

ANA PAULA WERNECK DE CASTRO

**Uso de antipsicóticos e prevenção de
re-hospitalizações em pacientes com esquizofrenia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Helio Elkis

São Paulo
2009

ANA PAULA WERNECK DE CASTRO

**Uso de antipsicóticos e prevenção de
re-hospitalizações em pacientes com esquizofrenia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Helio Elkis

São Paulo
2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

© reprodução autorizada pelo autor

Castro. Ana Paula Werneck de

Uso de antipsicóticos e prevenção de re-hospitalizações em pacientes com
esquizofrenia / Ana Paula Werneck de Castro. -- São Paulo, 2009.

Tese (doutorado) --Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Psiquiatria.

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Helio Elkis.

Descritores: 1. Hospitalização 2. Transtornos psicóticos 3. Agentes antipsicóticos
uso terapêutico 4. Clozapina 5. Estudo comparativo

USP FM SBD-271 09

Aos meus pais, Luis e Flora, que me deixaram

dois legados eternos, as raízes e as asas.

*Aos meus irmãos, Ana Marcia e Hugo, que
souberam usar as asas e preservar as raízes.*

E, ao Anselmo, minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Helio Elkis, um pesquisador incansável. Sua imensa dedicação a todos os passos deste trabalho foi um grande estímulo para mim. Sinto-me privilegiada por ter recebido sua orientação, sempre precisa e cuidadosa. Com certeza esse caminho ficou mais fácil de ser percorrido.

Algumas pessoas, mesmo não participando diretamente deste trabalho, colaboraram de maneira fundamental. O Prof. Dr. Renato Marchetti contribuiu com discussões importantes e de grande relevância, entre elas suas observações sobre a metodologia deste trabalho. Admiro sua capacidade de síntese e organização das idéias. Sou grata pelos seus ensinamentos. Em Florianópolis, tive o prazer de ser acolhida pela Prof. Dra. Leticia Maria Furlanetto, seu apoio e doação de preciosos momentos para discussões sobre pesquisas de sobrevivência foram de valor inestimável.

Contribuíram diretamente na realização deste trabalho os funcionários do arquivo médico, especialmente a chefe do setor, Kátia F. Moreira. Sou extremamente grata às incansáveis buscas por prontuários antigos e de difícil acesso. Também contribuíram os estatísticos e mestres Jony Arrais Pinto Júnior e Eduardo Yoshio Nakano, suas análises foram de grande valor. Foi um prazer dividir esses momentos com todos.

Agradeço pelas palavras de incentivo, argumentações e questionamentos de grandes amigos. Especialmente à revisão atenta de Luis Fernando Jurkwistch e a leitura de Andrea Cunha Mendonça.

Finalmente, não poderia deixar de lembrar o estímulo, a compreensão e a colaboração de meu esposo, Anselmo Heidrich. Além de abdicar de seu tempo para me auxiliar com a redação do texto e organização das referências bibliográficas, foi muito compreensivo em todos os momentos de minha ausência. Um apoio incansável. Além disso, sua sede por conhecimento me trouxe valiosas reflexões.

Esta tese 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

Lista de Abreviatura	ix
Lista de Siglas	x
Lista de Símbolos	xi
Lista de Figuras	xii
Lista de Tabelas	xiii
Resumo	xiv
Summary	xv
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
2.1 Considerações	7
2.2 Objetivos	7
3 REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1 Aspectos gerais da esquizofrenia	10
3.2 Histórico do tratamento da esquizofrenia	11
3.3 Efeito do tratamento no prognóstico da esquizofrenia	17
3.4 Eficácia e efetividade de intervenções terapêuticas	20
3.4.1 Conceituando eficácia e efetividade	20
3.4.2 Avaliação de eficácia dos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia	22
3.4.3 Comparação de eficácia e efetividade entre antipsicóticos convencionais e antipsicóticos de segunda geração	23
3.4.4 Considerações sobre estudos de eficácia e efetividade	24
3.4.5 Estudos controlados e randomizado	25
3.4.6 Estudos pragmáticos	27
3.5 Re-hospitalização como variável de desfecho na avaliação de efetividade do tratamento com antipsicótico em estudos observacionais	31
4 MÉTODOS	35
4.1 Casuística	36
4.2 Métodos	37
4.2.1 Critério de inclusão	38
4.2.2 Critério de exclusão	39
4.2.3 Caracterização clínico-demográfica	39
4.2.3.1 Variáveis demográficas	40
4.2.3.2 Variáveis clínicas	40
4.2.3.2.1 Antecedentes pessoais	40
4.2.3.2.2 Antecedentes familiares	41
4.2.3.2.3 Variáveis clínicas relacionadas à esquizofrenia	41
4.3 Análise Estatística	42
4.3.1 Testes estatísticos utilizados	42
4.3.2 Testes de hipóteses	44
5 RESULTADOS	46
5.1 Primeira etapa	47
5.1.1 Caracterização clínico-demográfica	48
5.1.2 Subgrupo de pacientes que receberam haloperidol ou risperidona ou	

clozapina	49
5.1.2.1 Caracterização clínico-demográfica	49
5.1.2.2 Análise estatística dos dados demográficos	50
5.1.2.3 Análise de sobrevivência	52
5.2 Segunda Etapa	53
5.3 Casuística final	54
5.3.1 Caracterização clínico-demográfica	55
5.3.1.1 Variáveis demográficas	55
5.3.1.2 Variáveis clínicas	56
5.3.1.2.1 Antecedentes pessoais	56
5.3.1.2.2 Antecedentes familiares	57
5.3.1.2.3 Variáveis clínicas associadas à esquizofrenia	59
5.3.1.2.3.1 Idade de início e duração da esquizofrenia	59
5.3.1.2.3.2 Tratamento anterior à <i>hospitalização index</i>	61
5.3.1.2.3.3 Variáveis relacionadas à <i>hospitalização index</i>	64
5.3.1.2.3.4 Motivo de re-hospitalização	67
5.3.2 Análise de Sobrevivência	68
6 DISCUSSÃO	71
6.1 Resumo dos principais resultados	72
6.2 Caracterização clínico-demográfica	74
6.3 Limitações metodológicas	78
6.4 Considerações finais	80
7 CONCLUSÕES	82
8 ANEXOS	85
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

LISTA DE ABREVIATURAS

a.C	antes de Cristo
cap.	Capítulo
dez	Dezembro
ed.	Editor
et al.	e outros
p.	Página
v.	Volume

LISTA DE SIGLAS

5TH	Serotonina
AC	Antipsicótico Convencional
AP	Antipsicótico
ASG	Antipsicótico de Segunda Geração
CID-10	Código Internacional de Doenças, 10 ^a Edição
D2	Dopamina subtipo 2
DP	Desvio Padrão
FDA	“Food and Drug Administration”
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de Confiança
IC	Intervalo de Confiança
IPQ	Instituto de Psiquiatria
IV	Intervalo de Variação
IV	Intervalo de Variação
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PROJEPSI	Projeto de Epilepsia e Psiquiatria do IPQ
PROJESQ	Projeto de Esquizofrenia do IPQ
SEP	Sintoma extra-piramidal
SUS	Sistema Único de Saúde
TCE	Traumatismo Cranioencefálico

LISTA DE SÍMBOLOS

-	negativo
%	porcentagem ou proporção
&	e
χ^2	estatística do teste do qui-quadrado
+	positivo
<	menor que
=	igual a
>	maior que
P	nível descritivo estatístico
F	estatística do teste de análise de variância
Exp (B)	exponencial do coeficiente B (modelo regressão de Cox)
α	nível de significância
N	número da amostra

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- Fluxograma da etapa 1	48
FIGURA 2 - Curva de sobrevivência do subgrupo.....	53
FIGURA 3 - Fluxograma do estudo.....	54
FIGURA 4 - Distribuição antipsicóticos do grupo AC.....	65
FIGURA 5 - Distribuição antipsicóticos do grupo ASG.	66
FIGURA 6 - Curva de sobrevivência de pacientes em uso de AC ou ASG ou clozapina	70

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Estudos de sobrevivência.....	34
TABELA 2 - Caracterização clínico-demográfica subgrupo etapa 1.....	50
TABELA 3 - Estatística gênero.....	55
TABELA 4 - Estatística da idade atual.....	56
TABELA 5 - Antecedentes pessoais e familiares.....	58
TABELA 6 - Idade de início e duração da esquizofrenia.....	60
TABELA 7 - Estatística do número de antipsicóticos e hospitalizações prévias ao estudo.....	63
TABELA 8 - Frequência de uso de ASG e clozapina.....	63
TABELA 9 - Estatísticas da dose usada para cada antipsicótico.....	67
TABELA 10 - Motivos de re-hospitalização.....	68

RESUMO

Castro APW. *Uso de antipsicóticos e prevenção de re-hospitalizações em pacientes com esquizofrenia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 114 p.

INTRODUÇÃO: Re-hospitalização é uma medida de desfecho reconhecida e utilizada em estudos para acessar prevenção de recaída que é considerada um dos principais indicadores de efetividade de um antipsicótico. Foi testada a hipótese que a clozapina seria superior aos demais antipsicóticos na prevenção de re-hospitalizações em pacientes com esquizofrenia que receberam alta do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 1 de dezembro de 1997 e 31 de dezembro de 2004. **MÉTODOS:** Este foi um estudo observacional de coorte, retrospectivo, desenhado para avaliar o tempo de re-hospitalização de pacientes que receberam alta em uso de antipsicóticos convencionais ou antipsicóticos de segunda geração, exceto clozapina ou clozapina, por um período de três anos. A análise de sobrevivência foi estimada pela fórmula produto-limite de Kaplan-Meier. Foi utilizado o modelo de regressão de Cox para identificar fatores associados à re-hospitalização. **RESULTADOS:** Dos 464 pacientes com esquizofrenia que receberam alta no período do estudo, foram selecionados 242 pacientes. A re-hospitalização foi observada em 12 (17%) pacientes em uso de antipsicóticos convencionais, 27 (24%) pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração, exceto clozapina, e nove (15%) pacientes em uso de clozapina. As análises de sobrevivência demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos e entre os grupos de antipsicóticos de segunda geração e clozapina. As variáveis clínico-demográficas não foram associadas à re-hospitalização. **CONCLUSÕES:** O grupo de pacientes que recebeu clozapina apresentou menor taxa de re-hospitalização do que os demais grupos. As diferenças entre tempo de re-hospitalização foram estatisticamente significantes entre os três grupos e entre os grupos de pacientes que receberam clozapina e antipsicóticos de segunda geração. Os resultados são limitados pela heterogeneidade da gravidade do transtorno entre os grupos.

Descritores: 1.Hospitalização 2.Transtornos psicóticos 3.Agentes antipsicóticos/ uso terapêutico 4.Clozapina 5.Estudo comparativo

SUMMARY

Castro APW. *Antipsychotics use and rehospitalization prevention in patients with schizophrenia* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 114 p.

INTRODUCTION: An important outcome parameter of drug effectiveness in schizophrenia is relapse prevention which can be reliably measured by time to rehospitalization. We tested the hypothesis that clozapine was superior to other antipsychotics in preventing rehospitalization in patients with schizophrenia discharged from the Institute of Psychiatry. **METHODS:** This is a retrospective observational cohort study designed to evaluate rehospitalization rates of patients with schizophrenia discharged from the Institute of Psychiatry of the Hospital das Clínicas of the University of Sao Paulo between Dec 1, 1997 and Dec 31, 2004 on a regimen of either conventional antipsychotics or non-clozapine second generation antipsychotics or clozapine during a three years follow-up. Risk factors associated with rehospitalization were examined by Cox regression model and survival curves were estimated by the product-limit formula (Kaplan-Meier). **RESULTS:** Of the 464 patients with schizophrenia discharged from hospital 242 met criteria to enter the study. They were followed at IPq outpatient clinic for three years. Of these 12 (17%) patients discharged in use of conventional antipsychotic, 27 (24%) in use of non-clozapine second generation antipsychotic, and nine (15%) in use of clozapine were rehospitalized. Survival analysis demonstrated a significant difference in time-to-rehospitalization between groups and between clozapine and second generation antipsychotics groups. **CONCLUSIONS:** Patients with clozapine were less rehospitalized than the others groups. The differences in time to rehospitalization were statistically significant between the three groups and between clozapine and nonclozapine second generation antipsychotics groups. Results were limited due to the heterogeneity of severity of illness between groups.

Descriptors: 1.Hospitalization 2.Psychotic disorder 3.Antipsychotic agents/treatment use 4.Clozapine 5.Comparative study

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Está bem estabelecido que os antipsicóticos representam o alicerce no tratamento da esquizofrenia. Sendo assim, uma decisão clínica de extrema importância para o tratamento dos pacientes com esquizofrenia é a escolha do antipsicótico. Atualmente, uma constante questão em debate, que também é alvo de grandes estudos, gira em torno da efetividade dos antipsicóticos de segunda geração (ASG) em relação aos antipsicóticos convencionais (AC) (Meyer, 2007; Tandon et al., 2007). Uma grande vantagem dos ASG é sua baixa associação com efeitos extrapiramidais; por outro lado, eles estão associados ao aumento de colesterol, triglicérides e glicemia (Elkis et al., 2008).

Em termos de eficácia, os estudos clínicos e metanálises que compararam redução de sintomas positivos, negativos e cognitivos entre ASG e AC apresentam resultados conflitantes. No entanto, nos casos de pacientes que não responderam a um tratamento prévio, seja com AC ou com ASG, está bem estabelecido que o antipsicótico mais eficaz é a clozapina (Elkis, 2007). Diferente dos estudos de eficácia, que avaliam se os antipsicóticos funcionam para o tratamento da esquizofrenia em condições ideais, os estudos de efetividade avaliam o impacto dos antipsicóticos no tratamento sob as condições de “vida real” (Pittler e White, 1999).

Dentre os principais indicadores de efetividade de um antipsicótico encontra-se a prevenção de recaída, que está relacionada à adesão ao tratamento (Burns, 2007a). Embora a baixa adesão na esquizofrenia seja creditada a um fator inerente ao transtorno em si, as taxas de adesão correspondem àquelas relatadas para outras

doenças clínicas crônicas (Fenton et al., 1997). Ao longo de 50 anos de uso de antipsicótico, os estudos vêm demonstrando a superioridade dos antipsicóticos com relação ao placebo na redução de recaída (Davis, 1980). Weiden e Olfson (1995) estimaram a taxa mensal de recaída de 3,5% para pacientes aderentes ao tratamento e de 11% para pacientes não aderentes. Kane (1996)* apud Shirakawa et al. (2001) apresentou uma revisão demonstrando que com a suspensão do antipsicótico os pacientes apresentaram taxa de recaída de 53% a 100%, mesmo depois de vários anos de estabilidade com o tratamento. Em uma revisão sistemática e metanálise conduzida por Leucht et al. (2003), mais recentemente, a comparação entre ASG e AC mostrou que o risco de recaída diminuiu quando os pacientes receberam ASG ao invés de AC.

Uma das formas de avaliar o risco de recaída é estudar o risco de hospitalização dos pacientes com esquizofrenia (Burns, 2007b). Tempo médio de re-hospitalização e taxa de re-hospitalização ou taxa de readmissão hospitalar são medidas freqüentemente empregadas em estudos clínicos na avaliação da efetividade de um tratamento (Leucht et al., 2003). Apesar da maioria dos estudos que compararam o risco de re-hospitalização em pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos convencionais com pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração ter encontrado um risco de re-hospitalização menor para grupos de pacientes tratados com ASG (Conley et al., 2003; Rabinowitz et al., 2001; Essok et al., 1996), outros não encontraram diferenças significativas entre os grupos (Herceg et al., 2008; Lin et al., 2006), ou o resultado favoreceu os pacientes tratados com antipsicóticos convencionais (Patel, 2002). Porém, quando a comparação foi realizada entre antipsicóticos convencionais e clozapina os estudos demonstraram, sem

divergências, que os pacientes tratados com clozapina apresentavam menor risco de serem re-hospitalizados (Essok et al., 1996; Honigfeld e Patin, 1990; Conley et al., 1999).

Dada a importância à escolha do antipsicótico para o tratamento de pacientes com esquizofrenia, e a falta de evidência científica que suporte a decisão por uma ou outra medicação, exceto no caso de pacientes com esquizofrenia refratária em que a clozapina é considerada cientificamente mais eficaz e efetiva; considerando a prevenção de recaída uma das medidas de efetividade do tratamento da esquizofrenia; e a re-hospitalização como um parâmetro indicativo de recaída; e a necessidade de avaliar a efetividade do antipsicótico em condições de “vida real”, em estudos de seguimento longo; o presente estudo, portanto, mostra-se relevante ao avaliar possível diferença no tempo de re-hospitalização (tempo de sobrevivência) entre grupos de pacientes em tratamento no Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) que receberam antipsicótico convencional ou antipsicótico de segunda geração, exceto clozapina ou clozapina.

O estudo se realizou no IPq-HCFMUSP, na cidade de São Paulo, estado de São Paulo, Brasil, entre Julho de 2005 e Julho de 2008. Consistiu de um estudo observacional, de coorte, retrospectivo, baseado na revisão de prontuários de pacientes do IPq e seus objetivos foram alcançados através de um desenho experimental que se desenvolveu em duas etapas.

Na primeira etapa do estudo foram incluídos os pacientes que receberam alta do IPq com diagnóstico de esquizofrenia entre dezembro de 1997 e dezembro de 1999. Os pacientes internados no IPq foram tratados pelos médicos supervisores e médicos

residentes responsáveis pela internação e a escolha do antipsicótico foi uma decisão clínica. Esse período foi escolhido pelo início da disponibilidade de ASG no IPq, especificamente clozapina e risperidona, como parte do Programa do Ministério da Saúde (MS) de fornecimento gratuito de medicações de alto custo.

