

**PROJETO DE PESQUISA PARA O TERCEIRO ANO DE  
RESIDÊNCIA (R3) EM PSIQUIATRIA**

**- INSTITUTO RAUL SOARES -**

**FHEMIG**

**“Esquizofrenia Refratária: Uma Atualização”**

**Residente: Alexandre Pereira**

**Orientador: Hélio Lauer**

**Período: 1998**

## CAPITULO I

# REFRATARIEDADE EM ESQUIZOFRENIA: ANÁLISE CRÍTICA CONCEITUAL

### 1. REFRATARIEDADE: ORIGEM DO TERMO

O termo refratariedade não surgiu a partir das discussões atuais sobre Esquizofrenia. Trata-se de um substantivo que, no campo bio-médico, nasceu forjado pela influência de áreas básicas como a biofísica, a microbiologia e a neurofisiologia. Segundo CARDENAL (1958), refratário refere-se a: *“Resistente à ação do fogo ou de determinados venenos ou microorganismos/ rebelde que não cede facilmente ao tratamento/ se aplica a uma fase ou período de atividade muscular ou nervosa.”* Possui ancoragem na clínica quando se refere à resposta insatisfatória ao tratamento.

De acordo com ALBERCA, citado por ESPINOSA IBORRA (1986), o termo “resistente à terapia” nasce com a introdução das terapêuticas farmacológicas, *“como expressão gráfica da racionalização da impotência - da ineficácia - ante a aplicação de meios teoricamente curativos, como nas enfermidades infecciosas...”*

O termo refratário nos diz sobre algo mais amplo, e pode revelar um caráter ideológico, referente ao seu emprego. Como aponta FERREIRA (1988), refratário também se refere àquele *“que recusa submeter-se; desobediente, insubimível”*, ou ainda, *“àquele que foge ao cumprimento da lei, preferencialmente do serviço militar”*. Na língua inglesa, o termo refractory equivale ao de refratário: *“refratário, intratável/ que não responde bem a um tratamento”* (DORLAND, 1997)

Na Psiquiatria, especificamente quando se refere à esquizofrenia, seu uso é relativamente recente:

*“Trata-se de uma expressão de início recente ( de menos de 20 anos na literatura especializada), de significação variável e heterogênea , criada, por certo, por analogia com as depressões resistentes e/ou refratárias...” ( BASTOS 1992).*

De forma mais corriqueira, o termo **refratariedade ao tratamento** passa a ser utilizado no jargão psiquiátrico, após a reintrodução da Clozapina, como opção de tratamento farmacológico para a esquizofrenia por KANE et al (1988). Desde então tem havido estudos demonstrando que a Clozapina é mais eficiente que os neurolépticos típicos na redução dos sintomas psicopatológicos, na diminuição de déficits cognitivos, na redução do número de internações hospitalares e na melhora da qualidade de vida - por permitir retorno à vida social, além de diminuir a incidência de suicídio, em uma parcela significativa de pacientes tratados (LIEBERMAN et al, 1998).

Com o otimismo da introdução de uma nova perspectiva de tratamento, questões como a de melhor identificação dos pacientes refratários (definição de critérios de refratariedade), da otimização do uso da Clozapina na prática clínica, além do financiamento de novas pesquisas em drogas, de perfil semelhante à Clozapina e da tentativa de se identificar as bases biológicas da refratariedade, passaram a ocupar boa parte do interesse de pesquisadores atuais (LIEBERMAN et al, 1998 ; MELTZER, 1997). Portanto, a expressão Esquizofrenia Refratária ganha fôlego no contexto da disponibilidade dos chamados **neurolépticos atípicos** enquanto instrumentos de primeira linha na abordagem terapêutica dos paciente esquizofrênicos que apresentavam baixa resposta aos **neurolépticos**, ditos **típicos** ou clássicos.

## **2 - REFATARIEDADE EM ESQUIZOFRENIA : TENTATIVAS DE DELIMITAÇÃO DO TERMO**

BASTOS (1992), propõe que o conceito de refratariedade ganhe maior rigor conceitual, porque do contrário *“este termo estará fadado a ser mais um significante*

*no vasto e inesgotável glossário da ciência psiquiátrica, perdendo assim toda uma validade”.*

Salienta, inicialmente, que a expressão está ligada à evolução da doença.

*“A primeira vista pareceria, de fato, redundante ou pleonástico, falarmos de refratariedade, a respeito de uma doença crônica...”e complementa: “Por seu turno, a própria expressão Esquizofrenia Refratária implicará necessariamente na existência de uma contrapartida obrigatória, isto é, da esquizofrenia de boa resposta ou reatividade terapêutica”.*

*( BASTOS, 1992 )*

De fato, esta é uma questão crucial do problema. Trata-se de definir se a evolução desfavorável, apontada pela refratariedade, é intrínseca à própria evolução da entidade mórbida e, por outro lado, se o tratamento altera o prognóstico em questão.<sup>1</sup> Este mesmo autor defende que a refratariedade deva ser aplicada à Esquizofrenia nos seguintes termos:

1. Apenas como critério clínico de resposta terapêutica parcial ou nula.
2. A expressão **refratariedade** exige um termo complementar explicativo. Isto porque refratariedade imediatamente nos remete a refratariedade a quê? Teríamos que obrigatoriamente nos remeter aos recursos terapêuticos em questão: A tal ou qual neuroléptico? À eletroconvulsoterapia? Às psicoterapias e às socioterapias? A todas as abordagens e esforços terapêuticos em conjunto? Estes empregados em quais esquemas terapêuticos e durante quanto tempo? Quais os padrões de análise dos resultados?
3. Fatores sócio-econômicos-culturais e assistenciais, tais como: desemprego, abandono ou rejeição familiar, decadência profissional, baixo rendimento funcional ou estudantil, interrupção das atividades escolares, cronificação institucional, etc., por se tratarem de questões não específicas dos pacientes esquizofrênicos, mas da população geral, não deviam ser considerados na formulação conceitual do termo refratariedade. A ênfase deveria ser dada à

---

<sup>1</sup> Uma discussão mais aprofundada do tema é proposta no capítulo 2 desta monografia.

persistência de sintomas característicos da doença, e pobre evolução dos pacientes apesar de instituído o tratamento.

Na definição de refratariedade em esquizofrenia, deve-se levar também em consideração as variáveis relativas às circunstâncias de tempo e lugar, optando por uma definição ampla que identifique claramente as circunstâncias em que a refratariedade se coloca:

*“Esquizofrenia refratária será aquela caracterizada pela persistência ou permanência de sintomas, típica ou especificamente esquizofrênicos, positivos ou negativos, após o uso correto e adequado ( em doses terapêuticas eficazes no caso dos neurolépticos), por período de tempo útil (nunca inferior de 4 a 6 meses), de todos e quaisquer recursos terapêuticos, quer farmacológicos, biológicos (ECT de 8 a 12 aplicações), psico e socioterápicos, disponíveis no presente momento, por uma determinada comunidade. Repetindo: disponíveis nas circunstâncias de tempo e lugar.” (BASTOS, 1992).*

TOSTES (1989) utiliza-se do termo **esquizofrenia resistente** quando se fala de refratariedade em esquizofrenia. Na sua revisão sobre as causas da refratariedade e possíveis intervenções, ele define refratariedade como sendo a *“persistência de sintomas produtivos apesar do uso de neurolépticos.”*, e defende a necessidade do uso do termo refratariedade:

*“O conceito de refratariedade terapêutica é necessário - e felizmente - fluido pois a medida que o conhecimento científico progride, um número cada vez maior de casos melhora com o tratamento e a faixa de pacientes resistentes ao tratamento diminui cada vez mais.” ( TOSTES, 1989 )*

BASTOS (1992) pondera que:

*“O ideal seria verificar a quais procedimentos terapêuticos o paciente não responde” e que “ critérios como necessidade de hospitalização e capacidades laborais, embora muito utilizados, me parecem inadequados por defender basicamente da interação do estado psicopatológico com fatores psicossociais.”*

### **3 - REFRACTARIEDADE: DEFINIÇÃO DE CRITÉRIOS E FATORES ASSOCIADOS**

Possivelmente, a primeira tentativa de formalizar critérios de refratariedade para a esquizofrenia tenha sido de KANE et al. (1988). Neste estudo, foi comparada a eficácia terapêutica entre a Clozapina e a Clorpromazina . Os pacientes foram selecionados a partir de referências diagnósticas balizadas pelo DSM, e todos deveriam ter sido submetidos a tratamentos anteriores com neurolépticos sem boa resposta na redução de sintomas psicóticos típicos. Por essa mesma razão, definiu um critério rígido de inclusão dos pacientes. Posteriormente, o mesmo KANE (1989), elaborou um critério menos rígido e que demonstrava melhor operacionalidade clínica que o anterior.

Em revisão sobre o tema conduzida por JALENQUES (1996), observa-se a tentativa de alguns autores de aperfeiçoamento dos critérios de refratariedade para além do referencial farmacológico. Ele agrupou alguns fatores associados à refratariedade ao tratamento na esquizofrenia - TAB. 1. Salienta que os clínicos devem procurar discernir a aparente refratariedade da real refratariedade ao tratamento. Um exemplo de falsa refratariedade seria a baixa aderência dos pacientes à medicação. Há relatos da descontinuidade do uso da medicação em até um terço dos pacientes internados e de 40 a 65% nos casos de pacientes não hospitalizados dentro de um período de seis semanas.

**Tabela 1: Fatores associados à refratariedade no tratamento de pacientes esquizofrênicos:**

<b>Fatores</b>	<b>Número de Artigos Relacionados</b>
<b>Clínicos</b>	
• Sexo masculino	2
• Início da doença antes dos 20 anos	2
• Sintomatologia negativa	3
• Severidade da doença	1
• Baixo ajustamento social pré-morbido	1
• Evolução inicial desfavorável	3
• Aspectos sócio - familiares	3
<b>Biológicos</b>	
• Sinais neurológicos discretos	1
• Baixo nível plasmático de ácido homovanílico	2
• Alteração de atividade alfa no EEG	1
• TC e RM indicando aumento ventricular cerebral e atrofia de área pré-frontal	5
Anormalidades dos receptores dopaminérgicos D2	1
<b>Farmacológicos</b>	
• Falta de resposta ao primeiro neuroléptico	1
• Demora no início do tratamento farmacológico	1
• Relação com uso concomitante de:	
Anticolinérgicos	1
Etílicos	1
Cigarro	1
• Efeitos colaterais dos neurolépticos	4

FONTE - Adaptada de Jalenques , 1996

Apesar de pesquisas atuais, exemplificadas na Tab. 1, tentarem estabelecer correlações entre a resposta aos neurolépticos e aspectos clínico-evolutivos da esquizofrenia, ainda é válida a afirmação de BROWN (1989) de que: *“até o presente momento, não é possível dizer se pacientes responsivos e não responsivos à medicação se caracterizam por entidades diferentes do ponto de vista etiológico”*.

Além do mais, ainda não existem critérios biológicos de refratariedade bem estabelecidos. Mesmo assim, esforços têm sido feitos na tentativa de se identificarem fatores precoces de refratariedade<sup>2</sup>.

Em recente colóquio sobre o tratamento da esquizofrenia, PEUSKEUS ( 1998 ) alerta para fatores que dificultam a definição de refratariedade ao tratamento. Segundo este autor, isto se daria principalmente por três motivos:

<sup>2</sup> Dados a este respeito são discutidos no capítulo 4 desta monografia.

- 1) Os pacientes não se encaixam facilmente em duas categorias distintas, de um lado os que respondem, e de outro os que não respondem ao tratamento. Há graus de resposta variados.
- 2) Os pacientes que respondem bem e aqueles que respondem mal ao tratamento não se caracterizam em grupos homogêneos isolados, ao contrário, apresentam grande diversidade, quando consideramos a sintomatologia, história clínica, resposta ao tratamento, comorbidades e, provavelmente também a etiologia. Ou seja, reproduzem o modelo clássico da doença. Além disso, os novos neurolépticos, especialmente a Clozapina, parecem alterar os limites até aqui definidos de refratariedade, pois grupos de pacientes que antes eram refratários, passam para o grupo de bons respondedores. A introdução de novos fármacos também gera novos grupos de refratariedade, por exemplo, de refratários à Clozapina.
- 3) Supõe-se que pacientes refratários sejam aqueles que não respondem bem a um tratamento adequado. É preciso então definir o que caracteriza um tratamento adequado, levando-se em conta os diversos recursos terapêuticos disponíveis. Além do mais, a definição de resposta ao tratamento apenas pela vertente dos sintomas é muito restritiva. PEUSKEUS (1998) concorda com BRENNER et al (1990) e MELTZER (1997) de que a avaliação da eficácia deve ser multidimensional, ou seja, deve levar em conta o perfil psicopatológico, além do grau de desempenho social, critérios de satisfação individual e da qualidade de vida.

MAY (1988) e BRENNER (1990), procuraram estabelecer critérios que se ajustassem às necessidades individuais dos pacientes além de parâmetros exclusivamente farmacológicos, e incluíram intervenções psicossociais e psicoterapêuticas na avaliação de refratariedade ao tratamento.

Uma comparação dos critérios propostos por estes autores pode ser melhor avaliada na TAB. 2.

**Tabela 2: Critério de Refratariedade em Esquizofrenia**

Autor/ Tipo de critério	Características Gerais
Kane - 1988 Farmacológico (Critério de Pesquisa)	Ausência de melhora significativa dos sintomas de pacientes esquizofrênicos que preenchem os critérios para esquizofrenia segundo o DSM- III-R, após pelo menos três períodos de tratamento nos últimos cinco anos com pelo menos duas classes de neurolépticos em doses



	equivalentes ou maiores que 1000 mg/dia de Clorpromazina.
Kane - 1989 Farmacológico (Critério Clínico)	Ausência de melhora significativa dos sintomas após ensaios clínicos com duas ou três classes de neurolépticos por pelo menos um mês cada, com doses correspondentes a 500 mg/dia de Clorpromazina.
May - 1988 Multidimensional	Definição de seis níveis de resposta ao tratamento, sendo que os dois últimos correspondem à refratariedade: <u>Nível 5:</u> pacientes que fizeram uso de neurolépticos em doses convencionais por no mínimo seis meses, além de terem sido incluídos em programas de suporte psicossocial sem melhora que possibilitasse sua inclusão em programas de reabilitação (ausência de remissão clínica ou social). <u>Nível 6:</u> atende às especificações acima e inclui a necessidade de tratamento intensivo hospitalar por seis meses e constatação de nível plasmático adequado do neuroléptico.
Brenner - 1990 Multidimensional (*) Critério semelhante a Kane - 1988	Define sete níveis de resposta ao tratamento: Permanência de sintomas positivos e/ou negativos com perda substancial das funções sociais (auto-cuidado, relações interpessoais e atividade ocupacional), há pelo menos dois anos, apesar da instituição de tratamento psicofarmacológico (*) e de condutas psicossociais por um período razoável de tempo. Os níveis seis e sete correspondem à refratariedade ao tratamento. O grau de resistência ao tratamento é avaliado a partir de um índice extraído de três escalas de avaliação: Brief Psychiatry Rating Scale - BPRS, Clinical Global Impression - CGI, Living Skills Survey -LSS.
Meltzer - 1997 Multidimensional	Considera aspectos como: alterações psicopatológicas, saúde física, índice de mortalidade, distúrbios do movimento secundários à medicação, necessidade de hospitalização, desempenho social e qualidade de vida

FONTE - Adaptada de Jalenques, 1996

#### 4 - REFRTARIEDADE E SUA RELAÇÃO COM O DIAGNÓSTICO EM ESQUIZOFRENIA

Parece que o adjetivo refratário, de definição tão variada, torna-se um complicador a mais na avaliação da esquizofrenia, o que não ocorre quando nos referimos a outras patologias, caso por exemplo da epilepsia refratária. No exemplo citado, a dúvida refere-se à definição dos critérios de refratariedade, já que a entidade nosológica está bem validada, mas no caso da esquizofrenia o termo confunde noções relativas ao diagnóstico, tratamento, prognóstico e evolução.

Vale ainda anotar que, sempre que nos referimos à refratariedade em esquizofrenia, ainda nos resta questionar sobre qual esquizofrenia está se falando. O termo refratariedade parece trazer à baila as clássicas questões sobre a validade do conceito de esquizofrenia, ou seja, das extensões e limites do diagnóstico, de suas diversas formas de apresentação e curso evolutivo. Embora a confiabilidade do diagnóstico de esquizofrenia tenha aumentado com a introdução, nas últimas duas décadas, de instrumentos diagnósticos amplamente divulgados como a CID - 10 e o DSM - III, a validação do diagnóstico de esquizofrenia ainda permanece como um

problema (ANDREASEN et al, 1993). É importante lembrar que alta concordância não determina a validade do diagnóstico (MELLO et al, 1995). Observa-se que de acordo com as diferenças da construção diagnóstica, a evolução, bem como a avaliação de impacto da terapêutica sobre a doença, podem variar dependendo do critério utilizado: pelo DSM, CID-10, RDC, PSE, etc., como demonstram ANDREASEN et al (1993) e HERGARTY et al (1994). Esta observação parece corroborar a proposta atual da abordagem da esquizofrenia enquanto **entidade politética**<sup>3</sup> (ELKIS, 1997). Além disto, a ausência de um conceito único para esquizofrenia, deve limitar as interpretações das pesquisas desta patologia aos critérios diagnósticos eleitos em cada estudo, havendo dificuldades na generalização de seus resultados para todo o espectro da doença (ELKIS, 1990).

