

ANA BEATRIZ DE OLIVEIRA ASSIS
JAYSE GIMENEZ PEREIRA BRANDÃO
PEDRO OTÁVIO PIVA ESPÓSITO
OSMAR TESSARI JUNIOR
BRUNO BERLUCCI ORTIZ

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AO TRATAMENTO EM PRIMEIRO EPISÓDIO PSICÓTICO

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA IN FIRST-EPIISODE PSYCHOSIS

Resumo

Objetivo: Ainda não está claro quais são os fatores de risco para a esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT) em primeiro episódio psicótico (PEP). O objetivo deste trabalho é investigar indicadores de risco para ERT em PEP.

Métodos: Foram selecionados 53 pacientes em primeiro episódio psicótico, com diagnóstico de esquizofrenia, que deram entrada à enfermaria de psiquiatria do Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo entre 2011 e 2015. Ao ser admitido na enfermaria, o paciente era avaliado com a Escala de Sintomas para as Síndromes Positiva e Negativa (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) e recebia tratamento inicial por 4 semanas. Caso sua resposta fosse inferior a 40% de redução na PANSS, o antipsicótico era trocado, e as escalas eram aplicadas novamente após mais 4 semanas. Após a falha com dois antipsicóticos, em doses plenas, por 4 semanas cada, a clozapina era introduzida, e o paciente era considerado ERT. Uma regressão logística foi aplicada onde sexo, idade de início, tempo de doença não tratada, uso de substâncias, avaliação global do funcionamento inicial e PANSS inicial total foram inseridos como variáveis independentes, e ERT foi inserida como variável dependente.

Resultados: Tempo de doença não tratada apresentou significância de $p = 0,038$ e $\text{Exp (B)} = 4,29$, enquanto que PANSS total apresentou $p = 0,012$ e $\text{Exp (B)} = 1,06$.

Conclusão: Identificar os fatores associados à resistência precoce ao tratamento poderia permitir aos clínicos evitar o atraso na introdução da clozapina e prevenir um pior prognóstico para esses pacientes.

Palavras-chave: Primeiro episódio psicótico, esquizofrenia resistente ao tratamento, fatores de risco.

Abstract

Objective: The risk factors for treatment-resistant schizophrenia (TRS) in first-episode psychosis (FEP) remain unclear. The aim of this study was to investigate risk indicators for TRS in FEP.

Methods: A total of 53 patients with FEP and a diagnosis of schizophrenia were selected among individuals seen at the psychiatric ward of Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo between 2011 and 2015. Upon admission, subjects were evaluated with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and received initial treatment for 4 weeks. Patients showing $< 40\%$ reduction on PANSS in response to antipsychotic treatment had the drug changed, and the scales were applied again after 4 weeks. After failure with two antipsychotics, at full doses, for 4 weeks each, clozapine was introduced, and the patient was considered to have TRS. Logistic regression was performed including gender, age at onset, duration of untreated psychosis, substance use, global assessment of functioning at baseline and total PANSS at baseline as independent variables, and TRS as the dependent variable.

Results: Duration of untreated psychosis presented significance at $p = 0.038$ and $\text{Exp (B)} = 4.29$; for total PANSS, results were $p = 0.012$ and $\text{Exp (B)} = 1.06$.

Conclusion: Identifying factors associated with early resistance to treatment could allow clinicians to avoid delays in the introduction of clozapine and prevent worse prognosis for these patients.

Keywords: First-episode psychosis, treatment-resistant schizophrenia, risk factors.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT) acomete cerca de 30% dos pacientes, estimando-se cerca de seis milhões de pessoas em todo o mundo¹. O tratamento padrão-ouro para a ERT é a clozapina, porém esta pode gerar muitos efeitos adversos, como síndrome metabólica, redução do limiar convulsígeno, sedação, constipação, sialorreia e agranulocitose². Por conta desses efeitos adversos, a Organização Mundial de Saúde autoriza a clozapina apenas como um agente de terceira linha, isto é, após a falha com dois outros antipsicóticos³. No entanto, essas restrições estão relacionadas com subutilização da clozapina, tanto no Brasil quanto em muitos outros países^{4,5}.