Na segunda etapa do estudo, foram incluídos os pacientes que receberam alta do IPq com diagnóstico de esquizofrenia entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004. A partir de 2000, o IPq passou a ter disponível olanzapina, ziprasidona, quetiapina, além da risperidona e da clozapina.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Considerações

Baseado em estudos prévios os antipsicóticos de segunda geração parecem estar associados com menor risco de recaída e re-hospitalização em relação aos antipsicóticos convencionais. No entanto, os resultados desses estudos são conflitantes e apontam para a necessidade de um tempo maior de observação dos casos. Avaliar o tempo de re-hospitalização dos pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos sob as condições de “mundo real” trás dados relevantes para a prática clínica psiquiátrica. O propósito deste estudo, portanto, foi de comparar os tempos de re-hospitalizações de pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos convencionais “versus” antipsicóticos de segunda geração, exceto clozapina *versus* clozapina na prática clínica de “mundo real”. Além disso, fatores de riscos associados à re-hospitalização foram avaliados.

2.2 Objetivos do Estudo

1 - Examinar os tempos de re-hospitalização em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em uso de antipsicóticos convencionais ou antipsicóticos de segunda geração.

2 - Avaliar se os pacientes com esquizofrenia que receberam antipsicóticos de segunda geração apresentaram menor risco de re-hospitalização quando comparados aos pacientes com esquizofrenia que receberam antipsicóticos convencionais.

3 - Avaliar se os pacientes com esquizofrenia que receberam clozapina apresentaram menor risco de re-hospitalização quando comparados aos pacientes com esquizofrenia que receberam antipsicóticos convencionais ou outros antipsicóticos de segunda geração.

4 - Avaliar as diferentes taxas de re-hospitalização de acordo com o uso dos antipsicóticos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Aspectos gerais da esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno mental relativamente freqüente e, talvez, o mais grave transtorno psiquiátrico. Revisões sistemáticas mostram que apesar da incidência da esquizofrenia ser relativamente baixa -15,2 em cada 100.000 pessoas -, a prevalência de esquizofrenia é relativamente alta – 7,2 em cada 1.000 pessoas – por ser um transtorno que, tipicamente, começa cedo na idade adulta ou tardiamente na adolescência e se torna crônico (McGrath et al. 2004). Uma característica encontrada na esquizofrenia que vem sendo questionada é a distribuição igualitária entre gêneros na incidência de esquizofrenia (Hafner et al., 1993). Um estudo de metanálise de incidência da esquizofrenia encontrou que o risco para os homens é 1,42 vezes maior do que para as mulheres (IC 95%, 1,3-1,56) (Aleman et al., 2003). Resultado semelhante foi encontrado em uma revisão sistemática que estimou em 1.4 a relação do risco de incidência de esquizofrenia para homens:mulheres (McGrath, 2004). Os homens apresentam idade de início dos sintomas mais precocemente, tendem a apresentar formas mais grave do transtorno, com mais sintomas negativos, menor probabilidade de remissão e, geralmente, pior prognóstico, quando comparado às mulheres (Jablensky, 2000). A maioria dos pacientes acometidos apresenta retraimento social, prejuízo funcional, perda de interesse de uma forma generalizada e diminuição ou ausência da capacidade ocupacional, de forma duradoura (Loebel et al., 1992). Entre os pacientes com esquizofrenia é comum a comorbidade com outros

transtornos psiquiátricos, doenças clínicas e uso de drogas lícitas e ilícitas. O risco de mortalidade é de duas a três vezes maior em pacientes com esquizofrenia do que na população geral (McGrath et al., 2008; Brown, 2000). O suicídio é a principal causa de morte prematura entre esses pacientes e estima-se em 10% a taxa de suicídio (Meltzer, 2002). Além de uma elevada taxa de suicídio, a incidência de tentativas de suicídio em pacientes com esquizofrenia é de duas a cinco vezes maior do que a encontrada na população geral (Siris, 2001). A esquizofrenia, portanto, é responsável por um profundo impacto tanto para vida dos pacientes e de seus cuidadores, como para a sociedade.

3.2 Histórico do tratamento da esquizofrenia

No século XIX e até o início do século passado, o tratamento de pacientes com Demência Precoce¹ - depois denominada esquizofrenia em 1911 (Elkis, 2000), era bastante limitado. Consistia em hospitalizações em instituições psiquiátricas e práticas terapêuticas com pouco ou nenhum fundamento ou eficácia como, por exemplo, castração precoce, imunização com vacinas estreptocócicas ou ablação parcial da tireóide (Kraepelin, 1919). A partir de 1930, com a introdução de tratamentos biológicos, tais como, o coma insulínico, terapia convulsiva e leucotomia, passou a ser observada uma maior eficácia terapêutica (Hegarty et al., 1994).

¹ Emil Kraepelin (1856-1926) latinizou o termo de Bénédict-Augustin Morel (1809-1873), *démense précoce*, para *dementia praecox*, um termo utilizado para pacientes que sofriam uma degeneração cognitiva de início na adolescência. A caracterização do conceito de *dementia praecox* é continuada por Eugen Bleuler (1857-1930) que, em publicação de 1911, propõe o nome de esquizofrenia para denotar a cisão das funções psíquicas (Kaplan et al., 1997).

Porém, somente a partir de 1950 é que o tratamento da esquizofrenia sofreu um profundo e revolucionário impacto com a descoberta da clorpromazina e pode-se dizer que ela inaugurou a era da psicofarmacologia. Na verdade, a medicação antipsicótica foi usada pela primeira vez na França, em 1952. Em 1950, a clorpromazina foi sintetizada por Paul Charpentier e testada farmacologicamente por Simone Courvoisier para o que se chamava de hibernação artificial em anestésias e cirurgias. O cirurgião francês, Henri Marie Laborit, ao administrar esse composto, observou que os pacientes se declaravam “mais relaxados e calmos”, mostrando “desinteresse” frente ao estresse causado pelo período pré-operatório. A partir dessa observação, foi sugerida a importância do efeito tranquilizador da clorpromazina no tratamento de transtornos psiquiátricos. Naquela época, o mecanismo de ação antipsicótica era totalmente desconhecido. A dopamina foi descoberta como um neurotransmissor em 1957 e somente em 1967 o bloqueio de receptores de dopamina foi reconhecido como a principal ação dos antipsicóticos (Stip, 2002).

Durante os primeiros anos de uso da clorpromazina dois grupos de efeitos colaterais foram observados. O primeiro grupo, relativamente benigno, estava relacionado ao bloqueio de três receptores: histamínicos, resultando em ganho de peso e sonolência; alfa-adrenérgico, resultando em hipotensão ortostática; e receptores muscarínicos, resultando em boca seca, taquicardia, constipação e borramento visual. O segundo grupo estava relacionado ao desenvolvimento de sintomas motores extrapiramidais agudos (distonia aguda, acatisia, tremores, rigidez e bradicinesia) e tardios (discinesia tardia). Enquanto a clorpromazina era testada para tratamento psiquiátrico na Europa, a reserpina era introduzida na clínica na América do Norte. Porém, à reserpina restaria apenas o interesse histórico, sendo a

clorpromazina, portanto, considerada o primeiro dos antipsicóticos. Poucos anos após o início de sua utilização, outras medicações antipsicóticas foram introduzidas, dentre elas a classe das butirofenonas, tendo como protótipo o haloperidol. Esses fármacos foram inicialmente denominados “neurolépticos”, curiosamente não devido aos seus efeitos terapêuticos, mas sim devido aos seus efeitos colaterais de “natureza neurológica”. Surge, então, a concepção errônea, que serviu de orientação durante muitos anos para a prática clínica psiquiátrica, que um antipsicótico para ser considerado eficaz teria que ter propriedades neurolépticas, portanto, causar efeitos extrapiramidais (Moreira e Guimarães, 2007).

A clozapina, sintetizada na Suíça em 1958, desafiou esse conceito a partir de um ensaio clínico da década de 70 do século passado, pois se mostrou eficaz no controle de sintomas psicóticos e, ao mesmo tempo, não causava efeitos extrapiramidais (Hippius, 1999). No entanto, em 1975, a clozapina foi imputada como causa de morte de 9 pacientes, sendo 8 delas devido à agranulocitose e, portanto, teve seu registro negado em diversos países (Heikkila et al., 1975). Porém, após estudo conduzido por Kane et al. (1988) a clozapina foi re-introduzida no mercado americano e em demais países, e chegou ao Brasil em 1992, para ser em seguida incluída na relação de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde na indicação para esquizofrenia refratária com dispensação pelas unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). O seu uso foi permitido debaixo de um rigoroso e prolongado algoritmo prevendo hemogramas periódicos e vinculado a um sistema nacional específico de farmacovigilância, o que reduziu o risco da discrasia a um nível inferior a 1% (Frota, 2003). Pode-se dizer que o estudo de Kane et al. (1988) teve dois grandes méritos, tanto ao operacionalizar o conceito de esquizofrenia refratária

quanto ao demonstrar a eficácia da clozapina diante da clorpromazina no tratamento de sintomas positivos, negativos e extrapiramidais.

Diversos medicamentos foram desenvolvidos tendo como modelo a clozapina e foram conhecidos como antipsicóticos atípicos porque, como a clozapina, possuem menor afinidade para os receptores de dopamina D2 e induzem menos efeitos extrapiramidais. Os antipsicóticos atípicos ou antipsicóticos de segunda geração representam, portanto, o segundo grande avanço da psiquiatria para o tratamento da esquizofrenia e a expectativa era a de que esses medicamentos estariam associados a um perfil de efeitos colaterais melhor quando comparados aos antipsicóticos convencionais, além de uma maior eficácia no tratamento de sintomas positivos, negativos e cognitivos (Harvey e Keefe, 2001; Möller, 2000). Os antipsicóticos de segunda geração compartilham uma propriedade farmacológica de antagonismo da serotonina 5HT2a e da dopamina D2 em oposição ao antagonismo D2 sem antagonismo 5HT2a, característico dos antipsicóticos convencionais (Meltzer et al., 1989). Porém, cada um deles possui um perfil específico de ligação a outros receptores e, portanto, perfis de efeitos colaterais distintos. Em geral, os efeitos colaterais dos antipsicóticos de segunda geração são mais toleráveis do que os associados aos antipsicóticos convencionais (Leucht et al., 1999). A risperidona é um antipsicóticos de segunda geração, subsequente à clozapina, que foi aprovada pela “Food and Drug Administration” (FDA) em 1994. No Brasil, a risperidona foi incluída na Relação de Medicamentos Excepcionais para dispensação nos postos do SUS elaborada pela Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde em setembro de 2000 em seguida à clozapina, e antecedendo olanzapina, quetiapina e finalmente, ziprasidona. Por último, o aripiprazol foi aprovado pela FDA e

introduzido em 2002 e, somente em setembro de 2007, entrou na relação de medicamentos para tratamento da Esquizofrenia, no âmbito do Estado de São Paulo (Frota, 2003).

Hoje está bem estabelecido que o antipsicótico é o principal agente terapêutico no tratamento da esquizofrenia, apesar de divergências eventuais das diretrizes quanto à melhor escolha dentre os diversos antipsicóticos. Em termos de estrutura química, os antipsicóticos são um grupo heterogêneo de drogas psicoativas utilizados na fase aguda do tratamento, na manutenção e na prevenção da recorrência dos sintomas da esquizofrenia em longo prazo. Os AC (Joy et al., 2006) bem como os ASG mostraram-se superiores ao placebo no tratamento da esquizofrenia (Leucht et al., 1999). Achados de pesquisas recentes sugerem que o grau de resposta clínica corresponde ao grau de ocupação dos receptores D2 (Farde et al., 1992). Kapur et al. (2000), em estudos de exames neurológicos por imagem, encontraram maior probabilidade de melhora sintomática quando essa ocupação excede 65%. Além disso, quando essa ocupação é maior que 72% dos receptores D2 no *striatum* a tendência é a indução de efeitos colaterais motores e depressivos (Bressan, 2002). Os AC podem ser classificados como medicações de alta e baixa potência de acordo com a maior ou menor afinidade por receptores D2, respectivamente. Os efeitos colaterais dos antipsicóticos de alta potência, como o haloperidol, são, principalmente, sintomas extrapiramidais (SEP), discinesia tardia e queixas subjetivas de disforia. Hipotensão ortostática e sedação estão mais associadas aos antipsicóticos de baixa potência, como a clorpromazina e a levomepromazina. Embora a eficácia dos AC na redução de sintomas positivos e na prevenção de recaídas seja inquestionável, a atuação desses agentes nos sintomas negativos e

cognitivos é limitada. Inclusive o tratamento com AC em alta dose foi relacionado com piora dos sintomas negativos cognitivos (Stahl, 2002) e depressivos o que está associado a pior qualidade de vida e manutenção dos déficits funcionais (Bressan et al., 2002).

Por outro lado, os ASGs estão relacionados a alguns riscos, como os distúrbios de utilização da glicose, do metabolismo de lipídios e ganho de peso. Tais efeitos colaterais já eram conhecidos em relação a alguns dos antipsicóticos convencionais, porém podem ser ainda mais pronunciados com alguns dos antipsicóticos de segunda geração. O ganho de peso induzido por alguns ASG costuma a chegar a mais de 20% além do ideal, e pode, com isso, aumentar o risco de instalação da síndrome metabólica caracterizada por: obesidade abdominal, dislipidemia, hiperinsulinemia, hipertensão e hipercoagulabilidade (Elkis et al., 2008). Estudos epidemiológicos relataram aumento da incidência de diabetes em pacientes tratados com ASG (Koller et al., 2004; Ananth et al., 2004), porém, o risco geral atribuído aos ASG foi pequeno (Leslie e Rosenheck, 2004). Os ASG também foram associados ao aumento do risco cardiovascular (Malhi e Mitchell, 2003), distúrbios de prolactina potencialmente levando à disfunção sexual (Smith, 2003), galactorréia e redução da densidade mineral óssea (Meaney e O'keane, 2002).

As comparações em termos de eficácia e efetividade entre os AC e ASG vêm sendo avaliadas em diversos estudos e o debate em torno desse tema amplamente discutido em conferências e reuniões de especialistas da área e serão abordadas adiante.

3.3 Efeito do tratamento no prognóstico da esquizofrenia

O curso da esquizofrenia é bastante heterogêneo variando de remissão total a incapacidade crônica. Uma explicação plausível para essa variação é a influência de diversos fatores genéticos e do meio ambiente na esquizofrenia (Picchioni e Murray, 2007). As características clínicas associadas a um pior prognóstico incluem funcionamento escolar e social premórbido ruim, início insidioso dos sintomas, idade de início precoce, sintomas negativos proeminentes, prejuízo cognitivo e gênero masculino (Isohanni et al., 2004).

Existem evidências que apontam para a possibilidade da introdução dos antipsicóticos no tratamento ter influenciado de uma forma positiva o curso e o prognóstico da esquizofrenia. Assim, em metanálise de estudos de desfechos conduzidos de 1895 a 1991, a proporção de pacientes considerados como tendo um bom desfecho durante seguimento, em média, 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 passado (Hegarty et al., 1994). Essa comparação indica uma melhora no desfecho da esquizofrenia a partir do momento em que os antipsicóticos são introduzidos. Um dado que chama a atenção nesse estudo foi a redução na porcentagem de pacientes com desfecho favorável, a partir da década de 70. Algumas limitações do estudo precisam ser levadas em consideração na interpretação dos dados, uma vez que, estudos mais recentes, empregam metodologia de pesquisa mais avançadas, critérios diagnósticos menos amplos e, é preciso lembrar, das diferenças culturais, do sistema de

diagnóstico e do sistema de saúde que podem ter enviesado alguns estudos como, por exemplo, a seleção de coortes de pacientes com esquizofrenia mais grave.

Uma outra análise que reforça a observação de melhora do desfecho a partir da introdução dos antipsicóticos foi realizada em uma coorte de pacientes que atravessou esse momento da introdução dos antipsicóticos, na década de 50 do século passado. Nesse estudo, os pacientes que receberam antipsicótico logo após o início dos sintomas psicóticos de primeiro episódio tinham maior probabilidade de apresentar remissão completa (27,9%) do que aqueles que apresentaram primeiro episódio antes da disponibilidade de antipsicóticos (14,6%) (Huber et al., 1980).

Apesar de poucos estudos abordarem o tratamento no seguimento de longo prazo, as evidências mostram que o tratamento de manutenção com antipsicótico está relacionado à prevenção de recaída e melhor prognóstico (Crow et al., 1986; Robinson et al., 1999). Dessa maneira, na tentativa de diminuir o risco de recaída, o tratamento de manutenção contínuo tem sido recomendado para todos os pacientes (NICE, 2002). Alguns estudos pesquisaram a relação entre o tratamento com um antipsicótico e a prevenção de recaída e serão tratados a seguir. Weiden e Olfson (1995) estimaram a taxa média de recaída em 3,5% por mês para os pacientes em manutenção com antipsicótico e 11% por mês para os pacientes que não aderiram ao antipsicótico. Da mesma forma, o aumento da taxa de recaída observada nos pacientes que não aderiram ao tratamento antipsicótico também foi observada por Robinson et al. (1999) que relataram taxa cumulativa de recaída de 81,9% para os pacientes em uso de antipsicótico durante um período de 5 anos, e para os pacientes que não aderiram ao tratamento o risco de recaída foi cinco vezes maior.