Segundo SONENREICH et al (1995) e BARRETO (1996) na psiquiatria, por se desconhecerem os mecanismos das doenças e não se conseguir que elas sejam reproduzidas empiricamente, a definição dos conceitos é grandemente influenciada pelos **aspectos discursivos**, ou seja, a doença é conceituada por um determinado autor ou corrente do pensamento psiquiátrico, admitindo-se assim uma certa arbitrariedade na gênese de sua concepção, já que elementos não científicos também constituem a sua formulação.<sup>4</sup>

## 5 - REFRACTARIEDADE: O USO DO CONCEITO NA LITERATURA ATUAL

A literatura psiquiátrica atual aponta para uma inconsistência conceitual quando o tema tratado é a resposta ao tratamento da esquizofrenia. Possivelmente por uma dificuldade de se operar uma definição precisa do conceito - esquizofrenia, em relação ao seu adjetivo - refratário. Numa revisão do Medline e Lilacs, constatamos a dificuldade em encontrar um termo único que possa ser usado para definir limites da resposta ao tratamento - TAB. 3, além de parâmetros mais ou menos homogêneos que demarquem a refratariedade na esquizofrenia - TAB. 2.

---

<sup>3</sup> Politético: diz respeito a uma entidade nosológica que comporta a noção de que mesmo não preenchendo os mesmo critérios, dois ou mais indivíduos podem receber o mesmo diagnóstico.

<sup>4</sup> SONENREICH et al refere-se à arbitrariedade com que determinadas categorias diagnósticas foram definidas no DSM-III-R, a partir do voto de um número pequeno de pesquisadores. BARRETO refere-se aos fatores políticos e culturais que retiraram a homossexualidade do CID-10 e incluiu o tabagismo.

**Tabela3: Variação de termos coletados da bibliografia nacional e internacional relacionados à baixa resposta ao tratamento na Esquizofrenia.**

Nacionais	Suposto	Enfoque do Artigo
Esquizofrenia Resistente - Tostes/1989 - J B P		A
Esquizofrenias Refratárias - Bastos/1992- Neurobiologia		A
Internacionais	Suposto	Enfoque do Artigo
Refractory Schizophrenic Patient - Daniel/1998 J. Clin Psychiatry		C
Neuroleptic Resistance - Meltzer/1997 - Am J. Psychiatry		B
Difficult to treat patients with Schizophrenia - Sharma/1996 - BJP.*		C
Treatment Refractory Schizophrenia - Marrison/1996 - BJP.*		A
Treatment Resistant Schizophrenia - Barnes/1996 - BJP.*		A
Treatment Resistant Schizophrenic Patients - Kane/1996 J. Clin. Psychiat		C
Non-responsive Schizophrenic Patient - Barnes/1996 - Int. Clin. Psychophia		C
Neuroleptic - Nonresponsive Schizophrenic Patient - Meltzer/1992 - Schiz Bulletin		B
Neuroleptic - refractory patients - Barrios/1982 - L'Encéphale		B

\* mesma revista

(A) Relativo à doença (B) Relativo à medicação (C) Relativo ao paciente

FONTE - Pereira ,1998

A idéia já conhecida de que quando são forjadas inúmeras formas de se nomear um fenômeno, é porque o conceito referente a ele não está suficientemente claro, parece exemplificar-se aqui.

A falta de rigor conceitual é evidente. Todos os artigos analisados tratam da questão imposta pela resposta precária ao tratamento da esquizofrenia de forma homogênea, com ênfase nos aspectos biológicos da doença, embora os títulos de alguns dos artigos pudessem sugerir um outro enfoque temático. Se fossem tratados com mais rigor, deveriam sugerir a abordagem de diferentes aspectos da resposta terapêutica, o que não se observa - TAB. 3. A sua composição poderia nos levar a crer, que a abordagem do assunto poderia ser dividida em três classes distintas: A primeira estaria centrada nas características próprias da **entidade mórbida, esquizofrenia (A)**: entidade autônoma, que possui evolução a partir de sua história natural, o que conduziria os autores a tratarem de questões como: a da idade de início da doença, gênero acometido, fatores ambientais possivelmente associados, alterações de exame complementar, etc. A segunda estaria voltada para a resposta ao **psicofármaco (B)**: trataria das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas das drogas utilizadas, de sua eficácia terapêutica, de sua especificidade na alteração de determinados sintomas, etc. Restaria ainda a possibilidade de se tratar a questão do ponto de vista do paciente acometido pela

doença. A terceira estaria voltada para especificidades ou singularidades **do paciente esquizofrênico ( C )**: aqui caberiam referências que situassem o enfermo no contexto de sua doença, podendo ser abordados, temas tais como: das relações que o paciente estabelece com a sua doença, sejam elas de caráter objetivo ou subjetivo, bem como aqueles ligados a aspectos sócio - econômico - culturais.

## 6 - CONCLUSÕES

A discussão proposta leva as seguintes conclusões iniciais:

6.1 - O debate proposto nos últimos dez anos sobre a refratariedade na esquizofrenia reacende a polêmica sobre a validação do diagnóstico desta entidade nosológica. Como não há um conceito único para esquizofrenia que seja universalmente aceito, quando definimos a refratariedade ao tratamento, deve-se deixar claro qual o critério diagnóstico utilizado.

6.2 - A revisão do tema desmistifica a idéia de que uma entidade nosológica possa ser refratária por si só. Esquizofrenia é fruto de um constructo diagnóstico consensual, um conceito, que tomado isoladamente é abstrato e sujeito a mudanças ao longo do tempo. Esta premissa é também válida para a noção de refratariedade. Portanto, trata-se de algo infundado e, sem aplicabilidade clínica, tratar a refratariedade enquanto termo genérico que possa ser aplicado a esquizofrenia indistintamente.

6.3 - Como a resposta terapêutica depende de fatores que não se restringem à atuação de psicofármacos, os modelos multidimensionais parecem ser os mais adequados à prática clínica na **avaliação global** de resposta ao tratamento. A simples avaliação de sinais e sintomas, pode nos fornecer pistas quanto a atuação dos psicofármacos, mas esta atitude é reducionista, não abarcando a complexidade da doença e do contexto de atendimento ao paciente esquizofrênico.

6.4 - O conceito de refratariedade está relacionado à idéia de falha na utilização de recursos ao longo do tratamento. Desta forma, o conceito depende de circunstâncias, tais como da época e lugar onde o tratamento é conduzido, dos recursos econômicos disponíveis e da cultura de atenção à saúde mental de uma dada comunidade. Neste sentido, um conceito único e absoluto sobre refratariedade ao tratamento parece ser impossível. No entanto, a noção de refratariedade é válida quando leva o clínico a repensar o tratamento instituído no contexto de uma

resposta insuficiente. Talvez fosse mais pertinente, e clinicamente útil, falar que tal paciente é refratário a determinado procedimento terapêutico, ao invés de definir simplesmente, que o paciente é refratário ao tratamento de maneira generalizada.

6.5 - A definição de inadequação do tratamento é difícil e polêmica, tendo em vista as diferentes culturas de atendimento às quais os pacientes podem estar submetidos. Desta forma, uma postura positiva no âmbito da clínica, seria a de se esgotarem os recursos disponíveis aceitos como válidos em uma dada comunidade, antes que a falência das propostas terapêuticas fosse decretada. Evidentemente há um limite na atuação de quem gerencia o tratamento, na escolha dos diversos recursos a serem utilizados. Este limite deve ser definido a partir de critérios técnicos e éticos a serem definidos no contexto do atendimento clínico de cada caso.

## CAPÍTULO II

### EVOLUÇÃO CLÍNICA E RESPOSTA AO TRATAMENTO NA ESQUIZOFRENIA

#### 1 - INTRODUÇÃO

Segundo HARDING et al (1992), o termo crônico é derivado da palavra grega **chronos**, que significa **tempo**. Em medicina refere-se a uma doença de longa duração ou de freqüente recorrência. No entanto, quando diz respeito a um paciente **esquizofrênico crônico**, há uma conotação que sugere deterioração, defeito ou estados deficitários associados à idéia de incurabilidade.

De acordo com OLMEDO (1986) autores clássicos como Kraepelin, E. Bleuler, Jaspers, Leonhard e Kleist concebiam o processo esquizofrênico como uma

progressão contínua e inexorável da doença. Acreditavam na persistência de um **defeito**, mesmo que discreto, em pacientes com boa reintegração social, as chamadas “curas sociais”:

*“ De alguma forma, permanece uma delimitação elementar do impulso, uma diminuição da vitalidade e da integração, astenia e tendência à insuficiência funcional, falta de finalidade, redução do auto-domínio emocional e intencional, intolerância a cargas impostas e uma diminuição de estabelecer relações interpessoais “. ( OLMEDO, 1996 )*

As “curas”, por sua vez, estariam restritas a um número menor de pacientes como apontam: Kraepelin (2.6 - 4.1%), citado por HARDING et al (1992); M. Bleuler (20%) e Huber (27%), citados por SHIRAKAWA (1992); Helgason (3.6%) e Breier (8.6%), citados por MELTZER (1997).

Este “cacoete” da psiquiatria parece ter nascido com os teóricos que organizaram o conceito de esquizofrenia como o conhecemos hoje, ou seja, sob a influência do pensamento de Kraepelin (1856-1926) e Bleuler (1857-1939). Estes autores acreditavam em uma evolução desfavorável como norma para os casos diagnosticados de esquizofrenia. Kraepelin chega mesmo a dizer que “o *prognóstico confirma o diagnóstico*” (HARDING et al, 1992). Este autor clássico é tautológico ao dizer que se o prognóstico muda, o diagnóstico também deve ser alterado.

## **2 - FATORES DE BOM E MAU PROGNÓSTICO NA DEFINIÇÃO DO CURSO DA ESQUIZOFRENIA**

Estudos mais recentes de longo acompanhamento de pacientes esquizofrênicos têm desmistificado esta concepção clássica da evolução sempre desfavorável da doença. Cinco dos mais importantes estudos deste gênero foram revisados por HARDING et al (1992) e seus achados estão resumidos na TAB. 1. Todos eles apontam para uma heterogeneidade do prognóstico, com uma maior margem de

pacientes apresentando uma evolução favorável, ao contrário do pessimismo das observações do final do século XIX e início do século XX.

**TABELA 1. Estudos sistemáticos recentes de acompanhamento de pacientes esquizofrênicos.**

Estudo	Tamanho da amostra	Anos de acompanhamento	% de pacientes curados/ significativa melhora
• M. Bleuler (1972) ∇ (Zurich)	208	23	(53-68)
• Huber et al. (1979) ∇ (Bonn)	502	22	57
• Ciompi & Muller (1976) ∇ (Lausanne)	289	37	53
• Tsuang et al (1979) O (Iowa)	186	35	46
• Harding et al (1987) □ (Vermont)	118	32	(62-68)

□ critério diagnóstico pelo DSMIII

∇ critérios mais amplos

O critério de Feighner

NOTAS: Todos os pacientes foram submetidos a tratamentos não especificados pelo autor revisor.

FONTE - Harding et al, 1992

Baseado em dados históricos, HARDING et al (1992) alegam que as amostras de pacientes de Kraepelin e E. Bleuler estavam “contaminadas”. A amostra de Kraepelin compunha-se quase que somente de pacientes institucionalizados, enquanto que a de Bleuler teria se tornado pouco confiável em função da evasão de pacientes, prejudicando seu seguimento. Acrescenta-se que ambas as amostras apresentavam pacientes que poderiam ser classificados em uma categoria diagnóstica de quadros orgânicos. Estes dados nos levam a crer que as descrições clínicas de curso e prognóstico da esquizofrenia não eram representativas de um espectro mais global da doença.

Assim como o prognóstico, o curso da esquizofrenia tem sido descrito como heterogêneo como demonstrou bem HUBER, citado por SHIRAKAWA (1992) ao descrever setenta e três diferentes cursos para a esquizofrenia. Posteriormente, este autor reduziu este grande leque para doze tipos compostos.

Nestes termos podemos concluir que:

*“A maioria dos estudos refuta o conceito Krapeliniano de considerar a esquizofrenia como um processo de deterioração contínuo. O Curso é variável e depende de inúmeros fatores, indo desde evoluções para quadros graves até a remissão completa.” ( SKIRAKAWA, 1992)*

Nas últimas décadas vários estudos têm procurado identificar fatores de bom e mau prognóstico para a esquizofrenia. Uma compilação destes estudos, que correlacionam fatores de bom e mau prognóstico segundo vários autores no período de 1964 a 1983, foi organizada na TAB. 2.

**Tabela 2. Fatores de bom e mau prognóstico em esquizofrenia**

BOM PROGNÓSTICO	MAU PROGNÓSTICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• início agudo 1</li> <li>• confusão 1</li> <li>• história familiar de depressão 1</li> <li>• personalidade não esquizoide 1</li> <li>• depressão 1</li> <li>• fatores precipitantes 1</li> <li>• preocupação com a morte 1</li> <li>• bom ajustamento pré-mórbido ocupacional 2</li> <li>• tratamento precoce 3</li> <li>• bom ambiente familiar 3</li> <li>• pouco tempo de episódio psicótico 3</li> <li>• ajustamento psicossocial adequado 3</li> <li>• sexo feminino 4</li> <li>• pacientes moradores de países em desenvolvimento 3</li> <li>• tipo paranóide 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cronicidade da doença 5</li> <li>• início insidioso 5</li> <li>• mau ajustamento social e ocupacional 5</li> <li>• isolamento 3</li> <li>• ser solteiro, viúvo ou separado 3</li> <li>• ajustamento psicossocial pobre 3</li> <li>• ambiente familiar desfavorável 3</li> <li>• longo tempo de episódio psicótico anterior à avaliação inicial 3</li> <li>• anormalidades anatômicas dos ventrículos cerebrais 6</li> <li>• pacientes moradores de países desenvolvidos 3</li> <li>• tipo hebefrênico e simples 7</li> </ul>

1. Vaillant (1964)

2. Shephens + Astrup + magnum (1967)

3. Sartorius (1975)

4. Seeman (1982)

5. Strauss + Carpenter (1977)

6. Crow (1983)

7. Mayer Gross (1972) + M. Bleuler (1967) + H. Ey (1967)

FONTE - Adaptada de Shirakawa, 1992

Chama a atenção a presença de um maior número de categorias ligadas aos fatores de bom prognóstico, e à grande variedade de aspectos bio-psico-sociais que, possivelmente, influem no curso da doença, e na caracterização de uma amostra



homogênea para pesquisa. Achados como estes apontam para a importância da investigação clínica e suas sutilezas no seguimento terapêutico dos pacientes.

### **3 - A INFLUÊNCIA DOS DISPOSITIVOS TERAPÊUTICOS SOBRE O CURSO DA ESQUIZOFRENIA**

Neste contexto a **psicoterapia** assume papel relevante:

*“A psicoterapia, embora não cure a esquizofrenia e não modifique diretamente a sua evolução, promove condições de lidar com ela, de controlá-la ou, pelo menos, de melhor conviver com ela. Ao mudar a vida do esquizofrênico, de modo indireto, estará modificando o curso da doença naquela pessoa específica.” ( FIGUEIROA 1983)*

Mesmo com o crescimento das pesquisas neurofarmacológicas e com indicações de tratamento à base de medicação cada vez mais divulgadas, o valor da psicoterapia se destaca no âmbito dos programas de reabilitação:

*“Com a descoberta da atuação dos neurolépticos no tratamento dos delírios e das alucinações, viu-se também que em alguns pacientes essas drogas não exerciam qualquer ação. Em outros não melhoraram a volta a atividades ou a reestruturação dos processos adaptativos. Em alguns observou-se maior dificuldade nos processos de criação, de iniciativa e de aproximação das pessoas.” (FIGUEIROA, 1983)*

Nestes termos podemos concluir que:

*“A grande maioria dos autores, na atualidade, não abre mão do que pode ser obtido mediante o uso de neurolépticos, mas, por outro lado, reconhece as limitações dessa utilização isolada e busca simultaneamente os benefícios dos procedimentos psicoterápicos indicados para cada caso.” (FIGUEIROA, 1983)*

BRUSCATO et al (1998) nos lembram das dificuldades metodológicas na avaliação de estudos sobre a eficácia das psicoterapias, tendo em vista o pluralismo dos métodos psicoterápicos existentes e das dificuldades de serem analisados os aspectos subjetivos a eles inerentes.

De qualquer maneira, nenhum estudo provou definitivamente a inferioridade de um método psicoterápico individual sobre outro. O mesmo pode ser dito das psicoterapias de grupo (ZANINI et al , 1998).

Intervenções familiares específicas também parecem influir no curso da doença. Na década de 60, BROWN et al, citados por SHIRAKAWA ( 1992 ), iniciaram uma série de estudos epidemiológicos, visando dar alguma explicação para as recaídas de pacientes esquizofrênicos . Estes estudos demonstraram haver uma associação entre as Emoções Expressas - EE - dos familiares no momento da internação de pacientes esquizofrênicos e episódios de recaída com sintomas produtivos, durante um determinado período de seguimento. Além disso, pela percepção de que uma diminuição das EE estava acompanhada por uma melhora no comportamento do paciente, foi recomendado que terapias com familiares levassem em conta este aspecto.