Pacientes de primeiro episódio psicótico (PEP) apresentam sintomas mais brandos, os quais começam a evidenciar-se no que se chama pródrômico. Pacientes em PEP têm maiores chances de remissão, bom funcionamento nos primeiros tratamentos e necessitam menores doses de medicação. Isso faz com que o período crítico de PEP torne-se de fato um alvo de intervenção e possivelmente de prevenção, amenização ou atraso do quadro psicótico completo⁶. Estudos mostram que a demora na procura do tratamento tem uma influência fundamental no prognóstico do paciente⁷. Além disso, o primeiro episódio continua sendo o período crítico para obter remissão e boa resposta ao tratamento⁸.

Poucos estudos foram conduzidos para resistência ao tratamento em primeiro episódio de esquizofrenia. No estudo conduzido por Agid et al.⁹, 244 pacientes em PEP foram acompanhados de forma naturalística, dos quais 20,5% dos pacientes tinham ERT. Já no recente estudo de Lally et al.¹⁰, 33,7% de todos os pacientes apresentaram resistência ao tratamento ao longo dos 5 anos de acompanhamento; no entanto, 70% desses pacientes (23,0% da população total) já apresentavam resistência ao tratamento logo no início do quadro.

Além disso, alguns ainda abrem o quadro com prognóstico sombrio. Segundo Holthausen et al.¹¹, estima-se que a prevalência da síndrome deficitária é de cerca de 15% entre pacientes esquizofrênicos em PEP, ao passo que atinge entre 25 a 30% em populações com esquizofrenia crônica.

Ainda não está claro quais são os fatores de risco para ERT em PEP. Duração de doença não tratada e início precoce de esquizofrenia parecem ser os achados mais consistentes na literatura¹². O objetivo deste trabalho é investigar indicadores de risco para ERT em PEP.

MÉTODOS

Foram selecionados 53 pacientes em primeiro episódio psicótico que deram entrada à enfermaria de psiquiatria do Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo (Mogi das Cruzes, São Paulo) entre 2011 e 2015. Os critérios de inclusão foram: 1) diagnóstico de esquizofrenia segundo a 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)¹³; 2) idade entre 14-60 anos; 3) ausência de doença cerebral orgânica evidenciada por tomografia computadorizada; 4) ausência de deficiência intelectual antes do primeiro episódio. Todos os pacientes e responsáveis assinaram o termo de consentimento esclarecido, e este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (2013/01).

Para fins diagnósticos, foi aplicada a Entrevista Estruturada para os Transtornos do Eixo I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – SCID-I)¹⁴. Para psicopatologia, foram aplicadas a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)¹⁵, Escala de Impressão Clínica Global (Clinical Global Impression – CGI)¹⁶ e Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF)¹⁷. As escalas de sintomas foram aplicadas no momento da internação na enfermaria, a cada 4 semanas de tratamento com antipsicótico e no momento da alta. Dados sociodemográficos foram obtidos com os familiares.

Resistência ao tratamento foi considerada se o paciente apresentasse falha com dois antipsicóticos, em doses plenas, por 4 semanas cada. Nesse caso, a clozapina era introduzida, e o paciente era considerado ERT. A falha de um antipsicótico foi determinada quando houve redução menor do que 40% da PANSS após 4 semanas de tratamento, de acordo com o seguinte fluxo: ao ser admitido na enfermaria, o paciente era avaliado com uma PANSS inicial e recebia tratamento com um antipsicótico escolhido pela equipe (haloperidol, risperidona ou olanzapina). Esse antipsicótico era mantido por 4

**ANA BEATRIZ DE OLIVEIRA ASSIS
JAYSE GIMENEZ PEREIRA BRANDÃO
PEDRO OTÁVIO PIVA ESPÓSITO
OSMAR TESSARI JUNIOR
BRUNO BERLUCCI ORTIZ**

semanas, a menos que o paciente apresentasse uma resposta muito boa antes da quarta semana. Se tivesse boa resposta, considerada como redução de pelo menos 40% na PANSS, ele recebia alta (momento em que eram aplicadas as escalas novamente). Caso sua resposta fosse inferior a 40%, o antipsicótico era trocado, e as escalas eram aplicadas novamente após mais 4 semanas. Se não houvesse redução de pelo menos 40% da PANSS com o segundo antipsicótico, a clozapina era introduzida.