Em um estudo de metanálise, Davis et al. (1980) encontraram a taxa de recaída em pacientes tratados com antipsicóticos foi de 19% contra uma taxa de 55% para os pacientes em uso de placebo. Mais recentemente, em uma revisão sistemática e metanálise, Leucht et al. (2003) avaliaram seis ensaios clínicos controlados com placebo e demonstraram que os antipsicóticos de segunda geração são efetivos na prevenção de recaída. Outros onze estudos que comparavam a falha no tratamento e a taxa de recaída de pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração em relação aos pacientes em uso de antipsicóticos convencionais foram avaliados e o resultado encontrado foi que as taxas de recaída e falha de tratamento foram significativamente menores com os antipsicóticos de segunda geração. Além disso, a redução do risco adicional anual de recaídas foi de 8% (35% de redução do risco relativo para recaídas) quando os pacientes receberam antipsicóticos de segunda geração ao invés de antipsicóticos convencionais. Os autores concluíram que apesar da modesta superioridade dos antipsicóticos de segunda geração, deve ser notado que o número de falha no tratamento foi alto para os dois grupos. Além disso, a adesão ao tratamento foi pouco monitorada nos ensaios e, portanto, não ficou claro se a vantagem dos antipsicóticos de segunda geração na prevenção da recaída foi decorrente de sua maior eficácia, sua maior tolerabilidade ou à melhor adesão ao tratamento.

3.4 Eficácia e efetividade de intervenções terapêuticas

3.4.1 Conceituando eficácia e efetividade

O tratamento funciona em condições ideais? O tratamento funciona no dia a dia? Essas são as perguntas feitas para acessar, respectivamente, eficácia e efetividade. Eficácia e efetividade estão relacionadas a uma das mais importantes questões na medicina: determinada intervenção funciona ou não? De igual importância na avaliação de intervenções terapêuticas, estão as questões de segurança e custo das modalidades de tratamento. Eficácia e efetividade são freqüentemente usadas na literatura médica como sinônimos, por aparentar significados similares. Porém, elas expressam conceitos distintos (Haynes, 1999).

Assim, estudos de eficácia têm por finalidade avaliar a resposta de uma determinada medicação no tratamento de um transtorno específico, em condições ideais. Para tanto, os melhores desenhos são os ensaios clínicos, duplo-cegos, controlados e randomizados. Teoricamente, os ensaios clínicos controlados estabelecem condições de estudo otimizadas o que possibilita a identificação de pequenas diferenças entre intervenções terapêuticas e a exclusão da maioria dos vieses. Para que o tratamento seja considerado eficaz ele deverá apresentar uma resposta superior ao placebo ou a outro tratamento com reconhecida eficácia.

Por outro lado, efetividade de uma intervenção pode ser definida como a extensão à qual essa alcança seu efeito pretendido na prática clínica usual. A efetividade agrega a eficácia da intervenção e a sua tolerabilidade na “vida real”. Quando o objetivo do estudo está na avaliação de uma intervenção em condição de

“vida real” dizemos que a intervenção é “pragmática”. A medicina se pauta pelo princípio do “primum non nocere”². Assim, para que a intervenção seja considerada efetiva é fundamental que o benefício deve se sobrepujar ao malefício. Na vida real, as medicações são usadas em doses e frequências que não foram estudadas e em grupo de pacientes que não correspondem aos grupos estudados nos ensaios clínicos controlados. Além do mais, é comum os pacientes sofrerem intervenções associadas a outras cujas interações não foram testadas.

A efetividade de um tratamento, portanto, não pode ser avaliada por ensaios clínicos controlados e randomizados que utilizam rigorosos critérios de inclusão, uma vez que provocam uma distorção da população da prática usual, mas que para a determinação de eficácia se faz necessário. Na avaliação de efetividade de um procedimento os ensaios clínicos são realizados em um amplo espectro de pacientes que irá representar a população à qual o tratamento poderá ser aplicado. Os pacientes selecionados para esses estudos podem apresentar adesão variável ao tratamento, condições clínicas diversas àquelas estudadas e uso concomitante de outras medicações e intervenções terapêuticas.

Quando uma intervenção mostra efeito benéfico significativo em ensaio pragmático isso demonstra não apenas que o tratamento funciona, mas que ele funciona na vida real (Godwin et al., 2003). Por outro lado, quando o resultado é negativo, ou seja, a intervenção não apresenta efetividade, a explicação pode advir tanto da falta de eficácia da intervenção em si quanto de outros fatores. Outra forma

² A primeira legislação sobre a qualidade da assistência em saúde surgiu há cerca de 200 anos a.C., foi escrita pelo imperador da Babilônia, o Código de Hammurabi, que em sua essência preconizava “*não causar mal a alguém*”. Seguindo a mesma perspectiva, encontra-se o famoso juramento de Hipócrates, datado de 400 anos a.C., que refere “primum non nocere” (primeiro não causar dano) (Portela e Schimidt, 2008).

de acessar a efetividade de uma intervenção terapêutica é através de estudos observacionais. Estudos de coorte de pacientes da prática clínica usual permitem que a efetividade de uma intervenção seja avaliada tanto em termos qualitativos quanto quantitativos (Greenhalgh, 1996).

Concluindo, geralmente os estudos que avaliam eficácia de um tratamento particular são de natureza explanatória e têm como objetivo estabelecer uma relação causal, em condições ideais. Por outro lado, os estudos que investigam efetividade têm como finalidade acessar resposta a uma intervenção sob condições da “vida real” e a aproximação é pragmática. Para avaliar tanto a eficácia quanto a efetividade de uma intervenção terapêutica a melhor evidência disponível é fornecida pela reunião de estudos semelhantes, o que diminui os vieses. Portanto, a melhor evidência disponível para eficácia de um tratamento é dada por uma revisão sistemática ou metanálise de ensaios clínicos (explanatórios) duplo-cegos, controlados e randomizados. Assim como a melhor evidência para efetividade de um tratamento é dada pela revisão sistemática ou metanálise de ensaios clínicos pragmáticos (Haynes, 1999).

3.4.2 Avaliação de eficácia dos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia

As primeiras pesquisas que utilizaram placebo ocorreram nos anos cinquenta, sendo pioneiros os estudos que testaram lítio e clorpromazina com placebo. Os tratamentos psiquiátricos anteriores, tais como, malarioterapia, eletroconvulsoterapia, insulino-terapia e leucotomia não foram testados com placebo. Porém, os ensaios

clínicos, da maneira como hoje é conhecido, foram iniciados somente na década de 80 do século passado (Dainesi e Elkis, 2007).

Nos anos de 1960 e 1970, foram realizados estudos demonstrando a eficácia dos antipsicóticos convencionais em reduzir os sintomas psicóticos em esquizofrenia comparando-os com placebo ou um agente sedativo. Uma revisão de mais de cem ensaios clínicos duplo-cegos encontrou eficácia superior para os AC comparados ao placebo, com exceção da mepazina e da promazina (Davis et al., 1989). A eficácia dos antipsicóticos convencionais foi confirmada por outras revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados, randomizados e duplo-cegos semelhantes (Kane e Marder, 1993; Dixon et al., 1995). Os antipsicóticos de segunda geração também tiveram sua eficácia comprovada por metanálise de ensaios clínicos controlados e randomizados comparando-os ao placebo (Woods et al., 2001). Outras revisões foram realizadas para avaliar eficácia comparando ASG com AC que já apresentava eficácia comprovada e esses estudos serão tratados a seguir.

3.4.3 Comparação de eficácia e efetividade entre antipsicóticos convencionais e antipsicóticos de segunda geração

O fim do século passado foi marcado pela introdução dos antipsicóticos de segunda geração, o que gerou uma questão importante que ainda é alvo constante de debate: os antipsicóticos de segunda geração são ou não superiores aos antipsicóticos convencionais no tratamento da esquizofrenia? A suposta característica mais importante dos ASG era que, dentro de uma certa faixa de dose terapêutica, essas medicações estariam relacionadas a menor intensidade de efeitos colaterais quando

comparadas aos AC (Fleishacker, 2002), especialmente sintomas neurológicos. Como resposta à expectativa de poucos efeitos colaterais e maior tolerabilidade os ASG foram estabelecidos como medicações de primeira linha em diversos *guidelines* e algoritmos (NICE, 2002; APA, 2004; Miller, 2007).

3.4.4 Considerações sobre estudos de eficácia e efetividade

Hogarty et al. (1997) defende que estudos de eficácia com ensaios clínicos controlados e randomizados não estão relacionados e não são complementares a estudos de efetividade, cujo foco maior está na implementação naturalística de uma intervenção. Ele critica a posição de alguns pesquisadores que caracterizam estudos de eficácia limitados em termos de relevância para a prática clínica. Essa visão não é corroborada por outros pesquisadores que entendem tanto os estudos de eficácia quanto os estudos de efetividade como partes cruciais das pesquisas de intervenção terapêutica. Para esses pesquisadores, os estudos de efetividade complementam os estudos de eficácia e provêm informações que não seriam alcançadas de outra forma, como a utilização de modelos teóricos e inovações estatísticas que associados aos resultados de eficácia tornariam os dados relevantes para as políticas de saúde e para a prática clínica. Os estudos de efetividade incluem tanto os estudos observacionais quanto os estudos randomizados dentro do cenário naturalístico, o que produz uma estimativa de benefício de uma intervenção sem viés. De uma maneira geral há um consenso de que os ensaios clínicos controlados e randomizados que investigam a eficácia de uma intervenção terapêutica são a base para o conhecimento científico e para a prática clínica, essenciais para o progresso da

medicina e, embora necessários, nem sempre são suficientes. Idealmente, as pesquisas deveriam seguir dois estágios: em um primeiro momento, assegurar a eficácia de uma intervenção terapêutica através de estudos clínicos controlados e randomizados em condições ideais; para posteriormente testar sua efetividade sob condições de “vida real” da prática clínica utilizando estudos clínicos pragmáticos e observacionais. Essas etapas são importantes tanto por uma questão lógica quanto por uma questão de melhor alocação de recursos financeiros (Pittler e White, 1999; Marley, 2000; Godwin, 2003; Meltzer e Bobo, 2006).

3.4.5 Estudos controlados e randomizados

Na tentativa de estabelecer diferenças na eficácia entre os antipsicóticos convencionais e de segunda geração no tratamento de pacientes com esquizofrenia, diversos estudos (explanatórios) controlados e randomizados em condições ideais foram conduzidos. Em geral, esses estudos utilizam variáveis de desfecho intermediárias, como por exemplo, escalas de sintomas e efeitos colaterais. Algumas metanálises compararam eficácia entre os antipsicóticos convencionais e os antipsicóticos de segunda geração na tentativa de elucidar a questão sobre qual é a melhor escolha dentre os diversos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia. Leucht et al. (1999) observaram que os antipsicóticos de segunda geração apresentaram-se superiores em termos de redução de psicopatologia geral, redução de sintomas negativos e poucos efeitos colaterais extra-piramidais quando comparados aos antipsicóticos convencionais. Em contrapartida, Geddes et al. (2000) não encontraram diferenças em termos de eficácia entre os dois grupos de

antipsicóticos, mas relatou que os antipsicóticos de segunda geração estiveram menos associados a sintomas extra-piramidais. No entanto, a metanálise conduzida por Davis et al. (2003) mostrou que alguns antipsicóticos de segunda geração apresentam maior eficácia que os antipsicóticos convencionais e que, portanto, os antipsicóticos de segunda geração não deveriam ser considerados como um grupo homogêneo. Recentemente, Leucht et al. (2009) conduziram uma metanálise de estudos controlados e randomizados comparando os antipsicóticos de segunda geração individualmente com antipsicóticos convencionais e encontraram, assim como no estudo acima citado, que alguns antipsicóticos de segunda geração (clozapina, olanzapina, risperidona e amisuprida) eram mais eficazes que os antipsicóticos convencionais. Um outro achado do estudo foi a variação no perfil de cada antipsicótico, tanto relacionada com a alteração da psicopatologia (sintomas positivos, sintomas negativos, sintomas depressivos) quanto em medidas mais gerais (de qualidade de vida) ou perfil de efeito colateral (ganho de peso, SEP, sedação). Os autores concluíram que a indicação do antipsicótico deve ser individualizada.

De uma maneira geral, as evidências encontradas baseadas nas metanálises recentes de ensaios clínicos randomizados e controlados, sob condições ideais, podem ser resumidas em: 1) assim como os antipsicóticos convencionais, os antipsicóticos de segunda geração são eficazes no controle de sintomas psicóticos; 2) as evidências de superioridade dos antipsicóticos de segunda geração em relação aos antipsicóticos convencionais em termos de eficácia não é nem robusta, nem consistente; 3) os antipsicóticos de segunda geração são diferentes em suas diversas propriedades, e portanto, não podem ser considerados como uma classe homogênea; 4) dentre os antipsicóticos de segunda geração alguns podem ser mais eficazes que

outros; 5) amisulprida, risperidona, olanzapina e clozapina mostraram-se superiores aos antipsicóticos convencionais em termos de eficácia com tamanho de efeito pequeno a médio de acordo com o esquema de Cohen³; 6) a escolha do antipsicótico, na prática clínica, deve levar em consideração a pequena superioridade em termos de eficácia, e a grande diferença dos efeitos colaterais e dos custos.

3.4.6 Estudos pragmáticos

Os estudos pragmáticos são utilizados para avaliar se o tratamento funciona sob condições de “vida real”, portanto, se o tratamento é efetivo. A avaliação de efetividade do tratamento na esquizofrenia, leva em conta, por um lado, a eficácia do antipsicótico, e de outro, a segurança e tolerabilidade do tratamento na prática clínica de rotina. As variáveis de desfecho geralmente utilizadas nesses estudos representam uma ampla gama de ganhos em saúde como, por exemplo, melhora na qualidade de vida, redução no tempo de descontinuação (tempo entre a introdução do antipsicótico e a interrupção do mesmo por conta própria ou por orientação médica), prevenção de recaída ou re-hospitalização.

Nos últimos anos, três grandes ensaios clínicos abertos, foram publicados com o propósito de comparar a efetividade dos antipsicóticos de segunda geração aos antipsicóticos convencionais em diferentes subgrupos de pacientes com esquizofrenia. Alguns pesquisadores, no entanto, consideram esses estudos híbridos

³ O esquema de Cohen (1988) apud Elkins et al. (1995) diz respeito à quantificação padronizada do aumento, incremento, melhoria ou benefício que observamos, devido à intervenção estudada, que é a magnitude do efeito, tipo *d*. O valor da magnitude do efeito nesse esquema é classificado em *d*= 0.2 como sendo um efeito «pequeno», *d*= 0.5 como «intermédio» e *d*= 0.8 como «grande». (Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale: Erlbaum; 1988)

(em parte explanatório, em parte pragmático) pelo emprego de instrumentos de pesquisa elaborados, o que os torna muito próximos dos ensaios clínicos explanatórios de eficácia e menos de “mundo real” (Meltzer e Bobo, 2006). O “Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness” (CATIE) foi um estudo de avaliação de efetividade do tratamento de pacientes com esquizofrenia crônica. A medida de desfecho principal utilizada no estudo foi o tempo de descontinuação do antipsicótico. Os resultados da fase I mostraram que os pacientes que receberam olanzapina apresentaram menor taxa de descontinuação (devido a todas as causas, inclusive por falta de eficácia) e que os pacientes que receberam perfenazina apresentaram redução de sintomas positivos semelhante à encontrada nos pacientes que receberam quetiapina, risperidona e ziprasidona. Além disso, com exceção da olanzapina, os antipsicóticos de segunda geração apresentaram alterações metabólicas de peso semelhantes às alterações encontradas para o antipsicótico convencional, perfenazina. Por outro lado, a olanzapina foi a medicação mais associada a ganho de peso e aumento da hemoglobina glicada, colesterol e triglicérides, os quais podem levar ao desenvolvimento de síndrome metabólica (Lieberman et al., 2005). Em outra fase desse estudo, os pacientes que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento com um ASG tiveram a medicação trocada posteriormente, e foram comparados os pacientes que receberam clozapina com os que receberam outro ASG. O resultado mostrou que a clozapina foi mais efetiva que os demais antipsicóticos de segunda geração (McEvoy et al., 2006). Outro estudo importante foi o “Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study” (CUtLASS) e a variável de desfecho principal utilizada foi a melhora na qualidade de vida. Redução de sintomas positivos e avaliação de custos também

foram variáveis utilizadas como parte do projeto. Não foi encontrada diferença para nenhuma dessas três variáveis avaliadas entre os antipsicóticos convencionais e os de segunda geração. Jones et al. (2006) concluíram que, em pacientes com esquizofrenia cujo antipsicótico foi mudado por razões clínicas, não foram encontradas desvantagens em termos de qualidade de vida, sintomas e custos caso os pacientes recebessem antipsicótico convencional ao invés de antipsicóticos de segunda geração, exceto clozapina, em um ano de seguimento.

O terceiro grande ensaio clínico foi o “European First Episode Trial” (EUFEST) que utilizou tempo de descontinuação do antipsicótico para comparar efetividade dos antipsicóticos convencionais com os antipsicóticos de segunda geração no tratamento de pacientes de primeiro surto. Os autores não encontraram diferença de efetividade e também não encontraram diferenças na redução de sintomas positivos entre os dois grupos (Kahn et al., 2008).

Esses ensaios clínicos pragmáticos trouxeram resultados interessantes e novas perspectivas para o conhecimento da efetividade dos antipsicóticos: 1) os benefícios de ASG em relação aos AC foram exagerados; 2) os ASG não apresentaram de forma uniforme maior efetividade do que os AC; 3) a clozapina foi mais efetiva do que outros antipsicóticos em pacientes refratários; 4) os ASG exceto clozapina apresentaram superioridade modesta e inconsistente na redução de sintomas negativos, cognitivos e de humor em relação aos AC; 5) cada antipsicótico apresentou perfil diferente em termos de balancear eficácia e segurança/tolerabilidade; e 6) houve considerável variação individual de resposta aos antipsicóticos e à vulnerabilidade a efeitos colaterais específicos. Esses estudos

evidenciam que não há, portanto, uma resposta simples para a questão colocada sobre a suposta superioridade dos antipsicóticos de segunda geração.