Uma metanálise de MARI et al. de 1998 procurou avaliar o impacto das intervenções familiares no sentido de melhorar o funcionamento social do paciente. Estas intervenções tinham como objetivo a diminuição das tensões no ambiente familiar de pacientes esquizofrênicos. Os estudos revisados avaliaram a efetividade da intervenção psicossocial, focalizando primariamente a diminuição dos episódios de recaída. Os resultados da metanálise demonstraram que a intervenção familiar foi efetiva em melhorar a adesão ao tratamento medicamentoso, bem como na diminuição das internações hospitalares (possivelmente devido a uma redução dos episódios de agravamento clínico, bem como a um aumento da tolerância familiar em relação ao paciente).

Do ponto de vista da **farmacoterapia**, uma avaliação histórica demonstrou que a introdução dos neurolépticos no tratamento a longo prazo trouxe benefício para uma parcela significativa de pacientes (SHIRAKAWA, 1992).

Estudos importantes como os de DAVIS et al, citados por SHIRAKAWA (1992), que incluem uma metanálise de 29 trabalhos e 3519 pacientes, apontam para uma taxa de recaída significativamente maior entre os pacientes em uso de placebo, 55%, se comparados com aqueles em uso de neurolépticos, 19%. Isto indica que o neuroléptico tem um papel na prevenção de reagudização da doença. Por outro lado, 20% do pacientes não tiveram recaídas, mesmo após 18 meses de interrupção do tratamento, mostrando que há pacientes que podem ficar sem a medicação por longos períodos de tempo.

SHIRAKAWA et al. (1998) concluíram que ao longo de quase 50 anos, os estudos vêm demonstrando a superioridade dos neurolépticos com relação ao placebo. Mesmo assim, o risco de recaída em um ano é alto: 70% de pacientes em uso de placebo e 30% em uso de neurolépticos. Segundo este autor, os dados justificam o uso contínuo do neuroléptico para os pacientes que já apresentaram mais de duas recaídas com a suspensão do medicamento.

M. BLEULER, segundo SHIRAKAWA (1992), observou, em seus estudos de longo acompanhamento, que com o tratamento apropriado, os casos mais graves, chamados de “episódios catastróficos” desapareceram. Observou também, que os neurolépticos auxiliaram nas fases aguda e crônica da doença. Entretanto, ao longo do tempo, a maioria dos pacientes, em um determinado ponto, mantêm-se igualmente bem com ou sem a medicação. Estes dados apontam para a hipótese de que há pacientes que se mantêm estabilizados sem a medicação, após terem sido tratados no período agudo de sua doença. M. Bleuler sugere que a medicação contínua seja requerida somente se comprovado que a recaída ocorre após a descontinuação da medicação.

Uma revisão mais recente sobre a necessidade de manutenção dos neurolépticos foi conduzida pelo PRACTICE GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, 1997. Este grupo defende que uma reavaliação da necessidade de manter o neuroléptico, bem como a dosagem da medicação devem ser considerados anualmente. Pacientes que apresentaram apenas um episódio com presença de sintomas positivos e se mantiveram assintomáticos em uso contínuo da medicação por um ano, poderiam ter sua medicação suspensa. Para

pacientes que já apresentaram múltiplos episódios da doença, os neurolépticos devem ser mantidos por pelo menos cinco anos e, possivelmente, pelo resto da vida. O uso contínuo de neurolépticos, por prazo indefinido, também deve ser considerado no caso de pacientes com história de tentativas de suicídio ou comportamento violento.

Este GUIDELINE salienta que as orientações genéricas, descritas acima, podem ser recomendadas com base em circunstâncias individuais, e que não há evidências clínicas substanciais que as determinem.

Na revisão realizada por PRACTICE (1997), fica clara a utilidade do uso dos neurolépticos na fase aguda da doença, mas não esclarece as vantagens do tratamento com neurolépticos de forma contínua para todos os pacientes. Um bom exemplo disto, foi a comparação, feita pelo próprio PRACTICE (1997), de três estudos duplo-cegos que seguiram pacientes esquizofrênicos durante dois anos, utilizando-se duas formas distintas de tratamento. A primeira com uso contínuo de neurolépticos e a segunda com uso dos neurolépticos apenas nos períodos de reatuação psicótica (Target Medication). Estes estudos de pacientes por períodos relativamente curtos, apresentaram resultados bastante diversos entre si.

Por outro lado, há indícios na literatura recente que têm sustentado o uso precoce e contínuo dos neurolépticos de forma mais ampla na esquizofrenia, (KANE,1997; MELTZER et al,1998; LIEBERMAN et al,1998; WADDINGTON et al,1997).<sup>5</sup>

É importante lembrar que mesmo em uso de neurolépticos, a taxa de recaída entre os pacientes esquizofrênicos é relativamente alta, em torno de 30% (SHIRAKAWA et al, 1998). Neste sentido a medicação, por si só, não garante a estabilização da doença em quase um terço dos pacientes. Outros fatores como os já citados na TAB. 5 ilustram o fato, e reforçam a idéia de que a evolução da esquizofrenia não é linear e unitária e depende de um sistema complexo e aberto, que inclua os diversos recursos terapêuticos atuais.

#### 4 - A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO NA DEFINIÇÃO DO CURSO DA ESQUIZOFRENIA

Um estudo de metanálise de toda a literatura internacional nos últimos 97 anos (1895 à 1992) procurou analisar os efeitos dos critérios diagnósticos e dos recursos terapêuticos biológicos no prognóstico da esquizofrenia. HEGARTY et al. (1994) selecionaram 320 artigos incluindo 51.800 pacientes distribuídos em 368 coortes. Os pacientes foram divididos conforme três categorias diagnósticas:

A - Mais restrita, dita “**Kraepeliniana**”, que exigia a presença de sintomas psicóticos por pelo menos 6 meses antes do diagnóstico (caráter evolutivo). I Incluíam os critérios de : Kraepelin, Langfeldt, Feighner, DSM III e DSM-III-R.

B - Mais ampla, dita “**Não Kraepeliniana**” , que leva em conta um período mais curto da presença de sintomas psicóticos, menor ou igual a um mês (análise transversal sintomatológica), que incluía os seguintes critérios: Bleuler, Leonhard, Schneider, Mayer-Gross, CID - 8, CID - 9, DSM - II, Present State Examination (PSE/CATEGO) e o Research Diagnostic Criteria (RDC).

C - Estudos que não utilizaram critérios diagnósticos claros para a esquizofrenia foram classificados como “**Não especificados**”.

O tempo médio de acompanhamento destes estudos foi de 5.6 anos. Foram considerados pacientes com bom prognóstico aqueles que foram descritos nos estudos como: curados, em remissão, sem sintomas residuais, que apresentam sintomas leves/moderados, que melhoram sem déficit significativo, socialmente reintegrados, que estavam trabalhando, ou que viviam de forma independente. Uma síntese dos resultados desta metanálise pode ser visto na TAB. 3.

**Tabela 3. Porcentagem de coortes dos pacientes esquizofrênicos de bom prognóstico: relação entre as formas de tratamento e o sistema diagnóstico.**

Tratamento	Sistema Diagnóstico			Total de coortes
	Krapeliniano	Não Krapeliniano	Não Especificado	
• Neurolépticos (1)	31.2	48.0	51.9	45.6
• Convulsão Induzida (2)	26.9	42.2	44.0	41.7
• Lobotomia	----	-----	28.1	28.1
• Outros (3)	22.5	34.0	32.4	28.9

<sup>5</sup> Um melhor detalhamento dessa tendência, é apresentado no capítulo 4.

<b>Total de coortes</b>	<b>27.3</b>	<b>46.5</b>	<b>41.0</b>	<b>40.2</b>
-------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------

1. Típicos + Atípicos
  2. ECT + Choque Insulínico + Induzido por outras substâncias químicas.
  3. Placebo + Psicoterapia + Hidroterapia + Indução de febre + Cirurgias não neurológicas
- FONTE - Hergarty et al, 1994

Este importante estudo conclui que:

A - Ao longo deste século, mesmo levando-se em conta todas as formas de tratamento disponíveis, menos da metade dos pacientes esquizofrênicos ( 40,2%) evoluíram satisfatoriamente. Este dado é menos otimista que aqueles apresentados na TAB 1., e indica um pior prognóstico para a maioria dos casos , mesmo com a instituição de qualquer forma de tratamento.

B - Quanto maior o tempo de acompanhamento dos pacientes, pior tende a ser o prognóstico. Isto nos levaria a pensar em uma evolução natural desfavorável da doença, como defendiam os autores clássicos. No entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas.

C - O melhor prognóstico da esquizofrenia, ao longo do tempo, pode ser atribuído principalmente à introdução dos neurolépticos nos anos 50 e, possivelmente, na ênfase das intervenções familiares e comunitárias a partir dos anos 60. Como este dado independe do critério diagnóstico utilizado, supõe-se que os neurolépticos constituem-se no meio mais eficaz de alterar o curso da doença de forma satisfatória, embora isto não tenha ocorrido na maioria do casos.

D - Pacientes diagnosticados por critérios mais amplos, independente do tratamento, apresentam melhor prognóstico, com exceção para o item - Outros Tratamentos. Este dado sugere que grupos de pacientes foram erroneamente diagnosticados como esquizofrênicos, ou que este tipo de critério seleciona pacientes de melhor prognóstico da doença, ou seja, casos mais brandos que respondem melhor ao tratamento de forma geral.

E - As mudanças implementadas com relação ao diagnóstico da esquizofrenia, principalmente devido à introdução do DSM-III, mais próxima da concepção Kraepeliniana, que dá ênfase à duração e ao curso da doença como instrumento diagnóstico, alterou o prognóstico recente da esquizofrenia para pior ( veja mais a baixo).

Os resultados de HEGARTY et al (1994), foram comentados e apresentados por MELTZER (1997) na TAB. 4:

**Tabela 4. Síntese dos resultados de Hegarty et al ( 1994 ) relativos aos pacientes de bom prognóstico.**

Parâmetro	Valor (%)
• Durante todo o século	40.2
• Antes do advento do ECT	27.6
• Após o advento do ECT e antes dos neurolépticos	34.9
• Após a introdução dos neurolépticos:	
1954 - 1985	48.5
1986 - 1992	36.4

FONTE - Meltzer,1997

MELTZER (1997) comenta que apesar da medicação ter melhorado o prognóstico de um bom grupo de pacientes, inclusive se comparado com outras formas de tratamento, a maioria dos pacientes tratados com neurolépticos até 1985 (51.5%) não apresentou uma resposta satisfatória ao tratamento, havendo persistência de sintomas psicóticos e/ou de pobre desempenho social.

Além disso, houve piora do prognóstico dos pacientes tratados no período de 1986 - 1992 se comparado ao período de 1954 - 1985. Provavelmente esta diferença se deu por uma alteração dos critérios diagnósticos da esquizofrenia, em particular devido à adoção de critérios mais rígidos sugeridos pelo DSM-III e DSM- III - R, a partir da década de 80. Dessa forma, mesmo com a disponibilidade de melhor arsenal biológico de tratamento, o período 1986 - 1992 deve ter contado, na sua amostra , com casos mais “puros” e graves da doença, o que justifica o resultado aparentemente paradoxal da pesquisa.

Este é um bom exemplo de como o **discurso psiquiátrico** altera a suposta “naturalidade” das entidades nosológicas e denuncia a fragilidade de sua estrutura de saber no que diz respeito à validação diagnóstica no caso da esquizofrenia. Ou seja, a partir de uma redefinição conceitual sobre o que se deve chamar de esquizofrenia, uma nova leitura do fenômeno, bem como a interpretação dos dados de uma pesquisa empírica, ganharam nova conotação. Não nos esqueçamos de que estas propostas de mudanças foram gestadas nos EUA, onde os critérios diagnósticos para esquizofrenia eram bastante amplos até a década de 70. Neste período o diagnóstico psiquiátrico na América não era norteado pela fenomenologia

clássica, como é de costume em nosso meio, mas sim por uma escola de orientação psicodinâmica, sustentada por uma maneira muito peculiar de incorporar os conceitos da psicanálise na prática clínica (KANDEL, 1998).

## 5 - CONCLUSÕES

Uma análise dos dados aponta para as seguintes conclusões iniciais:

5.1 - Embora não tenham sido conduzidos estudos longitudinais comparativos de longo prazo entre pacientes tratados e não tratados, os dados até aqui coletados sugerem que uma parcela considerável dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, cerca de 50%, evoluem de forma satisfatória quando tratados. Parece, portanto, que o tratamento altera o curso, se não de todos, pelo menos de uma boa parcela dos pacientes esquizofrênicos. Estes dados parecem contrariar o pessimismo dos autores clássicos (período anterior à década de trinta).

5.2 - A adoção de critérios diagnósticos para a esquizofrenia que, na maioria dos estudos, não utilizava o fator evolutivo (kraepeliniano) como elemento fundamental do diagnóstico, parece ter melhorado o prognóstico da doença. Tanto é assim, que foi a partir dos anos 80, quando se deu a retomada dos fatores evolutivos pelo DSM-III, que o prognóstico apresentou-se mais sombrio. O critério diagnóstico, neste sentido, passa a funcionar como fator crucial na definição do prognóstico.

5.3 - O impacto da adoção de propostas terapêuticas mais eficazes para a esquizofrenia, especialmente com o advento dos neurolépticos a partir da década de 50, melhorou o prognóstico da doença. Convém lembrar que a maioria dos autores clássicos não dispunham dos recursos terapêuticos existentes hoje. Além do mais, eles atendiam basicamente pacientes que permaneciam internados em hospitais psiquiátricos por um longo período de tempo. Tratavam de doentes considerados casos graves, e que iatrogenicamente foram excluídos do contato social, o que deve ter contribuído para a maior cronificação de um bom número deles.

5.4 - Embora a estratégia medicamentosa tenha sido a mais estudada e ter demonstrado ser eficaz no tratamento da Esquizofrenia, ainda percebemos uma parcela significativa de pacientes - 54,4% (HERGARTY et al, 1994) que respondem insatisfatoriamente apenas ao tratamento farmacológico. Este fato reforça a necessidade de se utilizarem a psicoterapia e as intervenções sócio-familiares no



tratamento dos pacientes esquizofrênicos, pois elas podem influir no prognóstico da doença.

5.5 - Independentemente de se instituir ou não o tratamento, a clínica psiquiátrica e os dados até agora disponíveis, indicam que o curso da esquizofrenia se caracteriza pela sua heterogeneidade. Ao longo da vida, alguns pacientes podem não apresentar novos surtos da doença; a maioria apresenta exacerbações e remissões ao longo do processo de sua enfermidade; e um outro grupo de pacientes apresenta sintomas graves e debilitantes de forma contínua

## CAPÍTULO III

### NEUROCIÊNCIAS E ESQUIZOFRENIA: ANÁLISE DO PARADIGMA ATUAL E RELATO DE CINCO CASOS CLÍNICOS

#### 1. INTRODUÇÃO

Até o final do século XIX, a psiquiatria delineou seus principais quadros nosológicos. Nos últimos vinte anos, a psiquiatria atual tem proposto uma quebra da unidade nosológica proposta por Krapelin, ( **método Categórico** ), e tem apostado na investigação da correlação de grupos sintomáticos específicos e alterações cerebrais (**método Dimensional**), no sentido de melhor precisar estes quadros, agora no que se refere a sua fisiopatologia e, conseqüentemente, melhor definição dos limites diagnósticos. O método Dimensional representa, portanto, um novo modelo de investigação etiológica para a psiquiatria.

Se no passado a tradição médico-fenomenológica contribuiu para a delimitação dos quadros mórbidos, hoje os exames complementares, estruturais e funcionais, estão sendo utilizados na busca de padrões anormais de funcionamento cerebral que apontem para a etiologia destas entidades. A psiquiatria segue sua tradição na aposta de que a etiologia das grandes doenças psiquiátricas devam-se às alterações cerebrais. Nesse sentido, a psiquiatria contemporânea tem procurado marcadores biológicos para caracterizar as doenças mentais, com o objetivo de melhor validar os diagnósticos até aqui propostos, bem como, contribuir para com a definição mais clara de diretrizes ligadas à resposta ao tratamento e ao prognóstico.

A prática tem demonstrado que a construção do diagnóstico em psiquiatria embora tenha evoluído desde seus primórdios, em muitos pontos se mostra ainda bastante frágil. Um exemplo prático refere-se à inespecificidade do sintoma na indicação do

diagnóstico. Uma alucinação pode ser indício de um quadro esquizofrênico, de outros transtornos psicóticos, ou de quadros orgânicos puros.

## 2 - BREVE REVISÃO ANATÔMICO-FUNCIONAL DO ENCÉFALO

Um resumo das principais funções corticais e sub-corticais, além das possíveis alterações de comportamento relacionados às lesões cerebrais nestas áreas, é apresentado. O objetivo é sintetizar, em poucas palavras, os conhecimentos atuais sobre o funcionamento cerebral. Estes dados nos serão úteis no balizamento das discussões atuais sobre as alterações cognitivas dos transtornos psiquiátricos, bem como na análise crítica efetuada sobre alguns achados encontrados na revisão da literatura. Por exemplo, as teorias atuais que procuram explicar as alucinações na esquizofrenia, postulam alterações conectivas de origem temporal, tendo em vista que esta região cortical está relacionada com a compreensão da linguagem, bem como da interpretação dos sons ( ANDREASEN, 1997).

