrontal sulcal prominence is inversely related to response to clozapine in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991;29(9):865-77.
80. Honer WG, Smith GN, Lapointe JS, MacEwan GW, Kopala LC, S. A. Regional cortical anatomy and clozapine response in refractory schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995;13:85-7.

81. Konicki PE, Kwon KY, Steele V, White J, Fuller M, Jurjus GJ, et al. Prefrontal cortical sulcal widening associated with poor treatment response to clozapine. *Schizophr Res* 2001;48(2-3):173-6.
82. Bilder RM, Wu H, Chakos MH, Bogerts B, Pollack S, Aronowitz J, et al. Cerebral morphometry and clozapine treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl B:53-6.
83. Lauriello J, Mathalon DH, Rosenbloom M, Sullivan EV, Faustman WO, Ringo DL, et al. Association between regional brain volumes and clozapine response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;43(12):879-86.
84. Arango C, Breier A, McMahon R, Carpenter WT, Jr., Buchanan RW. The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *Am J Psychiatry* 2003;160(8):1421-7.
85. Rodriguez VM, Andree RM, Castejon MJ, Zamora ML, Alvaro PC, Delgado JL, et al. Fronto-striato-thalamic perfusion and clozapine response in treatment-refractory schizophrenic patients. A 99mTc-HMPAO study. *Psychiatry Res* 1997;76(1):51-61.
86. Potkin SG, Basile VS, Jin Y, Masellis M, Badri F, Keator D, et al. D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Mol Psychiatry* 2003;8(1):109-13.
87. McMahon RP, Kelly DL, Boggs DL, Li L, Hu Q, Davis JM, et al. Feasibility of reducing the duration of placebo-controlled trials in schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2008;34(2):292-301.
88. Welge JA, Keck PE, Jr. Moderators of placebo response to antipsychotic treatment in patients with schizophrenia: a meta-regression. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;166(1):1-10.

89. Peuskens J, Bech P, Moller HJ, Bale R, Fleurot O, Rein W. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride study group. *Psychiatry Res* 1999;88(2):107-17.

90. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(6):1071-81.

91. Grace AA. The depolarization block hypothesis of neuroleptic action: implications for the etiology and treatment of schizophrenia. *J Neural Transm Suppl* 1992;36:91-131.

92. Dallal GE. Randomization, 2008. Disponível em www.randomization.com .
Acessado em março/2009

93. Guy W. Clinical Global Impression ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (revised) Rockville: National Institutes of Mental Health, 1976:217-21.

94. Simpson GM, Angus JWS. A Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica (Suppl.)* 1970(212):11-19.

95. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.

96. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Zhou W, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*;35(2):581-90.

97. Leucht S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane JM. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry* 2005;57(12):1543-9.
98. Pani L, Pira L, Marchese G. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy. *Eur Psychiatry* 2007;22(5):267-75.
99. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(4):514-20.
100. Agid O, Seeman P, Kapur S. The "delayed onset" of antipsychotic action--an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(2):93-100.
101. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(1):13-23.