A prevenção de recaídas é uma outra medida usada para estabelecer efetividade de um antipsicótico no tratamento da esquizofrenia. No entanto, a literatura é escassa em estudos de comparação dos antipsicóticos convencionais com os antipsicóticos de segunda geração na prevenção de recaída no “mundo real”. A indicação de internação psiquiátrica geralmente denota alteração grave no comportamento do paciente, riscos para si mesmo e/ou terceiros e sintomas psicóticos que não permitem o seguimento ambulatorial sendo uma decisão de censo comum entre os psiquiatras. Assim, re-hospitalização é uma medida de desfecho ou prognóstico reconhecida e utilizada em estudos para acessar prevenção de recaída (Burns, 2007b). Os estudos de “mundo real”, apesar das limitações inerentes à sua metodologia, principalmente quando se trata de estudos observacionais retrospectivos, em que os dados são colhidos de anotações antigas e muitas vezes pouco confiáveis, fornecem dados importantes que refletem a prática clínica. Alguns estudos observacionais avaliaram a efetividade de diversos antipsicóticos, sob condições de “mundo real”, utilizando re-hospitalização como medida de desfecho (Moore et al., 1998; Conley et al., 1999; Rabinowitz et al., 2001; Patel et al., 2002; Lin et al., 2006; Castro e Elkis, 2007; Herceg et al., 2008) e serão abordados a seguir.

3.5 Re-hospitalização como variável de desfecho na avaliação de efetividade do tratamento com antipsicótico em estudos observacionais

Nos estudos de avaliação de prognóstico ou avaliação de tratamento a re-hospitalização é abordada em taxa de ocorrência para determinado grupo de pacientes e/ou tempo médio de re-hospitalização em que a diferença de tempo entre uma hospitalização e outra é apresentada em curva de sobrevivência ou em forma de média ou mediana. Em estudo de análise de sobrevivência Weiden e Olfson (1995) estimaram que 50% dos pacientes tratados com antipsicóticos convencionais seriam re-hospitalizados em um ano e 80% em dois anos de seguimento, sob condições de “mundo real”.

A maioria dos estudos observacionais que compararam a taxa de re-hospitalização ou tempo de re-hospitalização entre antipsicóticos convencionais e antipsicóticos de segunda geração apresentou resultados favoráveis aos pacientes que receberam antipsicóticos de segunda geração (Tabela 1). Assim Moore et al. (1998) encontraram menores taxas de re-hospitalização em pacientes que receberam risperidona quando comparadas às taxas de pacientes que receberam flufenazina decanoato e ao haldoperidol decanoato.

Conley et al. (1999) encontraram taxas de re-hospitalização para pacientes em uso de risperidona (n=75) de 17 % e 34%, respectivamente para seguimento de um e dois anos; e para pacientes em uso de clozapina (n=49) de 13%, em ambos os tempos, embora a diferença não tenha se mostrado estatisticamente significativa.

Em estudo similar ao de Conley et al. (1999), Rabinowitz et al. (2001) compararam taxas de re-hospitalização de pacientes que receberam alta em uso de

risperidona ou olanzapina ou antipsicótico convencional acompanhados durante um período de dois a 96 meses. As taxas de re-hospitalização no primeiro ano de seguimento foram de 31% para pacientes em uso de risperidona, 28% para pacientes em uso de olanzapina e 35% para pacientes em uso de antipsicóticos convencionais. No segundo ano, ficou evidente a vantagem dos antipsicóticos de segunda geração, que apresentaram taxa de re-hospitalização de 31% para o grupo de risperidona e 33% para grupo de olanzapina, enquanto a taxa observada para grupo de antipsicótico convencional foi de 48%.

Diferentemente dos estudos anteriores, Patel et al. (2002), observaram menores taxas de re-hospitalização, durante um ano de seguimento, para pacientes que receberam alta em uso de antipsicóticos convencionais, quando comparadas aos de pacientes que receberam olanzapina e risperidona; 20%, 34% e 35% respectivamente e a análise da curva de sobrevivência não mostrou diferença significativa.

Em outro trabalho, Lin et al. (2006), em estudo de seguimento de dois anos, observaram que os pacientes que receberam antipsicóticos de segunda geração (risperidona e clozapina) não apresentaram tempo maior de re-hospitalização quando comparados àqueles tratados com antipsicóticos convencionais, porém quanto menor a idade de início dos sintomas da esquizofrenia menor era o tempo de re-hospitalização.

Em estudo mais recente, Hecceg et al. (2008) apresentaram um dado novo ao agrupar os pacientes em casos crônicos e casos agudos. Porém, a conclusão do estudo mostrou não haver diferença entre os antipsicóticos convencionais e os de segunda geração tanto para pacientes crônicos quanto para pacientes recém

diagnosticados em relação ao risco de re-hospitalização, uma das limitações foi a amostra pequena utilizada para a pesquisa.

As limitações dos estudos anteriormente citados foram semelhantes, uma vez que são estudos observacionais, não randomizados. Além disso, os dados do tratamento ao longo do período de seguimento não estavam disponíveis. Assim, caso tenham ocorrido mudanças no tratamento durante o seguimento do estudo, a troca ou suspensão da medicação não foi levada em consideração. Além do mais, variáveis que poderiam influenciar no risco de re-hospitalização, tais como história de internações anteriores ao estudo, idade de início da esquizofrenia, história de abuso de álcool e drogas e dados de tratamentos anteriores não foram fornecidas. Em um estudo publicado anteriormente (Castro e Elkis, 2007) observamos que os pacientes em uso de clozapina apresentaram menor taxa de re-hospitalização do que os pacientes que receberam risperidona ou haloperidol, durante um tempo de seguimento de três anos. Apesar de o resultado apresentar uma tendência à diferença entre os grupos, com a análise de sobrevivência, essa diferença não foi estatisticamente significativa (log rank = 5,08; df = 2; p = 0,0791). Provavelmente a falta de poder do estudo foi devido ao tamanho pequeno da amostra.

Tabela 1 – Estudos de sobrevivência

Estudo	Desenho	Antipsicótico estudado	Tempo Seguimento	Taxa Rehospitalização	
Essock et al. (1996)	Ensaio clínico randomizado	Antipsicótico convencional	1 ano	30%	
		Clozapina		18%	
Moore et al. (1998)	Observacional	Flufenazina decanoato	1 ano	21%	
Love et al. (1999)	Observacional	Haldol decanoato	1 ano	36%	
		Flufenazina decanoato		26%	
Conley et al. (1999)	Observacional	Haldol decanoato	1 ano	26%	
		Clozapina		13%	
Rabinowitz et al. (2001)	Observacional	Risperidona	1 ano	17%	
		Clozapina		2 anos	13%
		Risperidona		34%	
Patel et al. (2002)	Observacional	Antipsicótico convencional	1 ano	35%	
		Olanzapina		28%	
		Risperidona		31%	
		Antipsicótico convencional		2 anos	48%
		Olanzapina		31%	
Conley et al. (2003)	Observacional	Risperidona	1 ano	33%	
		Antipsicótico convencional		1 ano	20%
		Olanzapina		34%	
Herceg et al. (2008)	Observacional	Risperidona	1 ano	35%	
		Flufenazina decanoato		1 ano	21%
		Haloperidol decanoato			35%
		Clozapina			10%
		Olanzapina			13%
Risperidona	12%				
Herceg et al. (2008)	Observacional	Haloperidol	2 anos	31%	
		Flufenazina		31%	
		Clozapina		14%	
		Olanzapina		12%	
		Risperidona		13%	
		Antipsicótico convencional		2 anos	37%
Antipsicótico de segunda geração	40%				

FONTE: Dados do autor.

4. MÉTODO

4. MÉTODO

O estudo foi realizado em duas etapas que serão delineadas a seguir.

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas, aprovação número 368/06.

4.1 Casuística

Na primeira etapa do estudo, foram selecionados os sujeitos com diagnóstico de esquizofrenia que receberam alta da internação do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP) durante o período de dezembro de 1997 a dezembro de 1999.

A seleção dos sujeitos foi feita pelo sistema de dados do IPq-FMUSP ao cruzar informações da data de alta hospitalar com diagnóstico recebido na alta. Essas informações foram preenchidas pelo médico responsável pela alta hospitalar do sujeito em formulário específico. O diagnóstico foi fornecido em campo específico desse formulário baseado nos critérios da CID-10 (OMS, 1993).

Vale ressaltar que todas as internações psiquiátricas no IPq-FMUSP são registradas e esses dados são facilmente disponíveis pelo departamento de administração do IPq.

O período escolhido deve-se ao fato do IPq começar a disponibilizar antipsicótico de segunda geração para o tratamento de sujeitos (pacientes) com esquizofrenia a partir de 1997, como parte do programa de fornecimento de

medicação de alto custo apoiada pelo Ministério da Saúde. Durante esse período (1997-1999), os antipsicóticos de segunda geração disponíveis no IPq para o tratamento de esquizofrenia eram somente a clozapina e a risperidona.

Na segunda etapa do estudo, o período de coleta dos dados foi estendido para pacientes com esquizofrenia que receberam alta de internação do IPq-FMUSP entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004. Além de aumentar o tamanho da amostra desse estudo, foi possível introduzir no estudo pacientes que receberam outros antipsicóticos de segunda geração (olanzapina, ziprasidona e quetiapina) que até dezembro de 1999 não estavam disponíveis no IPq e o uso destes antipsicóticos ficava restrito à pacientes que arcavam com o custo pessoalmente ou recebiam amostra gratuita.

Os pacientes foram avaliados em três grupos de acordo com a medicação recebida na alta da *hospitalização index*: 1- pacientes que receberam alta em uso de antipsicóticos convencionais; 2- pacientes que receberam alta em uso de antipsicóticos de segunda geração, exceto pacientes que receberam clozapina (esse grupo será referido adiante apenas como grupo de antipsicóticos de segunda geração para simplificar a leitura dos resultados e discussão) e 3 – pacientes que receberam alta em uso de clozapina.

4.2 Métodos

O estudo foi desenhado para avaliar retrospectivamente a ocorrência de re-hospitalizações de pacientes acompanhados no IPq em uso de antipsicóticos convencionais ou antipsicóticos de segunda geração, exceto clozapina ou clozapina,

desde a alta hospitalar. É, portanto, um estudo observacional, de coorte, retrospectivo e unicêntrico, baseado na revisão de prontuários (Grimes, 2002).

Os prontuários selecionados foram revisados pela autora da tese a partir de uma hospitalização chamada de *hospitalização index*, que ocorreu entre dezembro de 1997 e dezembro de 2004. Após a alta da *hospitalização index* os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente no IPq sem nenhuma intervenção clínica especial.

O diagnóstico de esquizofrenia fornecido pelo sistema informatizado de dados do IPq foi confrontado com as anotações observadas durante a revisão de prontuário e a confirmação do diagnóstico foi estabelecida de acordo com o programa de computador e por meio do “checklist” de critérios operacionais para diagnóstico de transtornos psicóticos versão 4.0 (OPCRIT 4.0) que fornece boa confiabilidade no diagnóstico (McGuffin, 1991).

A re-hospitalização foi definida pela próxima internação do paciente em seguimento no estudo, após a *hospitalização index*, em qualquer hospital, por uma condição psiquiátrica. A ocorrência ou não de uma re-hospitalização foi levantada durante a revisão dos registros médicos nos prontuários disponíveis até a data de dezembro de 2002 para a primeira etapa e até dezembro de 2007 para a segunda etapa desse estudo.

4.2.1 Critério de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes internados no IPQ-FMUSP no período de dezembro de 1997 a dezembro de 2004, que receberam alta hospitalar com diagnóstico de esquizofrenia, de acordo com os critérios da CID-10, e permaneceram

com o mesmo diagnóstico ao longo do seguimento ambulatorial até dezembro de 2003 para os pacientes selecionados na primeira etapa, e dezembro de 2007 para pacientes selecionados na segunda etapa desse estudo.

4.2.2 Critério de exclusão

Os pacientes cujo diagnóstico de esquizofrenia foi questionado ou modificado durante o período de acompanhamento ambulatorial, após a alta hospitalar da *hospitalização index*, foram excluídos do estudo. Além disso, também foram excluídos os pacientes que apresentaram patologias neurológicas que pudessem ter influência no quadro psicótico, tais como epilepsia ou demência, bem como outros diagnósticos psiquiátricos de eixo I e eixo II, como o Transtorno Esquizoafetivo, Transtorno Bipolar de Humor, Transtorno Delirante Persistente, Retardo Mental, Transtorno de Personalidade.

4.2.3 Caracterização clínico-demográfica

Os dados demográficos e clínicos que pudessem influenciar no risco de re-hospitalização foram coletados a partir de revisões dos prontuários pela autora. Para a revisão de prontuários foi desenvolvido um roteiro de coleta de dados baseado em roteiro de coleta de dados utilizado no ambulatório do Projeto de epilepsia e psiquiatria (PROJEPSI) do IPq. O roteiro é apresentado no Anexo A.

4.2.3.1 Variáveis demográficas

As variáveis demográficas correspondem ao período de dezembro de 1997 a dezembro de 2004. As variáveis demográficas estudadas foram gênero e idade atual, essa última foi calculada baseada na data de alta da *hospitalização index*. Ambas correspondem ao observado em dados de identificação registrados em prontuários.

4.2.3.2 Variáveis clínicas

As variáveis clínicas correspondem ao observado em anotações referentes à *hospitalização index*. Elas foram obtidas através de revisão dos prontuários dos pacientes e estudadas de acordo com os seguintes grupos:

4.2.3.2.1 Antecedentes pessoais

Os antecedentes pessoais foram considerados a partir de evidências que ocorreram antes da *hospitalização index*. Em caso de dúvida, o antecedente não era considerado. Os seguintes antecedentes foram estudados: 1- antecedentes pessoais de abuso ou dependência de drogas ilícitas de acordo com a CID-10; 2- antecedentes pessoais de abuso ou uso de álcool de acordo com a CID-10; 3- antecedentes pessoais de concomitância de início dos sintomas psicóticos e uso de drogas e 4- antecedentes pessoais de tentativas de suicídio.

4.2.3.2.2 Antecedentes familiares

Os antecedentes familiares foram considerados a partir de evidências que ocorreram em avós, pais, irmãos, filhos e tios consangüíneos. Em caso de dúvida, o antecedente não era considerado. Foi estudada a ocorrência de transtornos psiquiátricos na família.

4.2.3.2.3 Variáveis clínicas relacionadas à esquizofrenia

A ocorrência das seguintes características clínicas relacionadas à esquizofrenia foram estudadas: 1- idade de início dos sintomas psicóticos (em anos); 2- duração da esquizofrenia, ou seja, tempo entre o início dos sintomas e a data de alta da *hospitalização index* (em anos); 3- número de antipsicóticos usados antes da *hospitalização index*; 4- número de internações prévias ao estudo; 5- antecedentes pessoais de tratamento prévio com antipsicótico; 6- antecedentes pessoais de uso prévio de antipsicótico de segunda geração; 7- antecedentes pessoais de uso prévio de clozapina; 8- período de permanência na *hospitalização index* (em dias); 9- antipsicótico e dose que o paciente recebeu na alta da *hospitalização index*; 10- tempo de re-hospitalização por motivo psiquiátrico; e 11- motivo de re-hospitalização: recaída por má adesão ao tratamento (considerada quando houve interrupção do antipsicótico por tempo maior que 15 dias), recaída por falta de resposta ao antipsicótico, recaída por redução da dose do antipsicótico, recaída por falta da medicação fornecida pelo IPq, tentativa de suicídio e motivo não relatado.

4.3 Análise Estatística

4.3.1 Testes estatísticos utilizados

As estatísticas das variáveis contínuas normalmente apresentadas foram: a média, o desvio padrão (DP), o intervalo de confiança da média (IC), a mediana e o intervalo de variação (IV). A estatística apresentada das variáveis categoriais foi a proporção (%).

O IC utilizado foi de 95%. Uma hipótese nula foi rejeitada quando $P < 0,050$. Nesses casos foi usada a expressão estatisticamente significativa para se qualificar o resultado. Quando $0,049 < P < 0,10$, afirmou-se que houve tendência para a rejeição da hipótese nula, porém o resultado não foi estatisticamente significativo.

Em relação às variáveis contínuas, quando a suposição de normalidade dos dados foi satisfeita, através do teste One-Sample Kolmogorov-Smirnov, a comparação das médias entre os grupos foi realizada através de análise de variância (ANOVA). Caso a diferença entre as variâncias fosse estatisticamente significativa era então utilizado o teste de “post hoc” (Bonferroni ou Tukey’s). Para a comparação das médias das variáveis que não apresentaram uma distribuição Normal foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e, caso a diferença entre os três grupos fosse estatisticamente significativa, era então empregado o teste não-paramétrico de comparações múltiplas de Dunn.

Para a comparação entre as proporções encontradas e as esperadas (testar o ajuste) de diferentes categorias de uma determinada variável não contínua (categorial ou ordinal) foi empregado o teste do qui-quadrado. Quando o teste do qui-quadrado

encontrou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, a identificação das diferenças foi feita através da partição do qui-quadrado.