É sabido que o sistema nervoso central pode ter sua função alterada por inúmeras causas: AVCs, TCEs, lesões expansivas cerebrais ( tumores ou hérnias ), infecções ( bactérias, vírus, fungos ), doenças sistêmicas, uso de substâncias ( drogas, medicamentos ). A tentativa de correlacionar sintomas psiquiátricos com lesões cerebrais - **método de lesão** - tem se mostrado como o principal paradigma de inquisição científica para o desenvolvimento de formulações teóricas relativas às relações do cérebro com o comportamento ( TRANEL, 1996 ).

Os achados neuropsicológicos, oriundos dos estudos basais e ou ativados de neuroimagem, apontam para um certo número de relações ordenadas entre os sistemas neurais e psicológicos, embora ainda não se observe muita especificidade entre eles. Por exemplo, uma diminuição de fluxo sanguíneo cerebral no córtex pré-frontal (hipofrontalidade) é um achado presente em pacientes esquizofrênicos, mas também ocorre em pacientes deprimidos (SCHUCKIT et al, 1995).

Parece óbvio que a complexidade da doença não se resume a alterações pontuais sintomáticas. O cortejo sintomatológico da esquizofrenia geralmente é amplo, e promove profundas alterações na personalidade do doente, modificando de forma

radical a sua relação com a realidade, seja ela interna ou externa. Neste sentido, os modelos propostos que tentam correlacionar lesões neurológicas com possíveis mecanismos subjacentes à patologia da esquizofrenia, caracteriza-se por uma atitude reducionista, puramente sintomatológica, o que limita muito a capacidade de interpretação dos achados, na tentativa de uma explicação global para a doença.

### **Descrição de áreas cerebrais e algumas correlações funcionais:**

#### **Lobo Frontal**

- **Aspectos Gerais:**

Lobo Frontal representa cerca de 50% do volume cerebral total e constitui-se na porção mais anterior do cérebro, sendo o Sulco Central seu limite posterior. Esta camada cortical é que diferencia o homem filogeneticamente do restante dos animais. Sua estrutura é bastante complexa, visto que é constituída de onze áreas distintas no que diz respeito a sua citoarquitetura. É por isso mesmo, que lesões do lobo frontal não se apresentam com uma única constelação de sinais e sintomas, mas sim com um padrão heterogêneo. Este padrão é o principal responsável por modular: a atenção, a concentração, o julgamento, o planejamento e a execução de tarefas e movimentos, a capacidade abstrativa, os traços de personalidade e o caráter, a memória imediata, a motivação, o controle de funções vegetativas, e a área motora primária.

- **Psicopatologia:**

O lobo frontal se divide em três partes principais, sob o ponto de vista funcional:

- a) **Córtex orbitofrontal:** lesões nesta região geram alterações da personalidade caracterizadas por instabilidade emocional (postura apática ou eufórica) , aumento da impulsividade, irritabilidade e da agressividade, jocosidade, coprolalia, inadequação social e descuido com a higiene. Esta coleção de sintomas é conhecida como **Síndrome do Lobo Frontal**.
- b) **Córtex frontal medial:** tem importante papel na geração de planos de ação e processamento da memória anterógrada e retrógrada. Recebe projeções do sistema límbico, do córtex sensorial e de regiões corticais ligadas à mediação do

planejamento motor. É uma área crítica no que diz respeito à geração de atitudes que modulam necessidades e objetivos atuais e futuros. Lesões bilaterais desta área geram quadros do tipo: mutismo acinético, atitude passiva para com o ambiente, pouca iniciativa até para as atividades mais básicas como alimentação, rebaixamento acentuado do afeto e da expressão emocional, postura indiferente no que diz respeito às relações de interação social ( baixa sintonia afetiva ), além de determinarem alterações da memória, incluindo confabulações.

- c) **Córtex frontal dorsolateral:** área ligada às funções de planejamento, raciocínio e pensamento abstrato. Lesões bilaterais desta área levam à rigidez e perseveração do pensamento e do planejamento. Os acometidos por essas lesões parecem ficar menos criativos, com menor insight, com menor capacidade analítica. Não há, contudo, indício claro de déficit da inteligência. Geralmente, lesões à esquerda geram um déficit da linguagem com comprometimento da expressão oral e escrita ( **Área de Broca - córtex motor da linguagem** ), já as lesões à direita levam a um déficit da expressão das emoções, embora a sua apreensão não seja alterada.

### Lobo Parietal

- **Aspectos Gerais:**

Disposto na face lateral do hemisfério cerebral, é limitado pelo Sulco Central ,anteriormente, a Fissura Silviana, inferiormente, e o Córtex Occipital, posteriormente. Podemos dividir esta área em duas: córtex parietal superior e inferior:

- **Psicopatologia:**

a) **Córtex parietal inferior** ( lobo parietal inferior):

- Lesões à esquerda estão mais relacionadas aos déficits cognitivos: há alterações na compreensão da fala , alexia, agrafia (dificuldades na leitura e na escrita), redução das habilidades de fazer cálculos e confusão esquerda/direita.
- Lesões à direita apresentam-se como uma **Síndrome de Negligência Corporal**. Nesse caso o paciente desconsidera um dos lados do seu corpo, não o reconhecendo como seu. O lado negligenciado pode chegar ao extremo de ser reconhecido como o de outra pessoa. Afeto raso e indiferente podem

manifestar-se na fala e nas expressões faciais, nos pacientes acometidos por estas lesões.

- Lesões bilaterais podem levar a um fenômeno que se chama simultaneagnosia. Neste caso o paciente só consegue enxergar um objeto de cada vez, embora preserve a acuidade e campos visuais.

b) **Córtex parietal superior** (lobo parietal superior): recebe projeções do córtex visual e parece estar ligado à representação peri e extra pessoal. Lesões nesta área incapacitam o paciente a estipular distâncias entre si e objetos - ataxia óptica. A área parece estar relacionada à representação do corpo em um espaço tridimensional. Lesões no córtex parietal superior incapacitam o paciente de se posicionar no espaço.

### Lobo Temporal

- **Aspectos Gerais:**

Lobo Temporal é limitado pela Fissura Silviana, superiormente, e pelos Lobos Parietais e Occipitais, posteriormente. Pode ser dividido em quatro sistemas fundamentais:

- **Psicopatologia:**

- a) **Giro temporal superior** (córtex auditivo): É responsável pela consciência da percepção e interpretação dos sons. Lesões bilaterais levam à: surdez cortical (perda da capacidade de detecção do som), agnosia auditiva (escuta-se o som mas não se compreende o que ouviu).
- b) **Giro temporal médio (córtex compreensivo da linguagem - Área de Wernicke)**: media, pelo menos em parte, as funções da linguagem. Em lesões desta área o paciente apresenta-se afásico. Há uma inabilidade de compreensão da fala, empobrecimento semântico, fala descontextualizada.
- c) **Lobo temporal meso-basal** (córtex da memória anterógrada - hipocampo e amígdalas): alterações desta região levam à amnésia anterógrada, ou seja, perda da capacidade de reter novas informações. As **Síndromes de Korsacoff** (perda da memória recente com confabulação) e **Kluver-Bucy** (hiper-atividade sexual + apatia + flacidez corporal), também estão relacionadas à lesões nesta área.

d) **Lobo temporal inferior** (córtex visual ): lesões desta área podem provocar a agnosia visual de objetos. Aqui há uma incapacidade de reconhecer objetos visualmente presentes sem que haja déficit visual. O paciente não consegue nomear os objetos, embora os veja com clareza. Consegue, entretanto, identificar os objetos por apalpação, o que não se constitui em uma agnosia simples.

### Lobo Occipital

- **Aspectos Gerais:**

Representa a porção mais posterior do cérebro. É responsável pelo processamento do estímulo visual (córtex visual primário e secundário).

- **Psicopatologia:**

Lesões podem ocasionar alterações na percepção da cor, déficits de campo visual e mesmo cegueira cortical.

### Sistema Límbico

- **Aspectos Gerais:**

É considerado a região de modulação das emoções básico-instintivas ( apetite sexual, fome, sede ), além de estar intimamente conectado ao sistema endócrino do SNC e lobo temporal. É composto por uma série de estruturas, interligadas entre si, formando o **Circuito de Papez** . Pode ser dividido didaticamente em dois grupos básicos:

- a) **Grupo cortical:** Giro do Cíngulo, Giro Para-hipocampal e Hipocampo.
- b) **Grupo sub-cortical:** Corpo Amigdalóide, Área Septal, Núcleos Mamilares, Núcleos Anteriores do tálamo, Núcleos Ilabenulares.

- **Psicopatologia:**

Lesões no sistema límbico podem produzir : alterações das funções instintivas (hiperatividade sexual, aumento ou diminuição importantes da fome e da sede), déficits de memória, comportamento agressivo, além da **Síndrome de Kluver-Bucy**.

## 3 - ACHADOS NEURO-ANATÔMICO-FUNCIONAIS NA ESQUIZOFRÊNIA

A tentativa de se identificar um substrato anatômico para a esquizofrenia teve início no século passado. Kraepelin chegou a participar dos primeiros estudos neuropatológicos em esquizofrenia. Nas últimas três décadas, além dos estudos anatômopatológicos, a psiquiatria passa a dispor de novas tecnologias que tornaram possíveis as investigações mais detalhadas do cérebro. A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) permitem uma melhor investigação das estruturas cerebrais, enquanto que o Positron Emission Tomography (PET) e o Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) viabilizaram os estudos basais ou ativados do funcionamento cerebral in-vivo.

Através de estudos de neuroimagens estruturais, constata-se que o achado mais freqüentemente replicado refere-se ao alargamento dos ventrículos laterais, em geral medido pela relação ventrículo/cérebro - *Ventricle Brain Ratio (VBR)* (LOUZÃ NETO et al, 1997; CHUA et al, 1995). Apesar de freqüentemente serem encontradas diferenças significantes entre pacientes e controles, há uma considerável sobreposição de resultados, o que sugere que a magnitude das anormalidades seja discreta. As alterações tomográficas, geralmente confirmadas pela RM, estão presentes no início da doença ( IACONO et al, citado por LOUZÃ NETO et al, 1997) e não progridem com o curso da mesma ( ILLOWSKY et al e VITA et al, citados por LOUZÃ NETO et al, 1997).

Estudos também demonstraram ausência de correlação entre estes achados e o uso de neurolépticos ou ECT , e algumas características clínicas parecem estar associadas aos achados tomográficos: déficits neuropsicológicos, má resposta ao tratamento neuroléptico e curso crônico ( GATTAZ et al, citado por LOUZÃ NETO et al, 1997).

Recentemente, estudo de metanálise não demonstrou correlação entre alargamento ventricular e má resposta ao tratamento neuroléptico em pacientes esquizofrênicos ( FRIEDMAN et al, citados por LOUZÃ NETO et al, 1997).

Há evidências na literatura de uma redução volumétrica de tecido cerebral em pacientes esquizofrênicos nas seguintes áreas: região pré-frontal, parietal, gânglios



basais , tálamo e, principalmente, no lobo temporal ( complexo amígdala-hipocampal) (WEINBERGER, 1995).

É importante lembrar que estes achados não estabelecem um padrão convincente de alterações cerebrais para a esquizofrenia. Nenhum achado é específico da doença e característico de todos os pacientes, ou sequer da maioria deles.

É provável que a existência de um subgrupo de pacientes com mau desempenho neuropsicológico, alargamento dos ventrículos laterais e perda de estruturas límbicas do córtex de associação, corresponda ao diagnóstico

descrito por Kraepelin como Demência Precoce ( DEGREEF et al; GUR et al; ROSSI et al, citados por LOUZÃ NETO et al, 1997).

Mais recentemente, estudos têm demonstrado anormalidades em nível histológico. Os achados anatomopatológicos mais importantes são: desorganização da citoarquitetura cortical, perda de neurônios e de substância branca e, ausência de proliferação glial. ( ROBERTS, citado por LOUZÃ NETO et al, 1997). Estes dados são indicativos de defeitos ocorridos durante a migração neuronal durante o segundo trimestre de gestação. Estas anomalias na formação das camadas corticais sugerem que alterações ligadas ao processo de **neurodesenvolvimento**, e não de **processos degenerativos** estariam subjacentes à fisiopatologia da doença. Supõe-se que agressões intra-útero, como a exposição pre-natal às víroses, complicações obstétricas e privação nutricional, além de fatores genéticos, poderiam contribuir para com este desenvolvimento precoce anômalo do córtex. (SAMAIA et al, 1998).

No que se refere às alterações funcionais observadas na esquizofrenia, a hipótese da hipofrontalidade, diminuição do fluxo sanguíneo cerebral na região pré-frontal foi testada por vários autores e criticada em revisão conduzida por CHUA et al (1995). Segundo estes autores, que analisaram 23 estudos funcionais até então publicados, a hipofrontalidade não se sustenta como um achado que caracterize a esquizofrenia, mesmo quando os pacientes são também avaliados durante a execução de testes

cognitivos. Mais recentemente, um estudo controlado conduzido por ANDREASEN et al (1997), retestou a hipótese da hipofrontalidade na esquizofrenia, eliminando alguns “bias” de pesquisa. Como o fluxo cerebral pode ser afetado pela evolução da doença e o uso de neurolépticos, foram relacionados 17 pacientes diagnosticados como esquizofrênicos, pelo DSM IV, que nunca haviam recebido qualquer tratamento. Além disso, a maioria deles não havia apresentado mais do que um surto da doença ao longo da vida. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação do fluxo sanguíneo cerebral pelo PET e os autores chegaram às seguintes conclusões:

1. Quando o lobo frontal foi considerado de forma global, a hipofrontalidade não foi detectada. No entanto, utilizando-se um método mais sensível, foi possível observar diminuição de fluxo em áreas específicas do córtex pré-frontal, (lateral, orbital e medial). Este resultado sugere que a diminuição do fluxo sanguíneo destas áreas cerebrais está primariamente relacionada à esquizofrenia, mas que o termo hipofrontalidade poderia ser alterado, no sentido de se designarem quais áreas do lobo frontal estariam comprometidas.
2. O estudo também identificou áreas em que ocorreu aumento do fluxo sanguíneo cerebral nas regiões do tálamo, gânglios basais, giros parahipocampais, porção anterior do giro do cíngulo e cerebelo. Estes achados levam a crer que na esquizofrenia ocorrem alterações em regiões pré-frontais, mas que o termo hipofrontalidade, por si só, não explica a doença. É mais provável que a esquizofrenia se caracterize por alterações no balanço dos circuitos cerebrais e que aumentos e diminuições do fluxo cerebral, em diferentes áreas, estão intimamente relacionados à fisiopatologia da doença.

Segundo CHUA et al (1995), qualquer alteração cerebral relativa à patologia da esquizofrenia é sutil e não pode ser resumida a achados que apontem para alterações focais cerebrais.

Como ressalta LOUZÃ NETO et al (1993) “*as evidências psicopatológicas, evolutivas e genéticas fazem supor que a esquizofrenia não seja uma doença única*”. A heterogeneidade clínica da doença, juntamente com a diversidade de achados neuro-anatômicos-funcionais, provavelmente refletem heterogeneidade em níveis hierárquicos mais básicos: fisiopatológicos e provavelmente etiológicos.

#### 4 - O PARADIGMA ATUAL FACE À ESQUIZOFRENIA

Segundo MAIA (1998):

*“o conceito de Esquizofrenia parte da observação fenomenológica de algo cujo conceito é parcial, heurístico... faz parte de um processo que se produz à partir de um discurso. Este discurso tem efeito de sentido, resultado de códigos lingüísticos.”*

Genericamente, **discurso** refere-se à “*exposição metódica sobre um certo assunto...*” (FERREIRA, 1998). Mais especificamente, refere-se à “*lógica de raciocínio (de uma disciplina) sobre seu objeto de trabalho*” (FOUCAULT, 1987). Esta lógica, por sua vez, é influenciada por um a priori e representa, “*aquilo que numa dada época, recorta na experiência um campo de saber possível...*” (FOUCAULT, 1987).

Mas qual é o ideal científico de nossa época que tem determinado o discurso psiquiátrico sobre a Esquizofrenia? Parece que ele está pautado, como aponta GARCIA (1996), por uma certa lógica que ele denominou de “**Razão Biologicista**”.

Esta hipótese implica na idéia de que a psiquiatria contemporânea, capitaneada pela cultura anglo-saxã, encontra-se sustentada por três pilares básicos, quais sejam:

1. A **Filosofia analítica** que propõe a abdicação do dualismo corpo-físico/espírito formalizado por Descartes e estabelece uma equivalência entre **mind** e **brain** ( **mind=brain** ). Trata-se de uma proposição teórico-conceitual que dá suporte aos dois pilares seguintes.
2. As **Neuro-ciências**, ou **ciências cognitivas**, que apostam no cérebro como “*órgão do pensamento*” . Assim, o ato de pensar pode ser apreendido como algo material, em que os objetos mentais e suas transformações, são configurações variáveis de conjuntos de neurônios interconectados ativados. Nesta perspectiva,

o cérebro patológico seria aquele que apresentasse falhas na capacidade de receber e processar as informações do exterior, comprometendo a percepção da realidade e, conseqüentemente, a tomada de decisão por parte do paciente. O desenvolvimento de novos instrumentos de investigação cerebral, que permitem o estudo da atividade cerebral in-vivo (Ex.: PET, SPECT), aliados aos testes que avaliam funções cognitivas específicas (Ex.: WISCONSIN CARD SORTING TEST), têm sido utilizados na tentativa de *“identificar os mecanismos neuronais e tentar entender como eles estão alterados nas doenças mentais”* (ANDREASEN, 1997). O termo cognitivo tem sido usado pela psiquiatria contemporânea de forma ampla e refere-se a todas as atividades psíquicas, incluindo as emoções, a percepção e a regulação de comportamento. O “fracasso” da fenomenologia em desvendar os mecanismos patológicos subjacentes da esquizofrenia, aliado a uma forma equivocada de incorporação da psicanálise pela psiquiatria americana, parece ter reforçado a tendência atual cognitivista, que aposta na biologia como instrumento de investigação etiológica mais promissor.