Uma regressão logística univariada com seleção de variáveis passo a passo progressiva (*stepwise forward*) foi aplicada onde sexo, idade de início, tempo de doença não tratada, uso de substâncias, AGF inicial e PANSS inicial total foram inseridos como variáveis independentes, e ERT foi inserida como variável dependente. O valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo, e as análises estatísticas foram realizadas com o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20.0.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os dados clínicos e demográficos da amostra. Quanto à regressão logística, sexo, idade

de início da doença, uso de substâncias e AGF não apresentaram significância como preditores de ERT.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas em uma população de pacientes em primeiro episódio (n = 53)

Característica	n = 53
Sexo - masculino, n (%)	34 (64,2)
ERT, n (%)	8 (15,1)
Uso de substâncias, n (%)	18 (34,8)
Idade, média ± DP	25,4±9,6
PANSS inicial, média ± DP	119,7±18,9
CGI inicial, média ± DP	5,8±0,7
AGF inicial, média ± DP	25,2±8,8

ERT = esquizofrenia resistente ao tratamento; DP = desvio padrão; PANSS = Escala das Síndromes Positiva e Negativa; CGI = Escala de Impressão Clínica Global; AGF = Escala de Avaliação Global do Funcionamento.

Por outro lado, tempo de doença não tratada e PANSS total inicial foram preditores de ERT, conforme os dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Regressão logística exploratória para esquizofrenia resistente ao tratamento em pacientes em primeiro episódio (n = 53)

Variáveis independentes	B	EP	Wald	p	Exp (B)
Tempo de doença não tratada	1,45	0,7	4,29	0,038	4,29
PANSS inicial	0,06	0,02	6,38	0,012	1,06

EP = erro padrão; PANSS = Escala das Síndromes Positiva e Negativa.

Discussão

Existe um esforço na tentativa de identificar fatores precoces de refratariedade¹², sendo possíveis variáveis preditivas: 1) longo período prodromático; 2) predomínio de sintomas negativos; 3) desencadeamento do quadro em idade jovem; 4) sexo masculino; 5) aumento de tamanho dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo cerebrais; 6) aumento basal dos hormônios de crescimento; 7) severidade dos sintomas positivos e negativos; 8) presença de sintomas extrapiramidais no início do tratamento. Ainda não está claro quais fatores de risco tangem a PEP para refratariedade. No presente estudo, sexo, uso

de substâncias e idade de início da doença não foram fatores de risco para ERT. Esses achados contrastam com o estudo de Lally et al.¹⁰, que encontraram idade de início de doença mais precoce como preditor de ERT. Em nosso estudo, como esperado, duração de doença não tratada foi o fator mais importante para determinar ERT. Isso está de acordo com um estudo¹⁸, onde houve pior prognóstico frente à longa duração de psicose não tratada, com menor remissão dos sintomas, maior tendência de recaídas e maior intensidade de sintomas negativos.

Maior intensidade de sintomas na fase aguda do primeiro episódio contribuiu como um fator de risco independente

do tempo de doença não tratada, sugerindo que a apresentação mais grave de sintomas é suficiente para aumentar o risco de ERT. Estudos anteriores mostraram que sintomas mais graves foram relacionados a ERT^{19,20}, sendo a característica nuclear da ERT a persistência de sintomas positivos moderados a graves^{19,21}.