Estudos de análise de sobrevivência avaliam a duração de tempo até um determinado evento crítico. No presente estudo, a análise de sobrevivência foi o método utilizado para avaliar o tempo de re-hospitalização para cada um dos três grupos de antipsicóticos. O tempo de re-hospitalização foi o período entre a data de alta da *hospitalização index* até uma das seguintes datas: 1) a data de re-hospitalização para os pacientes em que a re-hospitalização ocorreu dentro do período de três anos de seguimento; 2) a data da última consulta para os pacientes que não foram re-hospitalizados nesse período, ou seja, o tempo a partir da *hospitalização index* até completar três anos de seguimento para os pacientes que terminaram o estudo com o mesmo antipsicótico e não apresentaram o evento esperado (re-hospitalização); 3) a data de troca do antipsicótico e 4) a data de abandono do tratamento.

As curvas de sobrevivência foram estimadas pela fórmula produto-limite de Kaplan-Meier. O procedimento de Kaplan-Meier para análise de sobrevivência é apropriado quando a medida de tempo até o evento crítico é precisa. A variável “tempo de re-hospitalização” foi utilizada como referência ao tempo entre a alta da *hospitalização index* até a ocorrência do evento crítico, no caso, re-hospitalização; ou até o momento de censura. A maioria das censuras ocorreu pela saída dos pacientes antes do fim do estudo, ou seja, antes dos três anos de seguimento.

Para avaliar a diferença estatística entre as três curvas de sobrevivência foi empregado o teste “logrank” de Mantel-Cox. Esse teste está baseado na comparação do número de eventos críticos (re-hospitalização) observado com o número esperado

de eventos em cada momento em que ocorre um evento. O número esperado de eventos é derivado do número de casos em risco e o número de eventos em um dado momento. O peso que se dá para os eventos ao longo de toda a curva é o mesmo quando se utiliza o teste “logrank”. (Parmar e Machin, 1995).

O modelo de regressão de Cox e o método por etapas foram utilizados para identificação dos fatores associados à re-hospitalização, sendo que o grupo de antipsicótico foi considerado como uma variável explicativa com três categorias (antipsicóticos convencionais, antipsicóticos de segunda geração, exceto clozapina e clozapina). O risco foi calculado através do exponencial do coeficiente B ($\text{Exp}(B)$) que estima a mudança de risco de uma para outra intervenção. Quando o $\text{Exp}(B)$ é igual a um, por exemplo, isso significa que o risco é exatamente igual em duas intervenções.

Os cálculos estatísticos foram realizados através do programa estatístico “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS), versão 10.0 para Windows.

4.3.2 Testes de hipóteses

As hipóteses nulas principais realizadas foram:

1- Pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração, exceto clozapina, apresentam risco de re-hospitalização semelhante aos pacientes em uso de antipsicóticos convencionais.

2- Pacientes em uso de clozapina apresentam risco de re-hospitalização semelhante aos pacientes em uso de antipsicóticos convencionais e aos pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração.

Para responder a essas perguntas foi conduzido um estudo de análise de sobrevivência com os três grupos de pacientes: 1- antipsicóticos convencionais; 2- antipsicóticos de segunda geração, exceto clozapina e 3- clozapina. O teste estatístico “logrank” de Mantel-Cox foi empregado para comparar o tempo de re-hospitalização entre os três grupos de antipsicóticos. Além disso, o modelo de regressão de Cox foi empregado para avaliar o risco de re-hospitalização de acordo com o grupo de antipsicóticos e demais co-variáveis.

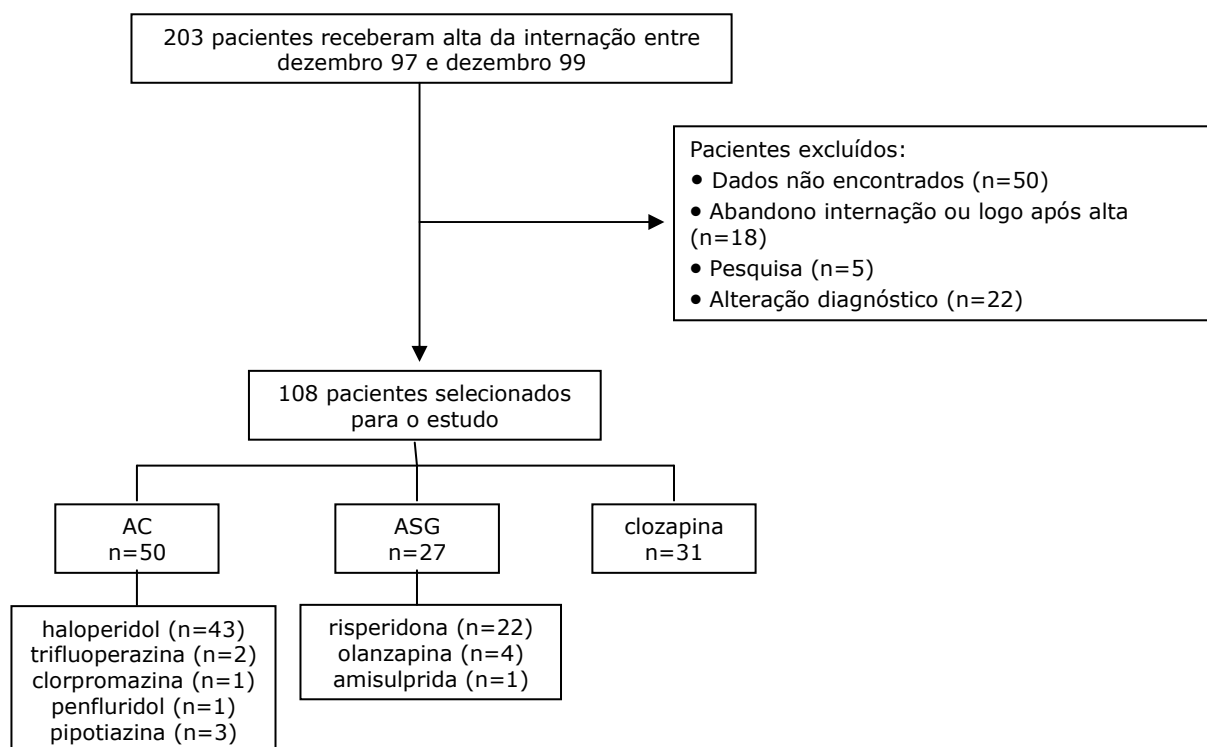
5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Primeira etapa

Na primeira etapa do estudo foram avaliados 203 pacientes com esquizofrenia, de acordo com critérios da CID-10, que receberam alta hospitalar entre dezembro de 1997 e dezembro de 1999. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão 108 pacientes foram selecionados. Dos 108 pacientes que preencheram os critérios de inclusão para o estudo 50 pacientes (46%) receberam antipsicótico convencional (AC), 27 pacientes (25%) receberam antipsicótico de segunda geração e 31 pacientes (29%) receberam clozapina (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da etapa 1



5.1.1 Caracterização clínico-demográfica

A idade média dos pacientes no grupo AC foi de 37 ± 10 anos; no grupo ASG de 38 ± 11 anos e no grupo clozapina foi de 35 ± 9 anos. A idade média de início dos sintomas foi de 23 ± 8 ; 21 ± 7 e 18 ± 6 , respectivamente, para os grupos AC, ASG e clozapina. A duração do transtorno (em anos) foi de 15 ± 9 ; 17 ± 9 ; 18 ± 8 , respectivamente, para cada grupo; o número de internações antes do estudo foi de 3 ± 5 ; 2 ± 2 ; 5 ± 6 , respectivamente, para cada grupo e o período de permanência na *hospitalização index* foi de 37 ± 26 ; 42 ± 29 ; 70 ± 43 , respectivamente, para cada grupo. O grupo que recebeu AC era composto de 20 pacientes do gênero masculino e

30 do gênero feminino; no grupo de ASG a distribuição foi, respectivamente, de 12 e 15 e no grupo de clozapina a distribuição foi, respectivamente, de 21 e 10. Houve predomínio do gênero masculino no grupo de clozapina.

No total, vinte e sete pacientes foram re-hospitalizados, o que corresponde a uma taxa de 25% em três anos de seguimento. Onze dos 50 pacientes em uso de AC (22%) foram re-hospitalizados. No grupo de pacientes em uso de ASG 11 pacientes (41%) foram re-hospitalizados e no grupo de clozapina cinco pacientes (16%) foram re-hospitalizados.

5.1.2 Subgrupo de pacientes que receberam haloperidol ou risperidona ou clozapina

A maioria dos 108 pacientes selecionados recebeu alta da *hospitalização index* em uso de um dos três antipsicóticos a seguir: 43 pacientes (45%) receberam haloperidol (17 homens e 26 mulheres), 22 pacientes (23%) receberam risperidona (10 homens e 12 mulheres) e 31 pacientes (32%) receberam clozapina (21 homens e 10 mulheres). Portanto, optou-se por analisar e comparar estatisticamente os resultados desses pacientes agrupados de acordo com o antipsicótico recebido. Esses dados foram publicados (Castro e Elkis, 2007).

5.1.2.1 Caracterização clínico-demográfica

A Tabela 2 apresenta as estatísticas para gênero, idade atual, idade de início dos sintomas, duração da esquizofrenia, período de permanência na *hospitalização index*

(período de hospitalização), número de internações anteriores ao estudo, tempo de seguimento para os pacientes que foram censurados e tempo para re-hospitalização para os pacientes que sofreram evento crítico, para cada um dos três grupos de antipsicótico.

Tabela 2 – Caracterização clínico-demográfica subgrupo – pacientes que receberam alta entre dez 97 e dez 99

Variável	Haloperidol (n = 43)				Risperidona (n = 22)				Clozapina (n = 31)			
	N	Média	DP	Mediana	N	Média	DP	Mediana	N	Média	DP	Mediana
Gênero ¹												
Masculino	17				10				21			
Feminino	26				12				10			
Idade (anos) ²		38	10	38		38	12	35		35	9	34
Idade de início sintomas (anos) ³		23	8	20		21	7	20		18	6	18
Duração do transtorno (anos) ⁴		16	9	13		17	10	14		18	8	15
Período de hospitalização (dias) ⁵		38	26	31		40	25	31		70	43	63
Número de hospitalizações ⁶		2	4	1		2	2	1		5	6	3
Tempo de seguimento dias ⁷		635	466	707		635	454	552		927	356	1095
Tempo para re-hospitalização ⁸		395	318	286		284	201	271		265	157	303

FONTE: Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

¹Houve uma tendência à diferença entre os grupos ($\chi^2 = 5.97$, $df = 2$; $p = 0.051$);

²Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F = 0.65$; $df = 2$; $p = 0.53$);

³Diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F = 3.97$; $df = 2$; $p = 0.022$) com teste de “post hoc” Bonferroni: clozapina x haloperidol (5.12; $p = 0.018$), clozapina x risperidona (2.94; $p = 0.50$), risperidona x haloperidol (2.2; $p = 0.80$);

⁴Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F = 0.50$; $df = 2$; $p = 0.61$);

⁵Diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F = 9.7$; $df = 2$; $p = 0.001$) com teste de “post hoc” Bonferroni: clozapina x haloperidol (31.95; $p = 0.001$), clozapina x risperidona (29.5; $p = 0.005$), risperidona x haloperidol (2.5; $p = 1$);

⁶Diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 14.04$, $df = 2$, $p = 0.001$) e testes de comparações múltiplas de Dunn: clozapina x haloperidol ($p < 0.001$), clozapina x risperidona ($p = 0.005$), risperidona x haloperidol ($p = 0.3737$);

⁷Diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F = 4.8$; $df = 2$; $p = 0.01$) com teste de “post hoc” Bonferroni: clozapina x haloperidol (291.53; $p = 0.015$), clozapina x risperidona (291.17, $p = 0.05$), risperidona x haloperidol (0.36; $p = 1$);

⁸Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F = 0.66$; $df = 2$; $p = 0.53$).

5.1.2.2 Análise estatística dos dados demográficos

Os testes de normalidade foram aplicados para as variáveis contínuas: idade, duração do transtorno, idade de início dos sintomas, número de hospitalizações

prévias e duração da *hospitalização index*. Apenas a variável “número de internações prévias” não apresentou distribuição normal. Portanto, foram empregados teste não-paramétrico de Kruskal Wallis e teste não-paramétrico de comparações múltiplas de Dunn para análise estatística das médias sobre número de hospitalizações prévias entre os três grupos. Os resultados demonstraram um maior número de hospitalizações prévias para o grupo de clozapina e a diferença foi estatisticamente significativa em relação aos outros dois grupos.

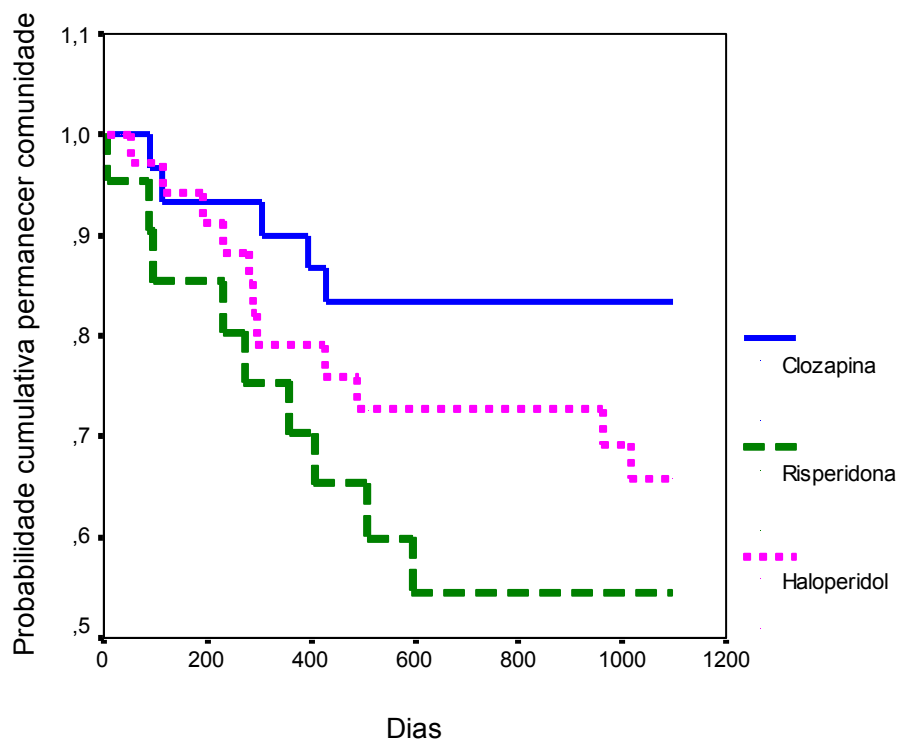
Para as demais variáveis foram empregadas análise de variância e testes de comparação de medidas “pos hoc”, quando necessário. Não houve diferença estatística entre os três grupos para idade e duração do transtorno. Para idade de início dos sintomas foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O grupo que recebeu clozapina apresentou idade de início de sintomas significativamente menor quando comparado ao grupo de haloperidol. Para a variável “duração da *hospitalização index*” houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os pacientes que receberam clozapina apresentaram um período de hospitalização mais longo do que os pacientes em uso de haloperidol ou risperidona, e não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes em uso de haloperidol e de risperidona. Em termos de distribuição de gênero houve uma tendência à diferença entre os grupos com predomínio de pacientes do gênero feminino no grupo de haloperidol e pacientes do gênero masculino no grupo de clozapina, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa.

5.1.2.3 Análise de sobrevivência

Aos 12 meses de seguimento, a porcentagem de pacientes em uso de haloperidol que permaneceu sem ser re-hospitalizada foi de 84%, aos 24 meses foi de 79% e aos 36 meses foi de 74%. Para o grupo de risperidona as porcentagens foram de 73% aos 12 meses e 59% aos 24 meses e 36 meses de seguimento. Para o grupo de clozapina as porcentagens foram de 90% aos 12 meses e 84% aos 24 e 36 meses de seguimento. A Figura 2 apresenta a curva de sobrevivência para cada um dos três grupos. Apesar do grupo de pacientes em uso de clozapina apresentar menores taxas de re-hospitalização, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos (“logrank” $\chi^2 = 5,08$; $df=2$; $p=0,079$) e mesmo quando as comparações foram feitas de dois em dois grupos com controle para Erro tipo I com método de Bonferroni ($\alpha/3 = 0,05/3 = 0,016$) não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (haloperidol x risperidona: teste “logrank” $\chi^2 = 0,9$; $p = 0,331$; haloperidol x clozapina: teste “logrank” $\chi^2 = 2,2$; $p = 0,134$; clozapina x risperidona: teste “logrank” $\chi^2 = 5$; $p = 0,026$).

As seguintes variáveis foram usadas para avaliar risco de re-hospitalização com emprego do modelo de regressão de Cox com método por etapas: idade, gênero, idade de início dos sintomas, duração da doença, número de hospitalizações prévias, período de hospitalização e grupo de antipsicóticos (com três categorias). Nenhuma dessas variáveis foi associada a um maior risco de re-hospitalização ($\chi^2 = 7,106$; $df = 7$; $p=0,418$).

Figura 2 – Curva de sobrevivência do subgrupo¹ –
pacientes que receberam alta entre dez 97 e dez 99



¹Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos (“logrank” $\chi^2 = 5,08$; $df = 2$; $p = 0,079$).