3. A **Psicofarmacologia** que juntamente com as psicoterapias de cunho cognitivista (que buscam “reprogramar” os pensamentos dos pacientes e condutas patológicas) passam a representar os instrumentos de intervenção clínica por excelência. Não é à-toa que a linguagem fenomenológica perdeu prestígio com as neuroaminas cerebrais.

Com todas estas proposições de cunho biológico, haveria espaço para a subjetividade? Um artigo intitulado *New Intellectual Framework for Psychiatry*, publicado no *American Journal of Psychiatry*, na forma de artigo especial por KANDEL (1998), do Centro de Estudos Neurobiológicos e Comportamentais da Universidade de Colúmbia, ilustra de forma exemplar o contexto atual para o qual a psiquiatria tem se conduzido nos últimos anos. Neste artigo o autor enumera o que ele considera serem os princípios fundamentais que constituem a forma de pensar dos biólogos sobre o relacionamento entre a mente e o cérebro. Vale a pena observar como estes princípios estão sintonizados com o que GARCIA (1996) propõe chamar de **“Razão Biologicista”**.

KANDEL (1998) defende o seguinte:

1. Todos os processos mentais, mesmo os processos psicológicos mais complexos, derivam de operações do cérebro. O que nós chamamos de mente é uma série de funções executadas pelo cérebro.
2. Os genes e as proteínas produzidas por eles são determinantes importantes na definição de padrões de conexão cerebral e são responsáveis por detalhes no seu funcionamento.
3. Alterações genéticas por si só, não explicam todas as variações de um transtorno mental. Fatores sociais e de desenvolvimento também contribuem de forma importante para que elas existam. O aprendizado, e isto inclui aquele relacionado aos desvios de comportamento, produzem alterações na expressão gênica.
4. Alterações da expressão gênica induzidas pelo aprendizado levam a alterações dos padrões de conexão neuronal.
5. A psicoterapia demonstra ser efetiva e produz alterações de comportamento a longo prazo, possivelmente através do processo de aprendizado. Este processo altera a expressão gênica e com isto promove mudanças estruturais no cérebro através de novas interconexões cerebrais.

Visto exclusivamente pelo ângulo da biologia a prática clínica psiquiátrica tradicional parece tornar-se obsoleta.

Observa-se que a discussão atual em torno da refratariedade em esquizofrenia parece sintonizada com o discurso psiquiátrico contemporâneo, e propõe a retomada de uma questão antiga e cara à psiquiatria - **a causa da esquizofrenia**. A idéia de que existam pacientes que respondam bem e outros que respondam mal a uma proposta terapêutica biológica, abre a possibilidade de se pensar em mecanismos etiológicos de cunho biológico distintos e, conseqüentemente, em diferentes doenças que estariam ligadas à síndrome esquizofrênica. Neste sentido, o termo refratário, se bem estabelecido do ponto de vista fisiopatológico, poderia redimensionar a nosologia da esquizofrenia. Por exemplo, a esquizofrenia poderia subdividir-se em dois grupos baseados no seu suposto mecanismo de resposta terapêutica:

1. **Esquizofrenia do tipo A:** relacionada aos pacientes que respondem aos neurolépticos.
2. **Esquizofrenia do tipo B:** relacionada aos pacientes não respondem aos neurolépticos.

Este tipo de redimensionamento nosológico segue a lógica dos tipos I e II propostos por CROW (1980) que procura correlacionar aspectos clínico-evolutivos a achados de neuro-imagem, com o intuito de se estabelecer possíveis mecanismos causais subjacentes à doença. A nosologia de base fenomenológica, daria vez a uma nosologia de cunho etiológico, mais próxima da tradição médica.

Embora já se tenha postulado a existência de fatores ligados ao bom e mau prognóstico da doença ( vide cap. 2), e que esforços têm sido feitos para se identificarem fatores precoces ligados à refratariedade ao tratamento farmacológico (vide cap.4), a verdade é que a causa da esquizofrenia permanece como um enigma, e que a discussão sobre a refratariedade, nas bases atuais, ainda não esclarece a etiologia do processo, e portanto, não redimensiona a nosologia da doença.

De fato, ao revisitar as várias formulações sobre a origem das doenças mentais, elaboradas ao longo da história da psiquiatria, observa-se a construção de sucessivas formulações que disputam postulações sobre causas anatômicas, funcionais, ou sobre a interação entre as duas. Diante do duro golpe que a insuficiência causal produziu, BERCHERIE (1980), enumera as reações desencadeadas pela psiquiatria ao longo de sua história: **reação dogmática** que sustenta a nosologia a partir de uma concepção tripartite - quadros orgânicos, quadros constitucionais reativos e psicoses endógenas; **reação eclética** que sustenta o apagamento das distinções tão penosamente conquistadas, retomando o sincretismo da doença mental única; **reação empírica** que sustenta a noção de síndromes ou transtornos ao invés de entidades clínicas, dando a elas uma noção de etiologia e evolução variáveis.

A lógica da psiquiatria contemporânea parece mais próxima da **reação empírica**, como apontam as tendências classificatórias atuais baseadas no DSM-IV e na CID-10. Além disso, nos últimos anos, foram elaborados inúmeros modelos teóricos etiopatológicos e patofisiológicos para a esquizofrenia. Como seguem as diretrizes das neurociências, a maioria é de base cognitivista. Geralmente, estes modelos ainda não foram testados em humanos e procuram explicar o funcionamento da

mente a partir da interrelação de vias cerebrais específicas que seriam responsáveis por um processamento patológico das informações.

LOUZÃ NETO et al (1997) revisaram estes modelos. Um resumo das hipóteses sobre a natureza dos distúrbios cognitivos na esquizofrenia é apresentado na TAB. 1.

**TAB.1: Hipóteses sobre a natureza do distúrbio cognitivo na esquizofrenia.**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. "O defeito cognitivo básico... é a consciência de processos automáticos normalmente executados abaixo do nível de consciência". (FRITH)</li> <li>2. "Existem algumas sugestões de que haja uma falência no processamento automático em esquizofrenia, de tal maneira que a atividade deva ser processada no nível da consciência". (VENABLES).</li> <li>3. "Esquizofrênicos concentram-se no detalhe e perdem o tema". (CUTTING)</li> <li>4. "Esquizofrênicos mostram alguma deficiência na formação do esquema perceptual, na automaticidade ou no estágio holístico do processamento". (KNIGHT).</li> <li>5. " Esquizofrênicos falham em focar a atenção em resposta à redundância de estímulos". (HEMSLEY)</li> <li>6. "Esquizofrênicos são menos capazes de fazer uso da redundância e padronização da entrada de estímulos sensoriais para reduzir as demandas do processamento de informação. (HEMSLEY)</li> <li>7. "Esquizofrênicos não mantêm organização conceitual forte ou estratégia de processamento serial... e não organizam os estímulos em relação a outros de maneira extensa". (MAGARO)</li> </ol> |
|---|

FONTE - LOUZÃ NETO et al ,1997

Estes modelos tentam explicar a origem dos **delírios** ( que podem ser considerados como a seleção de detalhes irrelevantes do ambiente, para os quais é criado um sentido que explique sua ocorrência), das **alucinações** (mensagens ambíguas que alcançam a consciência e não inibem a emergência de material da memória de longo prazo, interpretado como um estímulo novo) e do distúrbio de **pensamento** ( a falha de integrar informações contextuais e informações armazenadas que produz um enfraquecimento das associações).

Segundo LOUZÃ NETO et al (1997), a proliferação de modelos sobre a esquizofrenia tem gerado dificuldades na interpretação dos resultados, pois "*existe tendência em buscar mais dados empíricos para gerar hipóteses ao invés de testá-las*". Seguindo esta linha de raciocínio, deveria haver mais

pesquisas que se preocupassem em mostrar a falsidade dos modelos propostos ao invés de sua veracidade. Uma coleção enorme de dados pode trazer muita informação, mais pouco conhecimento.

Uma alternativa aos impasses gerados na psiquiatria pela inacessibilidade da causa foi proposta por LAUAR (1998). O que este autor chama de **reação epistêmica**, difere das reações anteriores citadas por BERCHERIE (1980). Esta proposição admite que apesar de toda pretensão científica da psiquiatria, a sua aplicação clínica cria um espaço sempre aberto a questionamentos que colocam esta pretensão científica, de feições positivistas, em dificuldades. Deste modo a psiquiatria parece se organizar de modo ambíguo, ora como positividade, na sua vertente empírica, ora como formação discursiva, quando, diante da falta objetiva da causa se contenta, ainda que temporariamente, com as razões do sujeito. O vazio provocado pela indefinição da causa gera uma resposta que aproxima a ciência da construção da subjetividade. Diante do impalpável, ambas se esforçam na tentativa de fornecer uma significação possível para o fenômeno, cada uma dentro da ótica que lhe é peculiar. Como não se apropriam da verdade, mas propõem uma versão dela, tanto a ciência quanto a construção da subjetividade compartilham de um estatuto ficcional. A formulação epistêmica possibilita repensar a relação entre a clínica e a ciência. Através da história e da arqueologia do saber, vem propor um caminho para a clínica psiquiátrica, que considera as formulações científicas, mas que também identifica os pontos de descontinuidade que renovam e regulam a teoria do conhecimento, dando lugar ao sujeito na relação com o inesgotável da causa. A **reação epistêmica** representa uma postura eminentemente clínica que busca articular a singularidade do sujeito com o universal da ciência, valorizando as tensões existentes entre eles, cunhando, como conseqüência, um lugar para a subjetividade.

Esta forma de pensar a psiquiatria parece ter ganhado fôlego nos últimos anos. Em três editoriais recentes publicados no *American Journal Psychiatry*, ADREASEN (1994, 1996 e 1998), uma das mais respeitadas pesquisadoras no campo da esquizofrenia, tem defendido que haja uma maior aproximação entre a pesquisa básica e a atitude clínica. Segundo ela, a distância entre estas duas perspectivas, tem produzido mais informação do que conhecimento.



## **5 - AVALIAÇÃO DA REFRATARIEDADE À PARTIR DE CINCO CASOS CLÍNICOS DO IRS**

### **5.1 - Introdução**

Os dados colhidos neste estudo não podem ser generalizados para a população de pacientes esquizofrênicos, tendo em vista o pequeno número de casos observados. O trabalho teve como objetivos estabelecer correlações entre variáveis clínicas e alterações neuro-anatômico-funcionais de pacientes esquizofrênicos refratários aos neurolépticos típicos, e adquirir melhor experiência no manejo de medicação mais adequada ao perfil destes pacientes. Neste sentido, a Clozapina foi a medicação escolhida. Nenhum outro estudo do gênero havia sido feito no IRS- FHEMIG até então. O caso V não se submeteu ao tratamento farmacológico com a Clozapina devido aos problemas de liberação da medicação pela Secretaria de Saúde de Minas Gerais. O Caso \* não foi avaliado do ponto de vista neuro-anatômico-funcional. O tempo de acompanhamento dos pacientes com a Clozapina variou de duas a oito semanas. Este tempo relativamente curto de observação, deveu-se à demora na liberação da medicação pela Secretaria de Saúde de Minas Gerais, que coincidiu com o término de minha residência médica.

### **5.2 - Estudo neuro-anatômico-funcional**

#### **5.2.1 - Objetivos**

Sabe-se que em cerca de 10 a 45% dos pacientes tratados com neurolépticos típicos não observamos boa remissão dos sintomas e nem integração social satisfatória ( MELTZER, 1997 ). Além disso, desde a proposição de CROW (1980), tem se procurado correlacionar, de forma mais sistematizada, grupos sintomatológicos da síndrome esquizofrênica a achados neuro-anatômico-funcionais. Estudos nesta linha têm tentado desvendar mecanismos cerebrais que estariam relacionados à etiologia e prognóstico da esquizofrenia, além de apontar para a identificação de elementos envolvidos na resposta aos neurolépticos. O objetivo deste trabalho é contribuir para a padronização de achados cerebrais na

esquizofrenia, quando sua história natural tende à cronicidade, e quando há baixa resposta ao tratamento com neurolépticos típicos. É possível também, que estes achados possam ser clinicamente úteis na definição de novas estratégias farmacológicas como aponta O'CONNELL (1995).

### 5.2.2 - Material e Métodos

No presente estudo foram selecionados 05 pacientes de evolução crônica, média de 14.6 anos ( 7 a 22 anos ) tratados em instituição pública de Belo Horizonte -MG- Brasil, e que satisfazem os critérios diagnósticos de esquizofrenia segundo a CID 10 ( 1989 ) - TAB. 2. Todos os pacientes usaram pelo menos três neurolépticos típicos, de duas classes diferentes, em doses médias equivalentes à 1 g de clorpromazina dia, por pelo menos 6 semanas, sendo considerados refratários, segundo os critérios de KANE et al ( 1988 ). Após esta seleção inicial, estes pacientes foram avaliados pela PANNS (1987) com a finalidade de especificar grupos sintomáticos e suas respectivas gravidades - TAB. 3. Com o intuito de se estabelecerem possíveis correlações entre achados clínicos e suas bases neuro-anatômico-funcionais, os pacientes foram submetidos a Tomografia Computadorizada e SPECT cerebral. Para o SPECT cerebral foi utilizado o radiofármaco  $^{99m}$  tecnécio - ECD. As imagens foram captadas por uma câmara ADAC VERTÉX PLUS, com 2 detectores retangulares e colimadores de alta resolução, em paralelos. Uma dose de 30 mCi foi injetada ev após repouso de 30 minutos, com olhos vedados em sala escura. As imagens foram geradas de 30 a 45 minutos após a injeção do fármaco. O paciente foi posicionado em decúbito dorsal, com extensão e fixação da cabeça e raio < que 13 cm. Detectores foram posicionados em ângulos de 180 graus com giro de 360 graus, bem como a matriz de imagem com 128 quadros e duração de aquisição de 30 segundos por quadro. No processamento foi utilizado filtro de Butterworth e cut off de 0.17. Por último, foi feita uma análise comparativa entre os dados encontrados e a literatura atual .

#### **Tabela 2 : Características sócio-demográficas e sintomatológicas de pacientes esquizofrênicos ( CID - 10 ) com baixa resposta aos neurolépticos típicos.**

**CASO I :** Sexo feminino, 40 anos, início aos 18 anos, duração 22 anos, esquizofrenia residual, tipo misto, dominância direita. **Quadro Psicopatológico predominante no momento do exame:** cooperativo , pensamento desagregado, ideação delirante, afeto embotado.

**CASO II :** Sexo masculino, 30 anos, início aos 15 anos, duração 15 anos, esquizofrenia paranóide, tipo positivo, dominância direita. **Quadro Psicopatológico predominante no momento do exame :** cooperativo, indícios de impregnação neuroléptica, pensamento desagregado, ideação delirante de cunho megalomaniaco.

**CASO III** : Sexo feminino , 34 anos, início aos 21 anos, duração 13 anos, esquizofrenia residual, tipo misto, dominância direita. **Quadro Psicopatológico predominante no momento do exame:** indícios de impregnação neuroléptica, pensamento de curso lentificado, ideação delirante de cunho persecutório e idéias de ruína, alterações da percepção corporal ( corpo cheira mal ), alucinações auditivas, afeto raso e humor deprimido, quebra da divisão de relação eu - mundo externo ( vivências de interferência ), hipobúlica.

**CASO IV:** Sexo masculino, 36 anos, início aos 20 anos, duração 16 anos, esquizofrenia hebefrênica, tipo misto, dominância direita. **Quadro Psicopatológico predominante no momento do exame:** cooperativo, memória e inteligência aparentemente prejudicados, pensamento de curso normal , empobrecido, idéias delirantes de cunho persecutório pouco sistematizadas, postura ambivalente, afeto embotado , maneirismos motores , hipobúlico.

**CASO V** : Sexo masculino, 25 anos, início aos 18 anos, duração 7 anos, esquizofrenia Hebefrênica, tipo misto, dominância direita. **Quadro psicopatológico predominante no momento do exame:** pouco cooperativo, inquietação psicomotora, pensamento desagregado, delírio persecutório pouco sistematizado, para-respostas, neologismos, alucinações auditivas, afeto embotado.