CONCLUSÃO

Este estudo apresenta limitações importantes. Primeiramente, só foi possível analisar 53 pacientes. Além disso, esses pacientes deram seguimento ambulatorial em diversos locais, o que impossibilitou um acompanhamento detalhado dos investigados, de forma que o eventual aparecimento de resistência ao tratamento no período tardio não foi levado em conta. No entanto, segundo o estudo de Lally et al.¹⁰, entre os pacientes em primeiro episódio com resistência ao tratamento, cerca de 70% serão resistentes logo no início do quadro, enquanto que os 30% restantes irão passar para ERT posteriormente. Identificar os fatores associados à resistência precoce ao tratamento poderia permitir aos clínicos evitar o atraso na introdução da clozapina e prevenir pior prognóstico para esses pacientes.

Agradecimentos

Agradecemos às enfermeiras do Hospital Luzia de Pinho Melo por sua colaboração e disponibilidade em ajudar no levantamento dos dados.

Artigo submetido em 01/12/2016, aceito em 10/03/2017. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Bruno Bertolucci Ortiz, Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC), Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, Rua Pedro de Toledo, 669, 3º andar, CEP 05039-032, São Paulo, SP. Tel.: (11) 5576.4845, 98144.3072. E-mail: ortiz_bru@hotmail.com

Referências

1. Freitas PHB de, Pinto JAF, Sousa PHA de, Enes CL, Machado RM, Nunes FDD. Síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia refrataria: características sociodemográficas e clínicas. *Rev Enferm Cent Oeste Min.* 2016;6:1976-93.
2. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29:63-76.
3. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2009.
4. Bogers JP, Schulte PF, Van Dijk D, Bakker B, Cohen D. Clozapine underutilization in the treatment of schizophrenia: how can clozapine prescription rates be improved? *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36:109-11.
5. Silveira ASA, Rocha DMLV, Attux CRF, Daltio CS, Silva LA, Elkis H, et al. Patterns of clozapine and other antipsychotics prescriptions in patients with treatment-resistant schizophrenia in community mental health centers in São Paulo, Brazil. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo).* 2015;42:165-70.
6. Mochcovitch MD, Baczynski TP, Chagas MHC, Papelbaum M, Silva AG, Hallak JEC, et al. Primeiro episódio psicótico (PEP): diagnóstico e diagnóstico diferencial. São Paulo: Associação Médica Brasileira; 2012.
7. Louzã Neto MR. Manejo Clínico do primeiro episódio psicótico. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22:45-6.
8. Ortiz BB, Eden FD, de Souza AS, Teciano CA, de Lima DM, Noto C, et al. New evidence in support of staging approaches in schizophrenia: differences in clinical profiles between first episode, early stage, and late stage. *Compr Psychiatry.* 2017;73:93-6.
9. Agid O, Arenovich T, Sajeev G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1439-44.
10. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Koliakou A, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med.* 2016;46:3231-40.

ANA BEATRIZ DE OLIVEIRA ASSIS
JAYSE GIMENEZ PEREIRA BRANDÃO
PEDRO OTÁVIO PIVA ESPÓSITO
OSMAR TESSARI JUNIOR
BRUNO BERLUCCI ORTIZ

11. Holthausen EA, Wiersma D, Sitskoorn MM, Hijman R, Dingemans PM, Schene AH, et al. Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Res.* 2002;112:1-11.
12. Pereira A. Esquizofrenia refratária: uma atualização [projeto]. Belo Horizonte: FHEMIG; 1998.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Arlington: American Psychiatric Publishing; 1994.
14. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York:
15. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13:261-76.
16. Guy W; National Institute of Mental Health (U.S.); Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare; 1976. p. 218-22.
17. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33:766-71.
18. Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2000;177:511-5.
19. Elkis H, Meltzer HY. [Refractory schizophrenia]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29:S41-7.
20. McMahon RP, Kelly DL, Kreyenbuhl J, Kirkpatrick B, Love RC, Conley RR. Novel factor-based symptom scores in treatment resistant schizophrenia: implications for clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26:537-45.
21. Peuskens J. The evolving definition of treatment resistance. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:4-8.