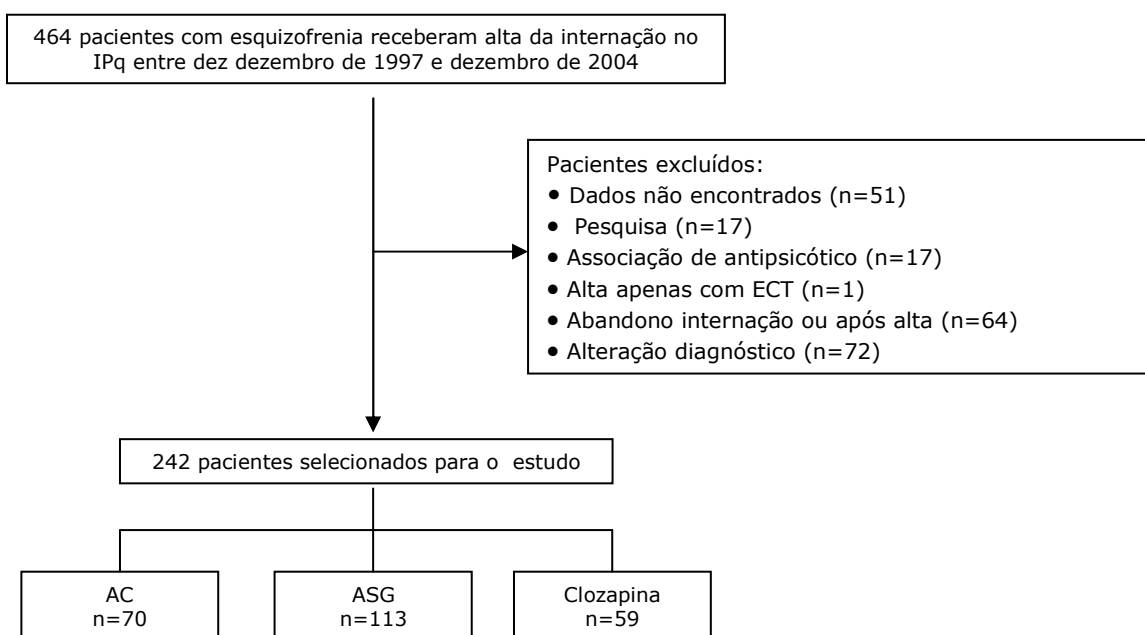
5.2 Segunda Etapa

Na segunda etapa do estudo foram coletados os dados de pacientes com esquizofrenia que receberam alta hospitalar entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004. Esses dados foram analisados em conjunto com os dados da primeira etapa.

5.3 Casuística final

Durante o período de observação do estudo, 464 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia receberam alta da internação psiquiátrica do IPq-FMUSP. Após avaliação e preenchimento dos critérios de seleção 242 pacientes foram incluídos no estudo. A Figura 3 apresenta o fluxograma do estudo.

Figura 3 – Fluxograma do estudo



5.3.1 Caracterização clínico-demográfica

5.3.1.1 Variáveis demográficas

Dentre os 242 pacientes selecionados 70 (29%) receberam antipsicótico convencional, 113 (47%) receberam antipsicótico de segunda geração, e 59 (24%) receberam clozapina. A Tabela 3 apresenta a distribuição de gênero para os três grupos de pacientes. A distribuição apresentada demonstrou um predomínio de pacientes do gênero feminino no grupo de antipsicóticos convencionais em relação aos outros dois grupos e essa diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 0,014$; $p = 0,004$).

Tabela 3 – Estatística gênero¹- pacientes com alta entre dez 97 e dez 2004

Variável	Antipsicótico convencional (n = 70)				Antipsicótico segunda geração exceto clozapina (n = 113)				Clozapina (n = 59)			
	N	%	Média	DP	n	%	Média	DP	n	%	Média	DP
Gênero												
Masculino	29	41			70	62			36			
Feminino	41	59			43	38			23			

FONTE: Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

¹Diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Pearson $\chi^2 = 6,99$; $df = 2$; $p = 0,03$) e com partição qui-quadrado: (ASG+clozapina) x AC ($\chi^2 = 0,014$; $p = 0,004$).

A estatística para a variável idade atual é apresentada na Tabela 4. A distribuição demonstra predomínio de pacientes com mais idade entre os pacientes em uso de antipsicóticos convencionais e a diferença é estatisticamente significativa quando esse grupo foi comparado ao grupo em uso de antipsicóticos de segunda geração ($p = 0,003$).

Tabela 4 – Estatística da idade atual¹- pacientes que receberam alta entre dez 97 e dez 2004

GRUPOS	N	Média	DP	IC 95%		IV	
				Inferior	Superior	Inferior	Superior
AC	70	42	10	40	44	23	73
ASG	113	37	10	35	39	21	77
Clozapina	59	38	9	36	41	21	64
TOTAL	242	39	10	37	40	21	77

FONTE:

¹Diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F = 5,76$; $df = 2$; $p = 0,004$), com teste de *post hoc* de Tukey's: AC x ASG ($5,10$; $p = 0,003$).

5.3.1.2 Variáveis clínicas

5.3.1.2.1 Antecedentes pessoais

Os dados referentes aos antecedentes pessoais dos pacientes com esquizofrenia, tais como o uso de drogas ilícitas (cannabis e/ou cocaína e/ou crack e/ou inalantes), álcool, tabagismo, tentativas de suicídio, o uso de drogas durante o início dos sintomas psicóticos estão disponíveis na Tabela 5. Assim, foi possível observar que os dados sobre antecedentes foram encontrados em menos da metade dos pacientes dos grupos de antipsicóticos convencionais e clozapina para a maioria das variáveis e o grupo de antipsicótico de segunda geração foi o grupo com dados mais completos. O abuso ou dependência de droga ilícita foi encontrado em 24% ($n=35$) dos pacientes. Esse antecedente pessoal foi relatado em 60% ($n=145$) de todos os pacientes do estudo ($n=242$). A taxa de abuso ou dependência de droga ilícita foi maior do que a encontrada para abuso ou dependência de álcool (19%). Dos 41% dos pacientes do estudo ($n=242$) cujo antecedente sobre tabagismo foi encontrado quase

metade tinha o hábito de fumar (48%). Em 18% (n=25) dos 56% (n=136) dos pacientes do estudo (n=242) foi encontrado concomitância entre início de sintomas e uso de drogas. Em 40% (n=31) de cerca de um terço (n=78) dos pacientes do estudo foi encontrado referência sobre antecedente pessoal de suicídio. A distribuição observada para essas variáveis não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos.

5.3.1.2.2 Antecedentes familiares

A Tabela 5 apresenta os dados estatísticos para a variável antecedente psiquiátrico na família dos pacientes com esquizofrenia no estudo. Foi encontrado em 66% (n=100) dos 63% (n=152) dos pacientes do estudo (n=242) referência à presença de antecedentes psiquiátricos na família.

Tabela 5 - Antecedentes pessoais e familiares – pacientes que receberam alta entre dez 97 e dez 2004

Variáveis	AC (n=70)		ASG (n=113)		Clozapina (n=59)		TOTAL	
	N	%	n	%	N	%	n	%
Uso de droga ilícita¹	30	43*	88	78*	27	46*	145	60
Sim	1	3**	25	28**	9	33**	35	24
Não	29	97**	63	72**	18	67**	110	76
Uso de álcool¹	28	40*	81	72*	24	41*	133	55
Sim	4	14**	15	19**	6	25**	25	19
Não	24	86**	66	81**	18	75**	108	81
Tabagismo¹	20	29*	58	51*	22	37*	100	41
Sim	9	45**	26	45**	13	59**	48	48
Não	11	55**	32	55**	9	41**	52	52
Uso droga no início do transtorno¹	29	41*	82	73*	25	42*	136	56
Sim	1	3**	18	22**	6	24**	25	18
Não	28	97**	64	78**	19	76**	111	82
Tentativa de suicídio¹	16	23*	48	42*	14	24*	78	32
Sim	8	50**	17	35**	6	43**	31	40
Não	8	50**	31	65**	8	57**	47	60
Antecedente familiar de t. psiquiátrico¹	38	45*	82	73*	32	54*	152	63
Sim	23	60**	57	70**	20	62**	100	66
Não	15	40**	25	30**	12	38**	52	81

FONTE: Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

*Porcentagem em relação ao total de pacientes em cada grupo de antipsicótico

**Porcentagem em relação ao total de pacientes cujos dados estavam disponíveis para cada variável específica

¹Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos (p>0,05)

5.3.1.2.3 Variáveis clínicas associadas à esquizofrenia

5.3.1.2.3.1 Idade de início e duração da esquizofrenia

A Tabela 6 apresenta os dados estatísticos referentes às seguintes variáveis: idade de início dos sintomas psicóticos e duração da esquizofrenia (em anos). Essas variáveis não apresentaram distribuição normal. Portanto, foram empregados os testes não-paramétricos de Kruskal Wallis e de comparações múltiplas de Dunn para avaliação das médias. Os pacientes que receberam clozapina apresentaram menor idade de início dos sintomas e a diferença foi estatisticamente significativa: clozapina x AC ($p=0,004$) e clozapina e ASG ($p=0,007$). Em relação à duração da esquizofrenia os resultados apresentados mostram que os pacientes que receberam alta em uso de antipsicótico de segunda geração têm esquizofrenia a menos tempo do que os demais pacientes e a diferença entre os três grupos foi estatisticamente significativa. O resultado dos testes de comparações múltiplas mostrou diferença entre AC x ASG ($p=0,001$) e ASG x clozapina ($p<0,001$).

Tabela 6 – Idade de início e duração da esquizofrenia - pacientes com alta entre dez 97 e dez 2004

Variáveis	Antipsicóticos convencionais						Antipsicóticos de segunda geração						Clozapina					
					IC 95%						IC 95%						IC 95%	
	N	Média	DP	Mediana	Inf	sup	n	Média	DP	Mediana	inf	sup	n	Média	DP	Mediana	inf	sup
Idade início dos sintomas (anos)¹	66	23	8,0	21	21	25	113	22	7	20	21	23	55	19	5	17	17	20
Duração do transtorno (anos)²	66	19	8,4	16	17	21	113	15	9	12	13	17	55	19	8	18	17	21

FONTE: Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

¹Diferença estatisticamente significativa entre grupos (Kruskal Wallis χ^2 12,38, df=2, p = 0,002) e teste de comparações múltiplas (Dunn): clozapina x AC (p=0,004) e clozapina e ASG (p=0,007)

²Diferença estatisticamente significativa entre grupos (Kruskal Wallis χ^2 21,13, df=2, p < 0,001) e teste de comparações múltiplas (Dunn): AC x ASG (p=0,001) e clozapina x ASG (p<0,001)

5.3.1.2.3.2 Tratamento anterior à *hospitalização index*

A Tabela 7 apresenta as análises estatísticas das médias do número de antipsicóticos usados antes da *hospitalização index* e número de hospitalizações psiquiátricas prévias ao estudo para cada um dos três grupos. Os pacientes que receberam clozapina apresentaram maior número de antipsicóticos usados antes da *hospitalização index* e maior número de hospitalizações prévias e as diferenças foram estatisticamente significantes tanto quando a comparação foi realizada com AC ($p < 0,001$) quanto com ASG ($p < 0,001$).

Os resultados em relação à distribuição de presença de tratamento prévio com antipsicótico, uso prévio de antipsicótico de segunda geração e uso prévio de clozapina são apresentados na Tabela 8. Para a variável presença de tratamento prévio com antipsicótico foram encontrados dados para 95% dos 242 pacientes e a proporção dos dados em cada grupo de pacientes variou de 94 a 96%. Para as variáveis “uso prévio de antipsicótico de segunda geração, exceto clozapina” e “uso prévio de clozapina” foram encontrados dados para 82% dos 242 pacientes e para 84% dos 242 pacientes do estudo, respectivamente. Além disso, para ambas as variáveis a proporção de dados encontrada para cada um dos três grupos foi semelhante (81-82%). Os números apresentados na Tabela 8 e os resultados comentados são referentes apenas para os pacientes cujos dados foram encontrados. Todos os pacientes do grupo de clozapina receberam tratamento prévio, 74% dos pacientes que receberam antipsicóticos convencionais e 76% dos pacientes que receberam antipsicóticos de segunda geração também receberam tratamento prévio à *hospitalização index*. A diferença encontrada foi estatisticamente significativa

($p < 0,001$). O número de pacientes do grupo de clozapina que apresentou uso de antipsicóticos de segunda geração, inclusive clozapina, antes da *hospitalização index* foi maior quando comparado aos outros dois grupos. Essa diferença também foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabela 7 – Estatística do número de antipsicóticos e hospitalizações prévias ao estudo – pacientes que receberam alta entre dez 97 e dez 2004

Variáveis	Antipsicóticos convencionais						Antipsicóticos de segunda geração						Clozapina					
					IC 95%						IC 95%						IC 95%	
	n	Média	Média	DP	Inf	sup	n	Média	DP	Mediana	inf	sup	n	Média	DP	Mediana	inf	sup
Número de antipsicóticos usados antes hospitalização¹	66	1,3	1,3	1,2	1,0	1,6	92	1,3	1,3	1	1,0	1,6	46	3,2	1,3	3	2,8	3,4
Número de hospitalizações prévias²	66	2,5	2,5	4,3	1,5	3,6	111	1,4	2,1	0	1,0	1,7	57	4,3	4,8	3	3,0	5,6

FONTE: Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

¹Diferença estatisticamente significativa entre grupos (Kruskal Wallis χ^2 54,30, df=2, p < 0,001) e teste de comparações múltiplas (Dunn): clozapina x AC (p<0,001) e clozapina x ASG (p<0,001)

²Diferença estatisticamente significativa entre grupos (Kruskal Wallis χ^2 29,37, df=2, p < 0,001) e teste de comparações múltiplas (Dunn): clozapina x AC (p=0,003) e clozapina x ASG (p<0,001)

Tabela 8 – Frequência de uso de ASG e clozapina - pacientes que receberam alta entre dez 97 e dez 2004

Variáveis	AC n (%)	ASG n (%)	Clozapina n (%)	TOTAL n (%)	P
Tratamento prévio com antipsicótico	50 (76%)	80 (74%)	57 (100%)	187 (81%)	<0,001
Uso prévio de ASG	8 (14%)	24 (26%)	30 (62%)	62 (31%)	<0,001
Uso prévio de clozapina	3 (5%)	4 (4%)	16 (34%)	23 (11%)	<0,001

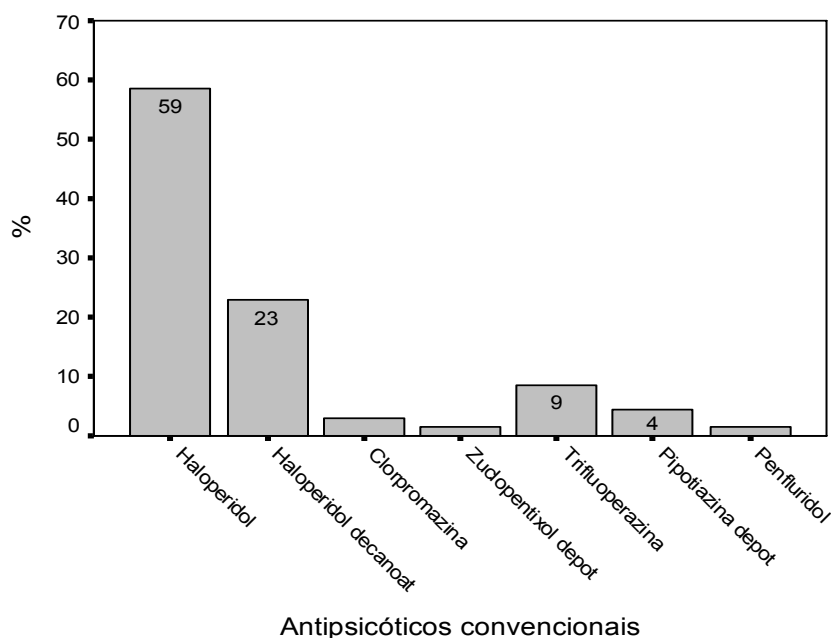
FONTE: Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.3.1.2.3.3 Variáveis relacionadas à *hospitalização index*

O tempo de permanência dos pacientes na *hospitalização index* ou duração da hospitalização foi, em média, para o grupo de AC de 45 ± 35 dias e mediana de 34 dias; para o grupo de ASG a média foi de 34 ± 28 dias e mediana de 28 dias; e para o grupo de clozapina a média foi de 73 ± 42 dias e mediana de 68 dias. Os pacientes em alta com clozapina permaneceram hospitalizados por tempo maior que os pacientes que receberam alta em uso de antipsicóticos convencionais que permaneceram hospitalizados por tempo maior que os pacientes que receberam antipsicóticos de segunda geração. As diferenças encontradas foram estatisticamente significantes com teste não-paramétrico de Kruskal Wallis (χ^2 43,13, df=2, p= 0,000) e teste não-paramétricos de comparações múltiplas de Dunn (clozapina x AC: p<0,001; clozapina x ASG: p<0,001; AC x ASG: p=0,045).

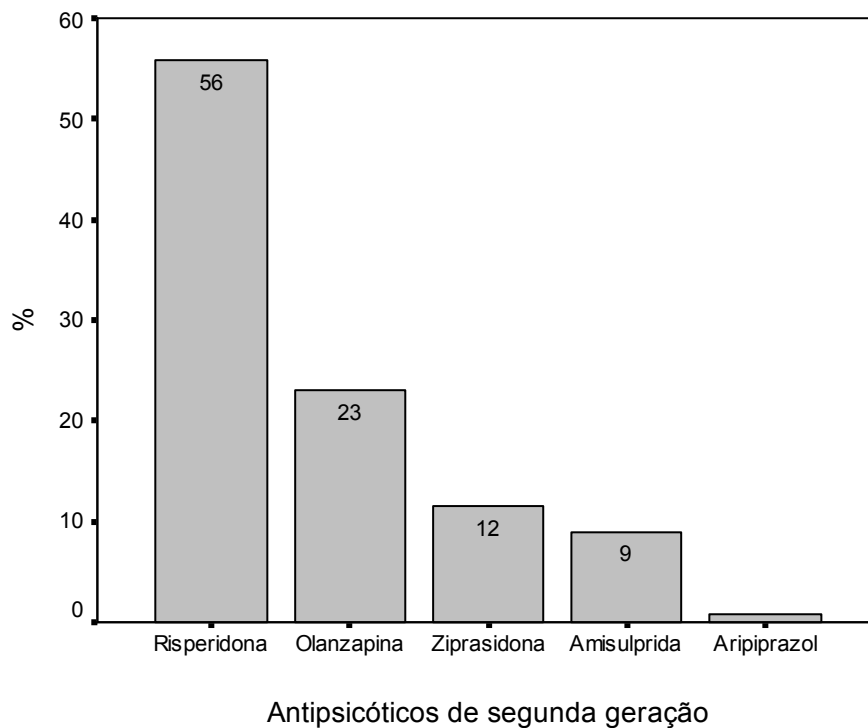
Os resultados de distribuição de frequências dos antipsicóticos recebidos na alta hospitalar para o grupo de antipsicóticos convencionais estão apresentados na Figura 4. Ela demonstra que os antipsicóticos convencionais mais frequentemente utilizados na alta hospitalar foram o haloperidol comprimido (59%) e o haloperidol decanoato (23%). Num segundo plano, esteve a trifluoperazina (9%). Pipotiazina de depósito, clorpromazina, penfluridol e zuclopentixol foram usadas cada uma em apenas três ou menos pacientes.