**Tabela 3 - Sintomas positivos e negativos dados pela PANSS em pacientes esquizofrênicos ( CID - 10 ) com baixa resposta aos neurolépticos típicos.**

SINTOMAS	CASO I	CASO II	CASO III	CASO IV	CASO V
<b>P1 DELÍRIOS</b>	6	7	6	5	4
<b>P2 DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL</b>	7	5	4	4	7
<b>P3 COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO</b>	4	6	6	6	5
<b>P4 EXCITAÇÃO</b>	5	1	1	6	4
<b>P5 GRANDIOSIDADE</b>	2	7	1	4	1
<b>P6 DESCONFIANÇA / PERSEGUIÇÃO</b>	5	7	5	6	4
<b>P7 HOSTILIDADE</b>	3	7	6	4	4
<b>SÍNDROME POSITIVA</b>	32	40	29	35	29
<b>N1 EMBOTAMENTO AFETIVO</b>	6	3	5	6	5
<b>N2 RETRAIMENTO EMOCIONAL</b>	6	5	6	6	5
<b>N3 CONTATO POBRE</b>	4	2	5	6	6
<b>N4 RETRAIMENTO SOCIAL PASSIVO / APÁTICO</b>	6	1	6	6	6
<b>N5 DIFICULDADE DE PENSAMENTO ABSTRATO</b>	5	2	5	6	7
<b>N6 FALTA DE ESPONTANEIDADE E FLUÊNCIA VERBAL</b>	6	4	5	5	7
<b>N7 PENSAMENTO ESTEREOTIPADO</b>	7	7	5	7	7
<b>SÍNDROME NEGATIVA</b>	40	24	37	42	43
<b>TOTAL</b>	72	64	66	77	72

### 5.2.3 - Resultados e Discussão

O grupo do estudo é composto de pacientes graves, com características clínicas, sócio-demográficas e de resposta a tratamentos anteriores homogêneos, e que apresentavam sintomas psicóticos evidentes no momento do exame - TAB. 2.

CROW ( 1980) formulou hipóteses a favor da idéia de que a esquizofrenia pudesse ser representada por duas síndromes independentes. A **Síndrome Tipo I**, caracterizada por sintomas positivos ( delírios e alucinações ), com boa resposta aos neurolépticos, evolução potencialmente reversível, sem prejuízo intelectual ou movimentos involuntários anormais, possivelmente causados por alterações neuro-funcionais relacionadas ao aumento dos receptores dopaminérgicos. A **Síndrome Tipo II**, caracterizada por sintomas negativos ( embotamento afetivo, pobreza do pensamento, retraimento social, diminuição da iniciativa ), com pouca resposta ao neuroléptico, evolução irreversível, com eventual prejuízo intelectual ou movimentos involuntários anormais, possivelmente causada por alterações neuro-anatômicas relacionadas às perdas neuronais. Uma análise mais atualizada da questão, ANDREASEN et al ( 1994 ) apontou os limites deste modelo , já que não explica , de forma satisfatória, um grande número de casos intermediários aos dois tipos propostos.

Uma análise mais pormenorizada dos grupos sintomatológicos encontrados nos pacientes acompanhados, assim como os achados de TC e de SPECT cerebral, estão dispostos nas TAB. 4 e 5, respectivamente.

**Tabela 4 - Razão entre sintomas positivos e negativos dados pela PANSS em pacientes esquizofrênicos ( CID - 10 ) com baixa resposta aos neurolépticos típicos.**

CASO	VALOR P CASO	%	VALOR MAX P PANSS	%	VALOR N CASO	%	VALOR MAX N PANSS	%	RAZAO % P/N PANSS
I	32	65.3	49	100	40	81.6	49	100	0.80
II	40	81.6	49	100	24	48.9	49	100	1.66
III	29	59.1	49	100	37	75.5	49	100	0.78
IV	35	71.7	49	100	42	85.7	49	100	0.83
V	29	59.1	49	100	43	87.7	49	100	0.67

**Tabela 5 - Razão entre sintomas positivos e negativos dados pela PANSS e achados de neuroimagem em pacientes esquizofrênicos ( CID - 10 ) com baixa resposta aos neurolépticos típicos.**

CASO	TIPO PANSS	RAZAO % N/P PANSS	TC CEREBRAL	SPECT CEREBRAL
I	Misto	0.80	Normal	Hipocaptação frontal bilateral Hipocaptação fronto-parieto-temporal com predomínio à esquerda ( > 20 % )
II	Positivo	1.66	Normal	Hipocaptação frontal bilateral Hipocaptação fronto-parieto-temporal com predomínio à esquerda ( > 20 % ) Assimetria de captação discreta em gânglios da base.
III	Misto	0.78	Atrofia cortical frontal bilateral	Hipocaptação frontal bilateral Hipocaptação fronto-parieto-temporal com predomínio à esquerda ( > 20 % ) Assimetria de captação discreta em gânglios da base.
IV	Misto	0.83	Assimetria de ventrículos laterais com discreta dilatação à esquerda. Dilatação das cisternas cerebrais e quarto ventrículo. Atrofia discreta de lobos temporais, especialmente à esquerda.	Hipocaptação frontal bilateral Hipocaptação fronto-parieto-temporal com predomínio à esquerda ( > 20 % ) Assimetria de captação discreta em gânglios da base.
V	Misto	0.67	Aumento pronunciado do ventrículo lateral esquerdo em corno anterior e posterior. Assimetria de núcleo caudado com discreta diminuição à esquerda.	Hipocaptação fronto-parieto-temporal com predomínio à esquerda ( > 20 % ) Assimetria de captação em gânglios da base , com predomínio à direita . Hipercaptação de giro do cíngulo e região peri-orbitária especialmente à direita.

O caso II ( TC normal e maior razão de sintomas positivos ), se assemelha ao tipo I descrito por CROW (1980) , enquanto que o caso V ( TC com alterações estruturais mais evidentes e maior razão de sintomas negativos ) ao tipo II do mesmo autor. Os demais casos parecem compor um grupo intermediário, com variação de achados tomográficos e razões de sintomas positivos / negativos entre os dois casos típicos. Os achados das alterações estruturais cerebrais, quando presentes, são compatíveis com a literatura - CAMOZZATO et al

( 1996 ). Os achados de SPECT também se mostraram compatíveis com os de outros estudos que avaliaram pacientes esquizofrênicos sem o desafio de testes cognitivos ABREU et al ( 1996 ). Em todos os 5 casos observou-se hipocaptção frontal bilateral , compatível com a proposta de Hipofrontalidade para a esquizofrenia. Além disso, houve hipocaptção em regiões parietais e temporais predominantemente à esquerda, com diferença de pelo menos 20% de um lado em relação ao outro, em todos os casos. Há assimetria de captação discreta em gânglios da base em 4 dos 5 casos estudados. Chama atenção a presença de hipercaptção de giro do cíngulo e região peri-orbitária no Caso V. Trata-se de paciente com quadro de intensa desorganização psíquica, e achado semelhante já foi identificado por LIDDLE et al ( 1992 ) quando na proposição de um modelo psicopatológico tridimensional para a esquizofrenia. Este novo modelo, estabelece três, ao invés de duas dimensões sintomatológicas para a esquizofrenia. O grupo de sintomas positivos é subdividido em **Síndrome Psicótica** (delírios e alucinações) e **Síndrome Desorganizada** (desagregação do pensamento, comportamento desorganizado, bizarro ou catatônico) além da **Síndrome Negativa** (alogia do pensamento, embotamento afetivo, anedonia e avolição).

O estudo aponta para uma maior sensibilidade do SPECT cerebral em relação à TC na identificação de alterações neuro-funcionais em pacientes esquizofrênicos pouco responsivos aos neurolépticos típicos . Não foi possível se estabelecerem padrões de correlação entre características sócio-demográficas e sintomatológicas com achados neuro-anatômicos-funcionais nos casos estudados. O estudo também demonstra a dificuldade de se desenvolverem modelos teóricos gerais sobre a etiologia de base cerebral da esquizofrenia, já que há grande variação e pouca especificidade nos achados de pesquisa.

### 5.3 - Ensaio Clínico Com Clozapina

A TAB-6 apresenta uma síntese dos dados coletados durante o uso da Clozapina nos pacientes previamente investigados.

**Tabela 6: Dados Preliminares do uso de Clozapina em 05 pacientes esquizofrênicos de evolução crônica no Instituto Raul Soares.**

Paciente	Dose diária	Tempo de uso (semanas)	Medicação adjuntiva	Sintomas colaterais	Impressões clínicas gerais
Caso I	500mg	05	• Haldol 5mg/dia	• sialorréia • sedação	Sem alteração do quadro clínico geral. Melhora das alucinações auditivas com Haldol.
Caso II	250 mg	08	–	• sedação	Redução da produção delirante e da hostilidade, maior isolamento.
Caso III	500mg	08	–	• sialorréia • sedação • depressão respiratória com Rivotril	Melhora global do quadro: mais sintone do ponto de vista afetivo , diminuição da hostilidade.
Caso IV	250 mg	04	• Haldol 5mg/dia • biperideno 4mg/dia	• sialorréia • diarreia	Sem alteração do quadro clínico geral.
Caso *	300 mg	02	• Haldol 5mg/dia	• interrompeu a medicação devido à depressão respiratória	

**A partir do acompanhamento realizado, foram produzidas as seguintes conclusões:**

1. O estudo identificou a possibilidade de instituição da Clozapina em pacientes psiquiátricos graves sem a necessidade de internação hospitalar caso haja apoio institucional e familiar adequados.
2. Na introdução de uma medicação com as características da Clozapina, que necessita de acompanhamento laboratorial e clínico mais sistemático, há necessidade de readequação da instituição responsável pelo paciente. Isto implica na flexibilização e estabelecimento de rotinas na coleta do sangue, e no oferecimento de apoio da clínica médica na vigência de intercorrências mais graves que possam advir.
3. É possível que pacientes esquizofrênicos com baixa resposta a neurolépticos típicos, necessitem de um maior tempo de observação para melhor avaliação da eficácia da Clozapina. Os casos II e III foram os que fizeram uso da medicação por mais tempo, e que também demonstraram melhor resposta clínica.

4. Em alguns casos, pacientes com o perfil dos aqui estudados, terão indicação de associar um neuroléptico típico em baixas dosagens no intuito de reduzir de forma mais eficaz sintomas positivos. Esta conduta é condizente com a hipótese de que o bloqueio de receptores D2 em regiões meso-límbicas do cérebro, atuam na diminuição dos sintomas positivos das psicoses. Convém lembrar que a Clozapina atua fracamente no bloqueio de receptores D2, enquanto que o Haloperidol é forte bloqueador destes. Assim, parece que a ação do Haloperidol compensa o perfil de ação da Clozapina, pelo menos no que diz respeito aos sintomas positivos.
5. A experiência confirmou a necessidade de elevação da dose da Clozapina de forma bastante gradual no intuito de evitar sintomas colaterais mais graves ou intolerantes para os pacientes.
6. A experiência constatou a inconveniência de se associarem benzodiazepínicos (Rivotril) à Clozapina devido à probabilidade de o paciente desenvolver depressão respiratória.
7. Não foi possível estabelecermos uma correlação padrão entre a eficácia da medicação e as alterações neuro-anatômico-funcionais. Uma correlação entre estes fatores só seria possível com o acompanhamento destes pacientes por um prazo mais prolongado, além da repetição do SPECT-CEREBRAL após introdução da Clozapina.

## **CAPÍTULO IV**

### **DIRETRIZES GERAIS DO DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM DO PACIENTE ESQUIZOFRÊNICO REFRATÁRIO AOS NEUROLÉPTICOS TÍPICOS.**

#### **1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O DIAGNÓSTICO EM PSIQUIATRIA**



No sentido de consolidar um planejamento terapêutico amplo, o diagnóstico em psiquiatria deve ser **pluridimensional**, ou seja, deve considerar as diversas dimensões que constituem a realidade clínica e social do paciente. Esta postura é útil na melhor definição do prognóstico do caso, além de fornecer direções para o tratamento. Assim, poderíamos dividir o diagnóstico psiquiátrico em quatro eixos fundamentais:

### **1.1- Enfoque Fenomenológico:**

Inclui a identificação dos sintomas-alvo de forma rigorosa, obedecendo os princípios da redução fenomenológica. Neste ponto busca-se situar o conjunto de sintomas conferindo-lhe uma referência no universal do saber psiquiátrico. Procura-se captar a qualidade das vivências do paciente, que apontam para o diagnóstico psiquiátrico, se sintomatológico, sindrômico ou etiológico. Este enfoque permite selecionar dados para a elaboração do diagnóstico, além de direcionar a escolha do medicamento. Se necessário, deve-se proceder à solicitação de exames complementares, para maiores esclarecimentos.

### **1.2 - Enfoque Estrutural:**

De base psicanalítica, leva em conta a posição subjetiva do paciente frente ao sintoma de sua doença pela análise da transferência. Funciona como uma “sintonia fina” do diagnóstico psiquiátrico, especialmente em se tratando de quadros limítrofes. É também fundamental no planejamento da psicoterapia.<sup>6</sup>

### **1.3 - Enfoque Clínico:**

Procura definir a gravidade e a complexidade do caso. Consideram-se, por exemplo, riscos a que podem estar sujeitos o paciente e terceiros no momento de sua crise. São estabelecidos os níveis de responsabilidade/liberdade do paciente. Trata-se do chamado “cálculo da clínica”. Identificam-se os recursos disponíveis para o tratamento num determinado momento e planeja-se as estratégias de atuação possíveis para aquele caso.

### **1.4 - Enfoque Sócio-ocupacional:**

Avalia os elementos que estão além do paciente, ou seja, a família, o ambiente sócio-cultural, o contexto de atividade produtiva. Identifica se há algo exterior ao paciente que possa estar contribuindo para o desencadeamento, a manutenção ou agravamento do quadro patológico, e quais são os fatores que cooperam para uma melhor estabilização.

## **2 - CONSIDERAÇÕES SOBRE O PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO**

O planejamento terapêutico deve ser organizado considerando-se as seguintes variáveis:

**2.1** - Identificação da voluntariedade do paciente ao tratamento, ou seja, se ele está de acordo com o planejamento proposto.

**2.2** - Definição de cuidados gerais: higiene, auto-cuidados, deslocamento até o local de tratamento, retorno à residência, necessidade de acompanhamento terapêutico.

**2.3** - Avaliação do melhor espaço de tratamento. Definir se o acolhimento se dará em tempo integral ou parcial: hospital, CERSAM, ambulatório, hospital dia, centro de convivência, lar abrigado, cooperativa de trabalho.

**2.4** - Escolha do medicamento: definir qual neuroléptico a partir da identificação de fatores de boa e má resposta já no início do tratamento, menor perfil de efeitos colaterais aliados à eficácia, e possibilidade financeira de acesso.

**2.5** - Determinação do acompanhamento psicoterápico: se individual, de grupo, atendimento familiar, frequência e duração das sessões.

**2.6** - Necessidade de duração do tratamento: considerar critérios de alta ou de manutenção do tratamento por tempo indefinido, suspensão do psicofármaco, alta da psicoterapia, inclusão de estratégias de reabilitação.

**2.7** - Reavaliação do tratamento a partir da baixa resposta às medidas implementadas: levar em conta falhas do projeto terapêutico nas múltiplas instâncias bio-psico-sociais.

**2.8** - Previsão do pior: levar em consideração que apesar do tratamento adequado, o paciente pode melhorar muito pouco em relação às expectativas dos familiares e do

---

<sup>6</sup> Uma análise aprofundada do tema foge aos objetivos deste capítulo.

próprio profissional que atende o caso. Considerar “fracassos” ao longo do tempo, por exemplo, suicídio.

### **3 - PROPOSTA DE REVISÃO DO TRATAMENTO DE PACIENTES REFRATÁRIOS AOS NEUROLÉPTICOS TÍPICOS .**

À partir da constatação da baixa resposta terapêutica dos neurolépticos típicos, uma investigação detalhada de possíveis falhas na condução do tratamento deve ser realizada, no sentido de nortear a implementação de novas estratégias. A revisão da literatura sugere os seguintes passos a serem tomados:

#### **3.1 - Estratégias iniciais:**

**3.1.1** - Checar a aderência ao tratamento farmacológico.

**3.1.2** - Reavaliar o diagnóstico (pesquisar doenças clínicas ou neurológicas).

**3.1.3** - Rever a história prévia de resposta aos tratamentos já instituídos (farmacológicos e não farmacológicos).

**3.1.4** - Avaliar a presença de estressores psicossociais (no trabalho, na escola, no meio familiar e social).

#### **3.2 - Estratégias biológicas:**

**3.2.1** - Investigar alterações cerebrais: solicitar EEG e TC. Se os achados forem inconclusivos e houver disponibilidade de recursos, solicitar RM e SPECT.

**3.2.2** - Tentar abolir o uso de substâncias, drogas ou álcool, quando houver.

**3.2.3** - Aumentar a dosagem do neuroléptico se houver tolerância por parte do paciente.

**3.2.4** - Reduzir a dosagem do neuroléptico se houver suspeita de intoxicação medicamentosa.

**3.2.5** - Mudar a formulação do neuroléptico para a forma de depósito.

**3.2.6** - Suspender a medicação anticolinérgica ou substâncias alcalinas (Ex.: leite) durante as tomadas da medicação VO.

**3.2.7** - Prescrever um neuroléptico de classe ainda não utilizada. Pelo menos duas classes diferentes de neurolépticos, por pelo menos 6 semanas, devem ser

testados, em doses que variam de 15 à 20 mg de Haloperidol ou equivalente, antes de se constatar a refratariedade aos neurolépticos típicos.

**3.2.8** - Se não tiver havido melhora significativa do paciente após terem sido adotadas as medidas acima, ou houver intolerância aos efeitos colaterais dos neurolépticos já empregados, considerar:

1ª opção: Clozapina.