Figura 4 – Distribuição antipsicóticos do grupo AC –
pacientes que receberam alta entre dez 97 e dez 2004



Os resultados de distribuição de frequências dos antipsicóticos recebidos na alta hospitalar para o grupo antipsicóticos de segunda geração estão apresentados na Figura 5. Ela demonstra que o antipsicótico de segunda geração mais frequentemente utilizado na alta hospitalar foi a risperidona (56%). Num segundo plano, porém ainda com expressão significativa estiveram a olanzapina (23%) e a ziprasidona (12%) e amisulprida (9%). O aripiprazol foi utilizado apenas em um paciente.

Figura 5 – Distribuição antipsicóticos do grupo ASG –
pacientes que receberam alta entre dez 97 e dez 2004



As estatísticas referentes à média das doses utilizadas para cada antipsicótico são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9 - Estatísticas da dose usada para cada antipsicótico –
pacientes que receberam alta entre dez 97 e dez 2004

IC 95%							
	n	Média	DP	Inferior	Superior	Mínimo	Máximo
Haloperidol	41	9	10	6	12	3	65
Haloperidol depot	16	4	2	3	5	1	8
Clorpromazina	2	500	0	500	500	500	500
Risperidona	63	5	2	4	6	2	10
Olanzapina	26	19	7	16	22	5	30
Ziprasidona	13	129	33	109	149	80	160
Clozapina	59	433	156	392	473	100	800
Amisulprida	10	500	176	374	626	200	800
Zuclopentixol depot	1	400	-	-	-	400	400
Trifluoperazina	6	12	7	5	19	5	20
Pipotiazina depot	3	2	0	2	2	2	2
Aripiprazol	1	30	-	-	-	30	30
Penfluridol	1	40	-	-	-	40	40

FONTE: Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.3.1.2.3.4 Motivo de re-hospitalização

Os resultados da distribuição de freqüências dos motivos da re-hospitalização são apresentados na Tabela 10 para cada grupo de pacientes. Alguns comentários sobre a tabela abaixo estão colocados a seguir. Na maioria dos casos não houve relato do motivo de re-hospitalização (9%). A re-hospitalização ocorreu por falta de reposta à medicação em uso em 7% dos casos, por abandono do tratamento em 3% dos casos, e em apenas um caso o motivo foi a falta da medicação fornecida pelo IPq. Crise por falta de resposta foi o único motivo de re-hospitalização para os pacientes em uso de clozapina cujos dados foram relatados.

Tabela 10 - Motivos de re-hospitalização – pacientes que receberam alta entre dez 97 e dez 2004

	GRUPO			TOTAL
	AC n %	ASG n %	Clozapina n %	n %
Crise por falta resposta	4 (6%)	9 (8%)	5 (8%)	18 (7%)
Crise por abandono tratamento	2 (3%)	6 (5%)	0	8 (3%)
Crise por falta de medicação	1 (1%)	0	0	1 (0,5%)
Não relatado motivo	5 (7%)	12 (11%)	4 (7%)	21 (9%)
TOTAL	12 (17%)	27 (24%)	9 (15%)	48 (20%)

FONTE: Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.3.2 Análise de Sobrevivência

O tempo de re-hospitalização médio para os pacientes que receberam AC foi de 404 dias (DP = 281), a mediana foi de 360 dias e o IV foi de 52 a 1029 dias; para os pacientes que receberam ASG o tempo médio foi 298 dias (DP = 300), a mediana foi de 116 e o IV foi de 13 a 1033 dias; e para os pacientes em uso de clozapina o tempo médio foi de 458 dias (SD = 310), a mediana foi de 398 dias e o IV foi de 90 a 1001 dias. Aos três anos de seguimento, a porcentagem de pacientes em uso de AC re-hospitalizada foi de 17%, para o grupo de ASG a porcentagem foi de 24%, e para o grupo de clozapina a porcentagem foi de 15%.

Para os pacientes em que não ocorreu o evento, re-hospitalização, a média do tempo de seguimento foi de 466 ± 453 dias (IC= 347% - 585%) e mediana de 296 dias para o grupo em uso de antipsicóticos convencionais. Para o grupo em uso de antipsicóticos de segunda geração a média do tempo de seguimento foi de 535 ± 447

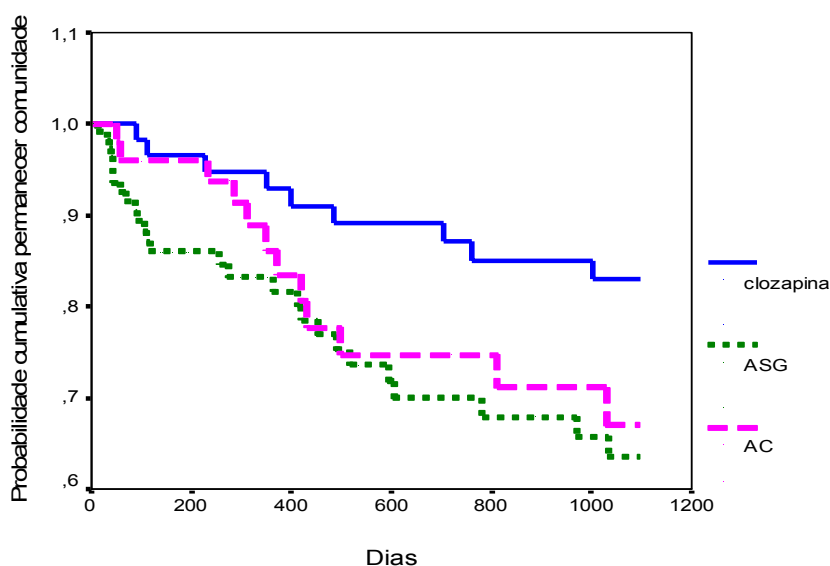
dias (IC= 439% - 630%) e mediana de 383 dias. Para o grupo em uso de clozapina a média do tempo de seguimento foi de 953 ± 308 dias (IC= 865% - 1040%) e mediana de 1095 dias. Os pacientes em uso de clozapina que não foram re-hospitalizados apresentaram maior tempo de seguimento, inclusive com mediana igual ao tempo final do estudo (1095 dias) quando comparados aos demais pacientes. O resultado demonstrou que a diferença observada foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

A Figura 6 apresenta a curva de sobrevivência para cada um dos três grupos. Os pacientes que receberam clozapina apresentaram maior sobrevivência ao longo dos três anos. A análise das curvas mostrou que houve uma diferença estatisticamente significativa (“logrank” $\chi^2 = 6,59$; $df=2$; $p=0,037$) e quando a comparação foi feita de dois em dois grupos, mesmo com controle para Erro tipo I com método de Bonferroni ($\alpha/3 = 0,05/3 = 0,0166$), uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada para o grupo de clozapina quando comparada ao grupo de antipsicótico de segunda geração (“logrank” $\chi^2 = 6,24$; $df = 1$; $p = 0,0125$) e houve tendência à diferença entre os grupos de pacientes tratados com clozapina e com antipsicóticos convencionais (“logrank” $\chi^2 = 3,06$; $df = 1$; $p = 0,080$).

O modelo de regressão de Cox foi empregado para identificar os fatores associados à re-hospitalização para as variáveis “idade atual”; “gênero”; “idade de início dos sintomas”; “duração da esquizofrenia”; “número de antipsicóticos usados antes da *hospitalização index*”; “número de hospitalizações prévias”; “período de permanência na *hospitalização index*” e “antipsicóticos”, analisados como variável com três categorias. O resultado da análise mostrou que não houve associação entre as variáveis e o risco de re-hospitalização ($\chi^2 = 10,170$; $df = 7$; $p = 0,118$). Quando o

método por etapas foi empregado houve diferença estatisticamente significativa para o grupo de clozapina e o grupo de antipsicóticos de segunda geração ($p=0,007$). O valor do Exp(B) encontrado quando foi comparado o grupo clozapina com o grupo ASG foi de 4,1, o que corresponde a uma estimativa de risco de re-hospitalização para pacientes que receberam antipsicóticos de segunda geração de cerca de 4 vezes o risco daqueles que receberam clozapina. Não houve diferença estatisticamente significativa quando as comparações foram realizadas entre o grupo de clozapina e o grupo de antipsicóticos convencionais e entre o grupo de antipsicóticos convencionais e o grupo de antipsicóticos de segunda geração.

Figura 6. Curva de sobrevivência de pacientes em uso de AC ou ASG ou clozapina.¹



¹ Diferença estatisticamente significativa entre os três grupos (“logrank” $\chi^2 = 6,59$; $df=2$; $p=0,037$) e entre clozapina x ASG (“logrank” $\chi^2 = 6,24$; $df = 1$; $p = 0,0125$).

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1 Resumo dos principais resultados

Os resultados demonstraram menor taxa de re-hospitalização para pacientes em uso de clozapina (15%), o que de certa forma era esperado. Por outro lado, o grupo que recebeu antipsicóticos convencionais apresentou uma taxa de re-hospitalização (17%) menor do que a observada para o grupo que recebeu antipsicóticos de segunda geração (23%). Esse resultado corrobora nossos achados anteriores (Castro e Elkis, 2007). No entanto, a taxa de re-hospitalização encontrada para pacientes em uso de antipsicóticos convencionais foi surpreendente, sendo mais baixa do que as encontradas em estudos anteriores (Essok et al., 1996; Rabinowitz et al., 2001; Conley et al., 2003).

O tempo de sobrevivência para cada um dos grupos variou e houve uma diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,037$). Quando as comparações foram feitas entre grupos foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu clozapina e o grupo que recebeu antipsicóticos de segunda geração ($p=0,0125$). Esse resultado final confirmou a tendência à diferença estatística encontrada entre os três grupos (pacientes em uso de haloperidol ou risperidona ou clozapina) e, entre os grupos de pacientes que receberam clozapina e risperidona na primeira etapa desse estudo.

Apesar das taxas de re-hospitalização para o grupo que recebeu clozapina e o grupo que recebeu antipsicóticos convencionais serem muito próximas, houve uma

tendência à rejeição da hipótese nula na avaliação do risco de re-hospitalização entre esses dois grupos, mas não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,080$). A probabilidade de permanecer na comunidade (sem ser re-hospitalizado) para pacientes tratados com antipsicóticos convencionais diminuiu linearmente ao longo do tempo em uma taxa maior do que a observada em pacientes tratados com clozapina (Figura 6). Uma explicação possível para essa questão pode estar relacionada ao fato de que os pacientes em uso de clozapina que não foram re-hospitalizados apresentaram tempo de seguimento maior e grande parte dos pacientes foi censurada no fim do estudo, aos 1095 dias. No caso dos pacientes em uso de antipsicóticos convencionais, aqueles que não foram re-hospitalizados apresentaram um tempo de seguimento de 296 dias, portanto, grande parte dos pacientes foi censurada antes do término do estudo, seja por abandono da medicação ou por troca do antipsicótico ao longo do seguimento. Assim, o número de pacientes em risco no cálculo para os eventos que ocorreram mais para o final do estudo, final da curva de sobrevivência, estava reduzido. Na análise de sobrevivência, portanto, esses pacientes apresentaram um risco maior de re-hospitalização do que os pacientes em uso de clozapina.

O resultado final encontrado para os pacientes tratados com antipsicótico de segunda geração (taxa de re-hospitalização de 23%) é consistente com achados dos estudos de Conley et al. (1999) e Rabinowitz et al. (2001).

Da mesma forma, a taxa de re-hospitalização encontrada para pacientes tratados com clozapina (15%), no presente estudo, também é comparável às taxas encontradas em ensaio clínico randomizado e controlado conduzido por Essok et al. (18%) e em estudos observacionais conduzidos por Conley et al. (1999 e 2003) e Herceg et al.

(2008). As taxas de re-hospitalização desses dois últimos estudos para pacientes em uso de clozapina foram, respectivamente, de 13 e 14%.

Contrariamente ao que foi observado no presente estudo, a maioria dos estudos publicados que compararam taxa ou tempo de re-hospitalização de pacientes em uso de antipsicóticos convencionais com pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração encontraram taxas que favoreceram esse último grupo.

6.2 Caracterização clínico-demográfica

De uma maneira resumida será discutido, inicialmente, o perfil demográfico dos 242 pacientes do estudo e, posteriormente, o perfil clínico. A distribuição entre os gêneros foi de 56% de homens e 44% de mulheres, o que corresponde à razão de 1,3 homem:mulher, próxima àquela encontrada em estudos recentes de incidência de esquizofrenia que questionam a distribuição igualitária entre os gêneros na esquizofrenia (Aleman et al. 2003; McGrath et al., 2004). Um dado relevante para o estudo foi o predomínio de mulheres no grupo em uso de antipsicóticos convencionais sendo que a diferença na distribuição entre gêneros desse grupo e os demais pacientes foi estatisticamente significativa. Tal aspecto deve ser enfatizado, pois o gênero feminino é um fator de risco associado a um melhor prognóstico na esquizofrenia (Isohanni et al., 2004), o que pode ter enviesado os resultados em favor do grupo tratado com antipsicóticos convencionais.

Com relação aos antecedentes pessoais e familiares estudados, o que chama a atenção são as elevadas frequências de abuso ou dependência de drogas ilícitas (24%) e de álcool (19%). A prevalência de abuso de drogas, excluindo tabaco, foi

relatada entre 40 e 60% nos pacientes com esquizofrenia e está associada a um pior prognóstico (Cantor-Graae et al., 2001), porém essas são taxas maiores do que as encontradas em nosso estudo. Além disso, encontramos frequências elevadas de tentativas de suicídio (40%) e de transtorno psiquiátrico na família (66%). Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição de frequências dessas variáveis entre os três grupos.

No que se refere à variável idade de início dos sintomas psicóticos os resultados apresentaram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os pacientes em uso de clozapina apresentaram menor idade de início da doença ($p = 0,002$). Com o emprego de testes não-paramétricos de comparações múltiplas de Dunn as diferenças foram encontradas tanto comparando esses pacientes com pacientes em uso de antipsicóticos convencionais quanto com os pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração. Assim como o gênero masculino, a idade de início precoce também está associada a um pior prognóstico na esquizofrenia (Isohanni et al., 2004) e ao desenvolvimento de refratariedade (Meltzer et al., 1997).

Em relação ao tratamento anterior à *hospitalização index*, as variáveis “número de antipsicóticos” e “número de hospitalizações anteriores” também foram estudadas, pois as mesmas podem servir como indicadores de gravidade dos casos. Os resultados encontrados mostraram que os pacientes em uso de clozapina apresentaram número maior de internações prévias ($p = 0,001$) e de uso de antipsicóticos ($p < 0,001$) comparados aos pacientes em uso de antipsicóticos convencionais e aos pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração. Em estudo anterior realizado no Projesq - Programa de Esquizofrenia do IPq, foi descrito que pacientes com esquizofrenia refratária quando comparados com os pacientes não

refratários eram predominantemente homens, com idade de início de doença mais precoce e com maior número de internações psiquiátricas (Henna et al., 1999) e, de fato, essas características são as mesmas encontradas no presente estudo. Aparentemente, portanto, os pacientes que receberam clozapina eram os pacientes mais graves e, ao mesmo tempo, foram os que apresentaram o melhor resultado em termos de sobrevivência no estudo.

Ainda em relação ao tratamento anterior, 19% dos pacientes do estudo foi medicada pela primeira vez durante a *hospitalização index*. Nenhum paciente que recebeu alta em uso de clozapina era paciente de primeiro episódio. Dos pacientes que receberam alta com antipsicóticos convencionais 24% eram de primeiro episódio e para os pacientes que receberam alta com antipsicóticos de segunda geração a porcentagem encontrada foi de 26%. Já haviam sido tratados com clozapina 5% dos pacientes em uso de antipsicóticos convencionais, 4% dos pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração e 34% dos pacientes do grupo de clozapina. Nota-se que, em termos de tratamento anterior, os grupos de antipsicóticos convencionais e antipsicóticos de segunda geração são bastante semelhantes. Os resultados estatísticos demonstraram que não houve diferença significativa entre esses dois grupos para essas variáveis.

O período da *hospitalização index* para o grupo de clozapina foi maior do que para os demais ($p < 0,001$) e os testes não-paramétricos de comparações múltiplas de Dunn mostrou haver diferença estatisticamente significativa entre clozapina e AC ($p < 0,001$), clozapina e ASG ($p < 0,001$), e entre AC e ASG ($p = 0,045$). Assim, o maior tempo de hospitalização foi o da clozapina, seguida pelos antipsicóticos convencionais, e seguidos pelos antipsicóticos de segunda geração.

Podemos interpretar tais dados de diversas maneiras. Uma delas é a de que os pacientes em uso de clozapina eram mais graves quando comparados aos pacientes dos demais grupos e, assim, necessitaram de um período maior de hospitalização para que os sintomas psicóticos fossem tratados. Outra forma de interpretação seria a de que os pacientes tratados com clozapina precisaram ficar mais tempo hospitalizados, não por que os sintomas fossem mais graves, mas para receber alta hospitalar bem o suficiente e, com isso, garantir a adesão ao tratamento e a monitorização necessária através de exames regulares de sangue.

No entanto, quando essas variáveis foram estudadas para avaliar quais poderiam estar associadas ao risco de re-hospitalização, os resultados encontrados com o modelo de regressão de Cox não apresentaram diferenças estatisticamente significantes para nenhuma delas. A única exceção foi para “antipsicóticos” que foi testado como uma variável explicativa com três categorias (convencionais ou de segunda geração ou clozapina). Nesse caso, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de clozapina e antipsicóticos de segunda geração.

Uma questão importante que se refere aos antipsicóticos deve ser levantada: um número cada vez maior de estudos de eficácia e efetividade (Davis et al., 2003; Liebermann et al., 2006; Leucht et al., 2009) mostra que os antipsicóticos enquanto classe não representam um grupo homogêneo, havendo diferenças dentro dos grupos dos antipsicóticos convencionais bem como dentro do grupo dos antipsicóticos de segunda geração. Em nosso estudo, porém, não foi possível o estudo separado de cada um dos antipsicóticos devido ao tamanho pequeno da amostra, quando os antipsicóticos eram estudados individualmente.

6.3 Limitações metodológicas

Um estudo retrospectivo está sujeito a limitações metodológicas que podem, em maior ou menor grau, induzir a erros de interpretações. Assim, é importante considerar os resultados desse estudo diante de suas limitações. Em primeiro lugar deve ser considerado que este é um estudo observacional e não um ensaio clínico randomizado e controlado, embora os estudos observacionais tenham suas próprias vantagens. É sabido que os estudos controlados, randomizados e duplo-cegos provêm melhor evidência de eficácia para um tratamento. Além disso, também foi sugerido que estudos observacionais podem produzir melhor evidência em efetividade de um tratamento quando bem conduzidos e que os ensaios clínicos randomizados e controlados podem levar a erros graves ao estimar efeito de intervenções na “vida real” (Hotopf et al., 1999).

Além da questão do desenho do estudo, uma limitação que deve ser levada em consideração foi que o tratamento dispensado na alta da *hospitalização index* foi uma decisão médica, baseada na clínica, o que pode ter gerado vieses na amostra caso tenha sido optado por introduzir antipsicóticos de segunda geração a pacientes com alterações psicopatológicas de maior gravidade ou introduzir antipsicóticos convencionais para pacientes com alterações psicopatológicas de menor gravidade. No entanto, esses dois grupos não apresentaram diferenças em termos de número de antipsicóticos usados antes da *hospitalização index*, porcentagem de pacientes tratados com antipsicóticos de segunda geração e clozapina, número de internações prévias e tempo de hospitalização.

Outra limitação que podemos levantar é que a comparação envolveu clozapina, um antipsicótico reconhecido para o tratamento de esquizofrenia refratária. Além disso, durante o período estudado, os antipsicóticos de segunda geração eram usados para pacientes que não responderam previamente aos antipsicóticos convencionais e é possível que esses pacientes também pudessem ser refratários. Por outro lado, as análises estatísticas das variáveis de tratamento prévio demonstraram que o grupo de clozapina era diferente em termos de gravidade, com maior número de internações, maior número de antipsicóticos previamente usados e maior número de antipsicóticos de segunda geração usados em relação ao grupo de antipsicóticos de segunda geração, assim como em relação ao grupo de antipsicóticos convencionais.

Assim, é possível que essa heterogeneidade na gravidade do transtorno possa ter enviesado os resultados desfavorecendo os antipsicóticos de segunda geração. No entanto, o grupo de antipsicóticos de segunda geração apresentou diferenças estatisticamente significantes apenas para idade atual (mais jovens) e tempo de doença (menor tempo de esquizofrenia) quando comparados aos antipsicóticos convencionais. Essas são variáveis que não estão associadas a um pior prognóstico. Por outro lado, a distribuição de gênero, com predomínio de mulheres pode ter favorecido o grupo que recebeu antipsicóticos convencionais. Porém, nenhuma co-variável estudada foi associada ao risco de re-hospitalização.

Em relação às pesquisas baseadas na coleta de dados de prontuários, como o presente estudo, essas dependem de anotações bem feitas e de que aspectos relevantes para o estudo não tenham sido ocultados. Porém, através de uma coleta de dados bem feita, os resultados encontrados podem refletir o “mundo real” de uso dos antipsicóticos. A metodologia usada neste estudo foi semelhante à dos estudos

observacionais prévios mencionados. Os dados utilizados foram retirados de registros dos prontuários e foi realizada revisão de prontuário para verificar o diagnóstico. Além disso, foi utilizado o sistema OPCRIT que é um instrumento confiável designado para confirmar o diagnóstico de esquizofrenia.

Devemos também enfatizar que os registros médicos, relativos ao período de acompanhamento ambulatorial após a alta da *hospitalização index*, foram cuidadosamente levantados para identificar se houve mudança do antipsicótico em uso ou diagnóstico e possíveis internações psiquiátricas fora do IPq. Os pacientes que tiveram o antipsicótico trocado ou que abandonaram o tratamento foram considerados como censurados e, o período durante o qual o antipsicótico estava sendo tomado foi utilizado para compor o cálculo de probabilidade de permanecer sem ser hospitalizado com a análise de sobrevivência. Esses dados não foram acessados em nossa publicação anterior (Castro e Elkis, 2007) e são relevantes, uma vez que a adesão ao tratamento está diretamente relacionada à prevenção de recaída (Olfson et al., 1999; Robinson et al., 1999).

6.4 Considerações finais

Re-hospitalizações e recaídas na esquizofrenia ocorrem por inúmeros fatores e estão associadas a um pior desfecho. Assim, estudos comparativos de longo tempo são necessários para pesquisar o uso dos antipsicóticos na “vida real” e, portanto, estabelecer a efetividade dos antipsicóticos. As interpretações dos resultados deste estudo precisam levar em consideração as limitações da metodologia empregada. A clozapina foi mais efetiva na prevenção de re-hospitalização do que os antipsicóticos

de segunda geração. E, surpreendentemente, os antipsicóticos convencionais apresentaram resultado mais favorável do que os antipsicóticos de segunda geração. Porém, como já foi apresentado, os antipsicóticos de segunda geração, assim como os antipsicóticos convencionais não devem ser considerados como uma classe homogênea. Por tanto, em estudos futuros, seria interessante que cada antipsicótico fosse considerado individualmente para as análises. Além do mais, o investimento em estudos de impacto financeiro e de alocação de recursos de saúde pública, em conjunto com estudos de efetividade dos antipsicóticos, mostra-se fundamental para o avanço da assistência aos pacientes com esquizofrenia.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Pela análise dos dados, podemos concluir que:

1. O grupo de pacientes que recebeu clozapina apresentou menor taxa de re-hospitalização (15%), seguido do grupo de pacientes que recebeu antipsicóticos convencionais (17%) e do grupo de pacientes que recebeu antipsicóticos de segunda geração (24%).

2. A análise de sobrevivência, representada pela probabilidade cumulativa de permanecer sem ser re-hospitalizado, demonstrou haver diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, e entre os grupos de clozapina e antipsicóticos de segunda geração.

3. A estimativa de risco de re-hospitalização para os pacientes que receberam antipsicóticos de segunda geração foi de quatro vezes o risco dos pacientes que receberam clozapina.

4. Em relação ao tempo de seguimento de pacientes que não foram re-hospitalizados, o grupo de clozapina foi o que apresentou maior tempo, e essa diferença foi estatisticamente significativa. Portanto, dentre os pacientes que não foram re-hospitalizados os pacientes que receberam clozapina permaneceram em tratamento ambulatorial por um tempo maior do que os pacientes que receberam outros antipsicóticos.

5. As variáveis clínico-demográficas associadas aos pacientes em uso de clozapina foram: gênero masculino, idade de início dos sintomas precoce, maior

período de hospitalização, maior número de hospitalizações prévias ao estudo e maior número de antipsicóticos usados prévios ao estudo. Além disso, não foram encontrados pacientes com primeiro episódio psicótico no grupo de clozapina.

6. As características encontradas no grupo de pacientes que recebeu antipsicóticos de segunda geração foram semelhantes às do grupo de pacientes que recebeu antipsicóticos convencionais. Houve diferença estatisticamente significativa apenas para as variáveis “idade atual” e “duração de doença”. Os pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração eram mais jovens e com menor tempo de diagnóstico de esquizofrenia.

7. Nenhuma das variáveis clínico-demográficas estudadas foi associada a risco de re-hospitalização, de acordo com o modelo de regressão de Cox.

ANEXOS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:565-71.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. *Am J Psychiatry*. 2004;161(Suppl 2):1-114.

Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Side effects of atypical antipsychotic drugs. *Curr Pharm Des*. 2004;10:2219-29.

Bressan RA, Costa DC, Jones HJ, Ell PJ, Pilowisky LS. Typical antipsychotic drugs - D2 receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;56:31-6.

Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:212-7.

Burns T. Evolution of outcome measures in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007a, 191(Suppl 50):1-6

Burns T. Hospitalisation as an outcome measure in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007b;191(Suppl 50):37-41.

Cantor-Graae E, Nordstrom LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res*. 2001;48:69-82.

Castro APW, Elkis H. Rehospitalization rates of patients with schizophrenia discharged on haloperidol, risperidone or clozapine. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29:207-12.

Conley RR, Love RC, Kelly DL, Bartko JJ. Rehospitalization rates of patients recently discharged on a regimen of risperidone or clozapine. *Am J Psychiatry*. 1999;156:863-8.

Conley R, Kelly DL, Love R, McMahon RP. Rehospitalization risk with second-generation and depot antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry*. 2003;15:23-31.

Crow TJ. The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *Br J Psychiatry*. 1986;149:419-29.

Dainesi SM, Elkis H. Cenário atual da pesquisa clínica: foco em Psiquiatria. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29:283-90.

Davis JM, Shaffer CB, Killian GA, Kinard C, Chan C. Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1980, special report:109-26.

Davis JM, Barter JT, Kane JM. Antipsychotic drugs. In Kaplan HI, Sadock BJ (eds.). *Comprehensive textbook of psychiatry*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1989. p.1591-626.

Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;21:467-77.

Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:553-64.

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;52:735-46.

Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(Supl 1):23-6.

Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am*. 2007;30:511-33.

Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R, Cavalcante S, Minicucci W. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30:77-85.

Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull.* 1996;32:683-97.

Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptors occupancy in patients treated with classical neuroleptic and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:538-44.

Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull.* 1997;23:637-51.

Fleischhacker WW. Second generation antipsychotics. *Psychopharmacology.* 2002;162:90-1.

Frota LH. Cinquenta Anos de Medicamentos Antipsicóticos em Psiquiatria. Rio de Janeiro: Dilem Informática; 2006. p.1-486. Disponível em: <http://www.scribd.com/doc/7103287/Lh-Frota-Ed-Anos-de-Medicamentos-Antipsicoticos>.

Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* 2000;321:1371-6.

Greenhalgh T. Is my practice evidence-based? *Br Med J.* 1996;313:957-8.

Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet.* 2002;359:57-61.

Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R, Lam M, Seguin R. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol*. 2003;22:3-28.

Hafner H, Maurer K, Loffer W, Riecher-Rossler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1993; 162:80-6.

Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2001;158:176-84.

Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? *Br Med J*. 1999;319:652-3.

Heikkila JI, Alhava E, Olkinuora M, Palva I. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet*. 1975;7935:611.

Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1409-16.

Herceg M, Jukic V, Vidovic D, Erdeljić V, Čelić I, Kozumplik O, Bagarić D, Radić MS. Two-year rehospitalization rates of patients with newly diagnosed or chronic schizophrenia on atypical or typical antipsychotic drugs retrospective cohort study. *Croat Med J*. 2008;49:215-23.

Hippius H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 (Suppl 12):22-3.

Hogarty GE, Schooler NR, Baker RW. Efficacy versus effectiveness. *Psychiatric Serv*. 1997;48:1107.

Honigfeld G, Patin J. A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. *Hosp Community Psychiatry*. 1990;41:882-5.

Hotopf M, Churchill R, Lewis G. Pragmatic randomized controlled trials in psychiatry. *Br J Psychiatry*. 1999;175:217-23.

Huber G, Gross G, Schuttler R. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull.* 1980;6:592-605.

Isohanni M, Isohanni I, Koponen H, Koskinen J, Laine P, Lauronen E, Miettunen J, Mäki P, Riala K, Räsänen S, Saari K, Tienari P, Veijola J, Murray G. Developmental precursors of psychosis. *Curr Psychiatry Rep.* 2004;6:168-75.

Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250:274–85.

Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. 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). *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:1079-87.

Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18:CD00308.

Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe I, Keet IPM, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008;371:1085–97.

Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789-96.

Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19:287-302.

Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Compêndio de psiquiatria.* 7 ed. Porto Alegre: Artmed; 1997. Cap.13, p.439-66: Esquizofrenia.

Kapur S, Remington GJ, Jones C, Zipursky RB, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157:514-20.

Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:857-63.

Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. In: *Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Edinburgh: E & S Livingstone; 1919. p. 74-5.

Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1709-11.

Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal 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;35:51-68.

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;160:1209-22.

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;373:31-41.

Lieberman JA, Stroup T, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (Catie) investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.

- Lin CH, Lin SC, Chen MC, Wang SY. Comparison of time to rehospitalization among schizophrenic patients discharged on typical antipsychotics, clozapine or risperidone. *J Chin Med Assoc.* 2006;69:264-9.
- Loebel AD, Lieberman JA, ALVIR JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1992;149:1183-8.
- Malhi GS, Mitchell PB. Pharmacotherapy to limit weight gain caused by antipsychotic use. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:1679-86.
- Marley J. Efficacy, effectiveness, efficiency. *Aust Prescr.* 2000;23:114-5.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RSE, Davis CE, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry.* 2006;163:600-10.
- McGrath J, Saha S, Chan D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.
- McGrath J, Saha S, Welham J, Saadi OE, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med.* 2004;2:13-35.
- McGuffin P, Farmer AE, Harvey IH. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness: development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:764-70.
- Meaney AM, O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia. *Life Sci.* 2002;71:979-92.

Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and serotonin2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;251:238-46.

Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling RL, Thompson PA. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry.* 1997;154:475-82.

Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep.* 2002;4:279-83.

Meltzer HY, Bobo WV. Interpreting the efficacy findings in the Catie study: what clinicians should know. *CNS Spectr.* 2006;11(Suppl 7):14-24.

Meyer JM. Antipsychotic safety and efficacy concerns. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:20-26.

Möller, HJ. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences. *World J Biol Psychiatry.* 2000;1:75-91.

Moore DB, Kelly DL, Sherr JD. Rehospitalisation rates for decanoate antipsychotics and pharmaco-economic implications: comparison with risperidone. *Am J Health System Pharmacy.* 1998;55(Suppl 4):17-19.

Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller del D, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroup TS, Miller AL. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(11):1751-62.

Moreira FA, Guimarães FS. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. *Medicina, Ribeirão Preto.* 2007;40:63-71.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia*: NICE Technology Appraisal Guidance No. 43. London: NICE; 2002.

Olfson M, Mechanic D, Boyer CA, et al. Assessing clinical predictions of early rehospitalisation in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1999;187:721-29.

OMS. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamentos da CID 10*: descrição clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.

Parmar MKB, Machin D. *Survival Analysis: a practical approach*. West Sussex - England: John Wiley & Sons; 1995.

Patel NC, Dorson PG, Edwards N, Mendelson S, Crismon ML. One-year rehospitalization rates of patients discharged on atypical versus conventional antipsychotics. *Psychiatr Serv*. 2002;53:891-3.

Pittler MH, White AR. Efficacy and effectiveness. *Focus Altern Complement Ther*. 1999;4:109-10.

Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia: clinical review. *BMJ*. 2007;335:91-5.

Portela OT, Schmidt AS. Proposta de metodologia de avaliação e diagnóstico de gestão hospitalar. *Rev Paul Enferm*. 2008;21:198-202.

Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z, Mark M, Nahon D, Davidson M. Rehospitalization rates of chronically ill schizophrenic patients discharged on a regimen of risperidone, olanzapine, or conventional antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2001;158:266-9.

Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koren A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Bilder R, Goldman R, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first-episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:241-7.

Shirakawa I, Bressan RA, Chaves AC. Tratamento farmacológico da esquizofrenia. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari JJ. *O desafio da esquizofrenia*. São Paulo: Lemos Editorial; 2001. p.135-48.

Siris, SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2001;15:127-35.

Smith S. Effects of antipsychotics on sexual and endocrine function in women: implications for clinical practice. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(Suppl 1):S27–S32.

Stahl SM. *Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas*. 2a. ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2002. Cap. 10 e 11, p.357-448: Psicose e Esquizofrenia, Antipsicóticos.

Stip E. Happy birthday neuroleptics! 50 years later: la folie du doute. *Eur Psychiatry*. 2002;17:115-9.

Tandon R, Carpenter WT, Davis JM. First- and second-generation antipsychotics: learning from CUtLASS and CATIE. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:977-8.

Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;24:87-98.

Woods SW, Stolar M, Sernyak MJ, Charney DS. Consistency of atypical antipsychotic superiority to placebo in recent clinical trials. *Biol Psychiatry*. 2001;49:64-70.