2ª opção: Risperidona ou Olanzapina.

3ª opção: outros neurolépticos: Amisulpride, Quetiapine, Sertindole, Ziprazidone, Zotepine, (os últimos 3 ainda não estão disponíveis em nosso meio).

**3.2.9** - Na impossibilidade de acesso ou intolerância aos neurolépticos atípicos, utilizar terapias adjuntivas aos neurolépticos típicos.

#### **4 - IDENTIFICAÇÃO DE FATORES PRECOSES RELACIONADOS À BAIXA RESPOSTA AOS NEUROLÉPTICOS.**

Segundo LIEBERMAN et al ( 1998 ), de 30 à 60 % dos pacientes esquizofrênicos não respondem ou respondem apenas parcialmente ao tratamento com neurolépticos típicos. De 10 à 15 % se mostram refratários já no primeiro episódio, enquanto que os restantes se tornam resistentes ao longo do tempo, possivelmente devido aos mecanismos neurodegenerativos.

A constatação de que um grupo de pacientes esquizofrênicos não responde bem ao tratamento farmacológico no primeiro surto da doença, leva a concluir que, ao menos em relação a este grupo de pacientes, não é necessário um período longo de observação, por exemplo, dois anos, para que o paciente seja considerado refratário ao tratamento. A importância da identificação de pacientes pouco responsivos à medicação, logo no início da doença, tem sido constatada por estudos que demonstram que períodos prolongados da doença sem a intervenção efetiva de neurolépticos levam a uma piora do prognóstico a longo prazo (MELTZER, 1997).

Alguns aspectos clínicos têm sido levantados por alguns autores como variáveis preditivas ou fatores de vulnerabilidade de refratariedade já no primeiro episódio, o que pode justificar a escolha de um neuroléptico atípico no início do tratamento.

LIEBERMAN et al (1998) defendem que as fases psicóticas da esquizofrenia representariam os mecanismos subjacentes da doença, que quando persistentes, poderiam influir na capacidade do paciente de responder ao tratamento. Os mecanismos de base etiológica da esquizofrenia estariam possivelmente relacionados a mecanismos neurodegenerativos ou neurotóxicos.

Estes mesmos autores defendem os seguintes princípios, no sentido de prevenir a refratariedade ao tratamento farmacológico de pacientes esquizofrênicos:

1. precoce identificação dos pacientes psicóticos e pronta intervenção farmacológica;
2. máximo esforço em se prevenirem recaídas, especialmente na diminuição da não aderência ao tratamento a partir da diminuição dos efeitos colaterais dos neurolépticos;
3. uso da menor dose eficaz, especialmente em se tratando de neurolépticos típicos;
4. uso precoce da Clozapina a partir da identificação de fatores sugestivos de refratariedade: a) emergência de sintomas extra-piramidais no início do tratamento, b) presença de sintomas deficitários da doença no início do quadro.

Um estudo retrospectivo envolvendo 223 pacientes foi conduzido por MELTZER et al (1998) e procurou identificar fatores relacionados ao início da refratariedade ao tratamento farmacológico. Deste total, 124 pacientes foram classificados na categoria de pacientes que nunca responderam adequadamente aos neurolépticos (refratariedade primária), enquanto que 99 pacientes desenvolveram resistência ao tratamento farmacológico ao longo do curso da doença (refratariedade tardia). Uma análise da medicação empregada nos dois subgrupos levou às seguintes conclusões:

1. a melhor resposta ao tratamento com a Clozapina foi obtida pelo subgrupo que desenvolveu refratariedade tardiamente;
2. os pacientes que apresentaram refratariedade primária também se beneficiaram do uso da Clozapina, embora a duração do tratamento necessário para que fosse observada melhora dos sintomas tenha sido maior;
3. a suspensão do uso de Clozapina em pacientes previamente responsivos aos neurolépticos típicos, levou a indução de resistência ao tratamento. Este dado

parece indicar que a capacidade de resposta aos neurolépticos pode se perder em pacientes esquizofrênicos e que determinadas condutas referentes ao uso da medicação podem influir neste sentido.

MELTZER (1997), aponta os seguintes fatores como indicativos precoces de baixa resposta ao tratamento farmacológico:

1. longo período prodrômico
2. predomínio de sintomas negativos
3. desencadeamento do quadro em idade jovem
4. sexo masculino
5. aumento de tamanho dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo cerebrais
6. aumento basal dos hormônios de crescimento
7. severidade dos sintomas positivos e negativos

Os dados expostos acima apontam para a importância da observação clínica minuciosa, especialmente na identificação de fatores ligados à boa ou má resposta ao tratamento farmacológico, já no início do tratamento, no sentido de nortear a melhor escolha da medicação.

## **5 - CONSIDERAÇÕES SOBRE A MEDICAÇÃO ADJUNTIVA**

Os procedimentos adjuntivos estão indicados nos casos de esquizofrenia no sentido de produzir melhora de resposta dos neurolépticos típicos, especialmente quando o uso da Clozapina, ou outros neurolépticos atípicos, estão contra-indicados ou não são disponíveis. Isto porque, na redução dos sintomas psicóticos, é clara a superioridade da Clozapina sobre as medicações adjuntivas ( KANE, 1997). Além disso, as medicações adjuntivas podem ser úteis na supressão de sintomas menos específicos, como: ansiedade, inquietação psicomotora, agressividade, impulsividade, etc.

Embora a maioria dos estudos que avalia a eficácia da medicação adjuntiva não seja muito rigorosa do ponto de vista metodológico, já que são poucos os estudos duplo-cego comparativos, o que compromete a interpretação dos dados, uma compilação de informações consensuais da literatura pode ser visualizada na TAB. 1

Estes dados podem nos ser úteis na orientação da escolha dos medicamentos para casos específicos.

**Tabela 1. Correlação entre sintomas e indicação de terapias biológicas adjuntivas para pacientes esquizofrênicos pouco responsivos aos neurolépticos típicos.**

PROCEDIMENTO	SINTOMAS ALVO
Lítio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora geral dos sintomas psicóticos, mesmo sem alteração do humor (PRACTICE, 1997)</li> <li>• Inquietação psicomotora, excitabilidade, irritabilidade (PANTELIS et al, 1996).</li> <li>• Hipomania, depressão (MELTZER, 1992).</li> </ul>
Benzodiazepínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiedade, sintomas negativos severos (MELTZER, 1992)</li> <li>• Agitação psicomotora (PRACTICE, 1997)</li> <li>• Ansiedade, tensão, hostilidade, excitabilidade (PANTELIS et al, 1996).</li> </ul>
Carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações do EEG, agressividade, violência, impulsividade (PANTELIS et al, 1996).</li> <li>• História pregressa de convulsões (PRACTICE, 1997)</li> <li>• Alterações de lobo temporal (HUCKLE et al, 1993)</li> </ul>
Valproato de Sódio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas positivos severos, EEG alterado (MELTZER, 1992)</li> </ul>
Anti - depressivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressão (PRACTICE, 1997)</li> </ul>
Propranolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agressividade ( KANE, 1997)</li> </ul>
ECT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Catatonia, quadros de refratariedade após uso sistemático dos recursos farmacológicos (PRACTICE, 1997).</li> <li>• Sintomas positivos muito severos (MELTZER, 1992)</li> <li>• Alterações do humor (PANTELIS et al, 1996)</li> </ul>

Dentre as opções de fármacos adjuntivos aos neurolépticos típicos, o **Lítio** foi o que apresentou dados mais consistentes de sua eficácia na supressão de sintomas psicóticos quando comparados às outras opções medicamentosas (PRACTICE, 1997; KANE, 1997). As indicações para uso de **Carbamazepina** e **Ácido Valpróico** são mais consistentes na presença de achados que apontam alterações cerebrais. Os **Benzodiazepínicos** se mostram úteis no tratamento dos períodos agudos da doença, com pouca contribuição na redução dos sintomas psicóticos a longo prazo. Os **Antidepressivos** têm uma ação clara sobre os sintomas depressivos e o **ECT** apresenta indicação mais precisa após baixa resposta aos tratamentos farmacológicos instituídos, presença de sintomas catatônicos e alteração do humor. A revisão da literatura atual, sugere a seguinte sequência no uso de procedimentos adjuntivos:

- 1º. Lítio
- 2º. Benzodiazepínicos ( podem ser empregados em qualquer caso na fase aguda).
- 3º. Carbamazepina
- 4º. Ácido Valpróico.
- 5º. Antidepressivos (sempre como primeira opção nos quadros depressivos)
- 6º. Propanolol
- 7º. ECT.

Várias substâncias, não neurolépticas, estão sendo estudadas como alternativas para o tratamento de pacientes esquizofrênicos, dentre elas: **Reserpina, Clonidina, Verapamil, Bromocriptina, Apomorfina, Colecistoquinina, L-Dopa, Anfetaminas.** Até agora, nenhuma delas demonstrou clara eficácia no tratamento de pacientes refratários aos neurolépticos típicos.

## 6. CONSIDERAÇÕES SOBRE NOVOS NEUROLÉPTICOS

A Clozapina não é uma substância nova, já que ela foi sintetizada em 1959 como parte de um programa que desenvolvia antipsicóticos com baixo perfil de sintomas colaterais extrapiramidais (MELTZER, 1997). A morte de oito pacientes finlandeses que estavam em uso desta medicação por agranulocitose em 1975, provocou a suspensão do uso da Clozapina até o final da década de 80, quando medidas de fármaco-vigilância foram implementadas com o intuito de permitir sua utilização de forma segura.

Até a reintrodução da Clozapina, havia um consenso na comunidade científica de que todos os neurolépticos se assemelhavam em eficácia. A Clozapina surgiu como a primeira substância a romper este paradigma, quando sua superioridade na redução global de sintomas psicóticos foi demonstrada em pacientes refratários aos neurolépticos típicos (KANE, 1988). Os resultados promissores da Clozapina abriram margem para o desenvolvimento de outros compostos, alguns deles quimicamente semelhantes à Clozapina, na tentativa de se desenvolverem drogas tão, ou mais eficazes que ela, e de manejo mais seguro. Uma relação destes fármacos, levando-se em conta o seu mecanismo de ação e sua eficácia na



remissão de sintomas psicóticos, quando comparados ao neurolépticos clássicos, foram reunidos na TAB. 2.

**Tabela 2. Descrição dos neurolépticos atípicos considerando o mecanismo básico de ação e eficácia sobre sintomas positivos e negativos em pacientes esquizofrênicos se comparados aos neurolépticos típicos (NT).**

Mecanismos de ação	Neuroléptico atípico	Sintomas positivos	Sintomas negativos
I. Antagonista seletivo D2	Amisulpride	semelhante aos NT em altas doses	superior aos NT em baixas doses?
II. Antagonista 5HT <sub>2A</sub> > D2 com taxa de ocupação 5HT <sub>2A</sub> ≅ D2	Risperidona	semelhante NT	superior NT?
	Sertindole *	semelhante NT	superior NT?
	Ziprazidone *	semelhante NT	Semelhante NT
III. Antagonistas 5HT <sub>2A</sub> > D2 com taxa de ocupação 5HT <sub>2A</sub> > D2	Clozapina 0	superior NT	superior NT
	Olanzapina 0	semelhante NT	superior NT?
	Zotepine * 0	semelhante NT	superior NT?
	Quetiapine *	semelhante NT	semelhante NT

\* Não disponíveis no Brasil

0 Também antagonistas de receptores D1

FONTE - Adaptado de Waddington et al, 1997

De forma genérica, estes antipsicóticos apresentam uma atuação diferenciada dos seus antecessores por atuarem tanto no bloqueio de receptores dopaminérgicos D2 (característico dos neurolépticos clássicos ) quanto em receptores serotoninérgicos, havendo diferenças na proporção em que estes bloqueios ocorrem. Todas estas drogas têm se mostrado tão eficazes quanto os neurolépticos tradicionais, na redução de sintomas positivos, com exceção para a Clozapina, que se mostrou superior no que se refere a pacientes refratários. Quanto aos sintomas negativos, apenas a Clozapina demonstrou ser superior aos neurolépticos tradicionais. Alguns estudos recentes têm demonstrado resultados positivos quanto ao uso da Risperidona (BONDOLFI et al, 1998) e da Olanzapina (MARTÍN et al, 1997) em populações de esquizofrênicos refratários à medicação convencional. Neste grupo específico de pacientes, nenhuma droga ainda se mostrou tão eficaz quanto a Clozapina.

Acredita-se que a base biológica dos sintomas psicóticos positivos esteja ligada à hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos, especialmente os da via dopaminérgica mesolímbica. Este sistema parece ser responsável por sintomas

psicóticos independentemente do fato de serem devidos à doença esquizofrênica, à psicose induzida por drogas, ou ainda de estarem relacionados à mania, depressão ou demência. Do mesmo modo, seria o bloqueio dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos específicos desta via, especialmente dos receptores D2, que faria a mediação da eficácia antipsicótica dos neurolépticos sobre os sintomas positivos. Os sintomas negativos da esquizofrenia podem envolver outras regiões do cérebro, como o córtex pré-frontal, dorsolateral e outros sistemas de neurotransmissores ( STAHL, 1998).

As propriedades especiais, que conferem à Clozapina maior eficácia na redução dos sintomas do que os neurolépticos clássicos, parece dever-se ao seu perfil diferenciado de bloqueio receptor. Além de bloquear os receptores D2, também bloqueia receptores dopaminérgicos D1 e D4. Além disso, bloqueia fortemente pelo menos três receptores serotoninérgicos ( 5-HT2, 5-HT3 e 5-HT2C). Alguma combinação destas ações em receptores de serotonina e dopamina provavelmente contribui para as ações terapêuticas da Clozapina, além de reduzir os efeitos colaterais relacionados às reações extrapiramidais. O dilema é saber quais propriedades farmacológicas da Clozapina são responsáveis pela sua eficácia em pacientes que não respondem aos antipsicóticos convencionais. (STAHL, 1998)

WADDINGTON et al (1997) observaram que uma evidência clínica mais clara de resposta aos sintomas negativos e uma menor tendência de produzir sintomas colaterais extrapiramidais, parece ser mais convincente nas drogas pertencentes ao Grupo III - TAB. 2. Talvez este achado esteja relacionado ao mecanismo de bloqueio receptor típico deste grupo, em que há predomínio nítido de bloqueio serotoninérgico 5-HT2 em relação ao dopaminérgico D2, além de ação em outros receptores dopaminérgicos D1. A esperança com a introdução destas novas drogas é de que elas possam, de forma mais precisa, indicar pistas que melhor esclareçam as complexas relações entre os neurotransmissores possivelmente implicados na gênese da esquizofrenia. Além disto, acredita-se que estas drogas possam atuar de forma mais direta nos mecanismos cerebrais da doença com o intuito de melhorar o prognóstico a longo prazo.

Mais recentemente, alguns autores ( MELTZER 1997; WADDINGTON et al (1997; LIEBERMAN et al 1998), têm demonstrado que quanto mais longo o período em que o paciente permanece sintomático, sem que ele seja abordado farmacologicamente, pior tem sido a qualidade da remissão dos sintomas, e maior a tendência de recaídas. Além disto, quanto mais longo for o período sem tratamento, mais severos são os sintomas negativos e os déficits cognitivos. Estas observações são compatíveis com a idéia de que a demora na introdução da medicação, e talvez, a baixa resposta ao tratamento farmacológico caracterizam os sintomas psicóticos como elementos ativos do processo mórbido da esquizofrenia, e de que o curso da doença pode ser alterado com a introdução de fármacos mais eficazes na redução destes sintomas. Desta forma, a intervenção medicamentosa deve ser considerada nos primeiros sinais da doença e, de preferência, a alta eficácia deve ser combinada com um perfil de baixos efeitos colaterais, no sentido de se buscar melhor aderência ao tratamento.

KANE (1997) postula que a introdução desta nova geração de neurolépticos, talvez substitua, em alguns anos, as medicações tradicionais. Contudo algumas perguntas terão de ser respondidas antes disto:

1. Que lugar deve ocupar este grupo de neurolépticos na prática clínica diária?
2. Este novo grupo de drogas deve simplesmente substituir as drogas convencionais como primeira linha de tratamento para a esquizofrenia?
3. Os seus benefícios justificam o alto custo econômico envolvido?
4. Qual deve ser a seqüência ideal para o uso de neurolépticos no tratamento da fase aguda da doença?

## **7 - DIRETRIZES PARA O USO DA CLOZAPINA**

A opção pelo uso da Clozapina, no tratamento dos pacientes do Instituto Raul Soares descritos no Capítulo III, exigiu a formulação prévia de um protocolo que auxiliasse o clínico no manejo dos pacientes. Em termos gerais, as observações abaixo devem ser consideradas, na utilização deste fármaco:

## **1. Indicações:**

- 1.1 - Para pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, tendo-se observado ausência de melhora clínica com o uso anterior de pelo menos dois neurolépticos de classes diferentes ( ex.: Haloperidol 15-20 mg/dia e Tioridazina 600 mg/dia ) por períodos de pelo menos seis semanas.
- 1.2 - Para portadores de esquizofrenia e de outros transtornos psicóticos crônicos quando há baixa tolerabilidade a outros neurolépticos.
- 1.3 - Para os que apresentam outros transtornos psicóticos crônicos ( ex.: Transtorno bipolar ) com baixa resposta clínica a outros neurolépticos.
- 1.4 - Para pacientes com quadros orgânicos como Demências e Retardo Mental com baixa resposta clínica a outros neurolépticos.
- 1.5 - Para pacientes psicóticos crônicos com importantes distúrbios do movimento.
- 1.6 - Em pacientes com transtornos de Tique que apresentem intolerabilidade aos neurolépticos tradicionais.
- 1.7 - Para pacientes com boa adesão à medicação oral e suporte socio-familiar e/ou Institucional que permita/m um bom monitoramento dos possíveis sintomas adversos da medicação.

## **2. Contra Indicações:**

- 2.1- **Absolutas:** Pacientes com história de discrasias sanguíneas e/ou supressão medular, incluindo por uso prévio de CLOZAPINA. Em pacientes com AIDS ou qualquer outra doença que apresente importante debilitação do sistema imunológico. Pacientes dependentes de álcool e drogas.
- 2.2- **Relativas:** Pacientes com história de cardiopatia ( especialmente arritmias e bloqueios de ramo ), epilepsia, glaucoma, insuficiência hepática ou renal, hipertrofia prostática e pacientes que façam uso abusivo de álcool e drogas.

## **3. Interações Medicamentosas:**

A CLOZAPINA é basicamente metabolizada pela enzima 2D6 do citocromo P450. Assim sendo, é passível de interação com todas as drogas também metabolizadas por esta enzima.

**Associações de medicamentos nunca recomendadas:** Mielossupressores como - carbamazepina, clorafenicol, sulfonamidas, penicilamina, agentes citotóxicos.

**Riscos de determinadas associações:**

- **Benzodiazepínicos** - aumentam risco de parada cardio-respiratória.
- **Anticolinérgicos** - aumentam risco de delirium.
- **Anti - hipertensivos** - aumentam risco de hipotensão.
- **Depressores do SNC** - aumentam risco de déficit cognitivo e motor.
- **Lítio** - aumenta risco para síndrome neuroléptica maligna.
- **Fenitoína** - aumenta risco de agranulocitose
- **Neurolépticos Fenotiazínicos** - aumentam risco de efeitos colaterais gerais.

**Drogas que aumentam a concentração plasmática da CLOZAPINA:** cimetidina, digoxina, warfarina, diltiazem, verapamil, risperidona, benzodiazepínicos, fluvoxamina, fluoxetina, IMAO, tricíclicos.

**Drogas que diminuem a concentração plasmática da CLOZAPINA:** fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, nicotina.

**Observação:** Caso haja necessidade de associar um anticonvulsivante à CLOZAPINA, dar preferência ao Ácido Valpróico, pelo menor índice de interações medicamentosas.

#### **4. Esquema de Doses Recomendadas:**

- Dose média nos EUA: 300 - 450 mg/dia
- Dose média na Europa: 200 - 300 mg/dia
- Dose média em estudos brasileiros: 300 - 400 mg/dia
- Dose máxima recomendada: 900 mg/dia ( acima de 600 mg/dia há maior risco de convulsões )
- Em pacientes jovens inicia-se o tratamento com doses de 12,5mg/dia com aumento de 25mg/dia a cada dois dias até 100mg/dia. A partir daí, as doses poderão ser aumentadas 50mg/dia até que sejam atingidas as doses médias recomendadas. As maiores doses devem ser administradas à noite. Se não houver melhora significativa em 4 semanas, aumentar 50mg a cada 3 a 4 dias até

600mg/dia. Em casos cuidadosamente selecionados, doses acima de 900mg/dia podem ser tentadas se a concentração plasmática é menor que 450ng/ml.

- Caso haja persistência dos sintomas positivos, pode-se associar à CLOZAPINA o Haloperidol ( 5-10mg/dia) ou Risperidona ( 2-6mg/dia).
- Em pacientes idosos, as doses devem ser reduzidas à metade.
- Após seis meses de estabilização clínica do quadro em doses médias, deve-se pensar em redução da medicação para patamares de dose mais baixas - dose de manutenção.
- A CLOZAPINA deve ser iniciada em monoterapia. Em casos excepcionais, um neuroléptico convencional poderá ser retirado durante a primeira semana de introdução da CLOZAPINA.

## 5. Efeitos Colaterais:

Durante as primeiras semanas de introdução da medicação, devem ser avaliados os seguintes dados diariamente:

- **Pressão Arterial** - Pode haver hipotensão postural nas primeiras semanas.
- **Freqüência Cardíaca** - Pode haver taquicardia que tende a diminuir ao longo do tempo. Em casos extremos pode se usar betabloqueador.
- **Febre** - Pode haver uma febre benigna nas primeiras três semanas de tratamento. Nestes casos descartar infecções oportunistas e **Síndrome Neuroléptica Maligna** ( que pode ocorrer na CLOZAPINA ). Se persistente, suspender temporariamente a medicação.
- **Freqüência Respiratória** - Pode haver desregulação, especialmente se associado a um benzodiazepínico.

## Outros Sinais e Sintomas possivelmente presentes:

- **Acatísia** - Rara, neste caso deve-se tentar diminuir a dose.
- **Sialorréia** - Ocorre em cerca de um terço dos casos. Pode ser tentada a redução da dose, introdução de anticolinérgicos, ou mesmo dormir com uma toalha no travesseiro. Se persistente, pode ser tentada a introdução de clonidina ou amitriptilina.

- **Aumento do peso** - Tentar diminuir a dose.
- **Convulsões** - Mais freqüentes em pacientes que recebem doses acima de 600mg/dia. Se ocorrer, suspender a medicação por 24h e reintroduzi-la na metade da dose, associada ao Ácido Valpróico.
- **Tontura ou Vertigem** - Elevar a dose de forma mais gradual, se necessário.
- **Náuseas e Vômitos** - Elevar a dose de forma mais gradual e usar sintomáticos se necessário.
- **Sedação** - É freqüente no início do tratamento. Para evitá-la, deve-se aumentar a dose de forma mais gradual.
- **Constipação** - Deve-se alterar a dieta e usar laxantes se necessário.
- Até agora não foram relatados casos de **discinesia tardia, distonia, ou galactorréia**.
- **Superdosagem** - Se acontecer, deve-se: a) lavagem gástrica, seguida de administração de carvão ativado nas primeiras 6 horas após ingestão. b) monitorização cardíaca, respiratória e controle do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico. c) supervisão médica rigorosa por 5 dias, devido ao risco de reações retardadas, inclusive convulsões.

#### **Discrasias Sangüíneas:**

Neurolépticos convencionais podem provocar **agranulocitose ou neutropenia** com uma incidência que varia de 0.05% - 0.1%, enquanto para a CLOZAPINA esta incidência pode ser 10 a 20 vezes maior, de 1% - 2%. Portanto, é necessário o controle hematológico semanal nas primeiras 18 semanas ( quatro meses e meio ) e mensal a partir daí.

Recomenda-se que:

- **O tratamento poderá ser mantido se:**

LEUCÓCITOS > 3 500

NEUTRÓFILOS > 2 000

PLAQUETAS > 100 000

- **O hemograma deverá ser repetido naquela semana se:**

LEUCÓCITOS entre 3 500 e 3 000

NEUTRÓFILOS entre 2 000 e 1 500

- **O tratamento deverá ser interrompido se:**

LEUCÓCITOS < 3 000

NEUTRÓFILOS < 1 500

PLAQUETAS < 100 000

Neste último caso os pacientes **não** deverão voltar a usar CLOZAPINA e deverão fazer hemogramas semanais até a normalização dos exames.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

A Coordenadoria de Medicamentos Excepcionais da Secretaria do Estado de Minas Gerais, em parceria com o Departamento de Psiquiatria e Neurologia da Faculdade de Medicina da UFMG e Residência de Psiquiatria do Instituto Raul Soares - FHEMIG elaborou um protocolo que propõe a racionalização do uso de novos neurolépticos ( Clozapina e Risperidona). O preenchimento deste documento tornou-se requisito indispensável para o fornecimento destas medicações na rede pública de saúde do Estado. O modelo do protocolo em questão consta como parte anexa deste trabalho - ANEXO 1

O roteiro da entrevista semi-estruturada da Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS - que compõe o protocolo de requisição de medicação especial da Secretaria de Saúde, encontra-se no ANEXO 2

Um modelo para o registro do controle hematológico de paciente em uso de Clozapina é apresentado no ANEXO 3.



## CONCLUSÃO

O termo **refratariedade** passa a ser aplicado à esquizofrenia de forma sistemática, a partir da perspectiva de maior eficácia terapêutica atribuída aos neurolépticos atípicos, em especial da Clozapina.

A impossibilidade de se estabelecer um critério único, de perfil empírico, para a refratariedade ao tratamento na esquizofrenia, fez com que o conceito fosse moldado a partir de uma base predominantemente discursiva, através de consensos propostos por determinados autores.

A psiquiatria trabalha, portanto, não a partir de um conceito único e absoluto de refratariedade, mas a partir da eleição de critérios parciais, que possam nortear a redefinição de estratégias terapêuticas específicas, ao longo do tratamento do paciente esquizofrênico.

A discussão sobre a **refratariedade** vai mais além, e traz consigo questões fundamentais não respondidas, no que tange à psiquiatria e suas relações com a ciência.

Demonstrou-se que a resposta ao tratamento na esquizofrenia depende, dentre outras coisas, da delimitação do critério diagnóstico, que por sua vez, ainda não é inteiramente validado, devido à ausência de marcadores objetivos que revele/m a (s) causa (s) da moléstia.

A **refratariedade** reacende, portanto, o polêmico debate acerca da causalidade em psiquiatria, sendo a esquizofrenia o paradigma máximo desta questão.

Se por um lado a **refratariedade**, nas bases atuais, não aponta na direção de novidades etiológicas que justifiquem uma mudança no estatuto nosológico da esquizofrenia, por outro, esta discussão revela a recorrente estratégia da psiquiatria em mostrar-se uma especialidade médica viável.

Os diversos critérios propostos para a refratariedade ao tratamento, bem como os inúmeros modelos gerados recentemente sobre a(s) causa(s) da esquizofrenia, são exemplos de como o discurso psiquiátrico se posiciona frente a inacessibilidade da causa.

Frente ao impasse do não saber a causa, a psiquiatria opera uma produção de sentido de modo discursivo, tal qual o que é observado na construção da subjetividade humana.

Ciência e subjetividade, portanto, se aproximam, na medida em que ambas constroem a verdade de mãos dadas com a ficção.

A clínica demonstra que o homem não se deixa aprisionar na condição de objeto da psiquiatria, já que ninguém pode saber, aprioristicamente, que distúrbios habitam o paciente. É do exame do paciente que a clínica extrai o que se pode conhecer dele.

A **refratariedade** ao tratamento encontra sua melhor e mais precisa validação no argumento clínico. A clínica é o campo de excelência onde toda teoria demonstra sua pertinência e reconhece sua insuficiência, operando constante transformação.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. ABREU, P.B. et al. O uso da clozapina em pacientes esquizofrênicos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.44, n.2, p.59-62, fevereiro,1995.
2. ABREU, P.B. et al. A avaliação do funcionamento cerebral em transtornos mentais. **Revista HCPA**, vol. 16, n. 3, dez.1996.
3. ALBERCA LORENTE, R. Sobre los cuadros finales esquizofrênicos. In: López Ibor, J.J. (Ed.) **Symposium sobre Esquizofrenia**. Madrid: C.S.I.C., 1957

- apud ESPINOSA IBORRA, J. (Org.). **Cronicidad en Psiquiatría**. Madrid: Asociacion Española de Neuropsiquiatria, 1986. 398 p.
4. ANDREASEN, N. C. et al. Diagnosis and classification of schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v.19, n.2, p.199-214, 1993.
  5. ANDREASEN, N. C. et al. Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 90, p.51-59, 1994 . suppl.384.
  6. ANDREASEN, N. C. Changing concepts of schizophrenia and the a historical fallacy. **American Journal of Psychiatry**, v. 151, n.10, october, 1994 . Editorial.
  7. ANDREASEN, N. C. et al. Symptoms of schizophrenia: methods, meanings, and mechanisms. **Arch Gen Psychiatry**, v.52, p.341-351, may, 1995 .
  8. ANDREASEN, N. C. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. **The Lancet**, v. 346, p.477-481, august, 1995 .
  9. ANDREASEN, N. C. Body and soul. **American Journal of Psychiatry**, v.153, n. 5, may, 1996. Editorial.
  10. ANDREASEN, N. C. Linking mind and brain in study of mental illnesses: A projet for a scientific psychopathology. **Science**, v. 275, p. 1586-1593, march, 1997.
  11. ANDREASEN, N. C. et al Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic - naive patients. **The Lancet**, v. 349, p.1730-1734, june, 1997 .
  12. ANDREASEN, N. C. The crisis in clinical research. **American Journal of Psychiatry**, v.155, n.4, april, 1998. Editor's Comment.
  13. BARNES, T. R. E. et al. Management of treatment-resistant schizophrenia uresponsive to Clozapine. **British Journal of Psychiatry**, v. 166, p. 563-582, 1995.
  14. BARNES, T. R. E. et al. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patient. **International Clinical Psychopharmacology**, v.169, p.31-40, 1996. suppl.31
  15. BARRETO, F. P. A medicina é um discurso. In.: LAUAR, H. (Org.) **A Psiquiatria e suas Conexões: política - biologia - filosofia**. Belo Horizonte: Associação Mineira de Psiquiatria, 1996. p.75-77. 106p.
  16. BASTOS, O. Esquizofrenias refratárias: conceito e delimitação clínica. **Neurobiologia**, v. 55, n. 3, p.103-108, jul/set. 1992.

17. BECHELLI, L. P. C. et al. Clozapina no Brasil - avaliação da aplicabilidade do sistema de farmacovigilância e resultados terapêuticos preliminares. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 43, n. 7, julho, 1994. Separata.
18. BERCHERIE, P. **Os Fundamentos da Clínica: história e estrutura do saber psiquiátrico**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editor, 1980. 332p.
19. BONDOLFI, G. et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. **American Journal of Psychiatry**, v. 155, n. 4, p. 499-504, abril, 1998.
20. BRENNER, H. D. et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v.16, n.4, p.551-561, 1990.
21. BROWNE, G.W et al. Influence of family life on the course of schizophrenic illness. **British Journal of Preventive and Social Medicine**. v.16, p.55-68, 1962 apud SHIRAKAWA, I. **O Ajustamento Social na Esquizofrenia**. 2ª edição São Paulo: Lemos Editorial, 1992. 160p.
22. BROWN, W. A . et al. Response to neuroleptic drugs as a device for classifying schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 15, n. 1, p.123-128, 1989.
23. BRUSCATO, W. L. et al Psicoterapia individual na esquizofrenia. In. SHIRAKAWA, I.(Ed.) **O Desafio da Esquizofrenia**. São Paulo: Lemos Editorial, p. 149-164, 1998. 279 p.
24. BUCKLEY, P. F. Treatment of schizophrenia: advances during the decade of the brain. **British Journal of Hospital Medicine**, v.56, n. 11, p.574-580, 1996.
25. CAMOZZATO, A. et al Exames complementares na avaliação e diagnóstico de esquizofrenia. **Revista Psiquiátrica do R.S.** v. 18, p. 136-145, agosto, 1996. Suplemento.
26. CARDENAL, L. **Dicionário Terminológico de Ciências Médicas**. 6ª edição. [ s.l.] Salvat Editores S. A , 1958.
27. CARPENTER, W. T. et al. Are there pathognomonic symptoms in schizophrenia? **Arch Gen Psychiatry**, v.28, june 1973.
28. CARPENTER, W. T. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. **American Journal of Psychiatry**, v. 145, n. 5, p. 578-583, may, 1998.
29. CHUA, S. E et al. Schizophrenia - a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. **British Journal of Psychiatry**, v. 166, p. 563-582, 1995.
30. CLASSIFICAÇÃO DE TRANSTORNOS MENTAIS E DE COMPORTAMENTO DA CID-10: DESCRIÇÕES CLÍNICAS E DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS. **Organização Mundial de Saúde** Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. 351.p

- 31.CROW, T.J. Molecular pathology of Schizophrenia: More than one disease process? **British Medical Journal** , v. 280, p. 66-68, 1980.
- 32.CROW, T.J. Aetiology of schizophrenia: an echo of the speciation event. **International Review of Psychiatry**, v.9, p. 321-330, 1997.
- 33.DANIEL, D. G. et al. Treatment of the refractory schizophrenic patient. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 59, p. 13-19, 1998.
- 34.DAVIS, J. M. et al. Important issues in the drug treatment of schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v.6, p. 70-87, 1980 apud SHIRAKAWA,I. **O Ajustamento Social na Esquizofrenia**. 2ª edição São Paulo: Lemos Editorial, 1992. 160p.
- 35.DALGALARRONDO, P. Esquizofrenia: diagnóstico diferencial. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 38, n.4, p. 174-179,jul/ago 1989.
- 36.DORLAND. **Dicionário Médico**. 25ª edição.[s. l.] Editora Roca Ltda, 1997.
- 37.ECO, H. **Como se faz uma tese**. São Paulo: Editora Perspectiva, 14ª ed.,1998. 170p.
- 38.ELKIS, H. Os conceitos de esquizofrenia e seus efeitos sobre os critérios diagnósticos modernos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 39, n.5, p. 39.221-227,set/out, 1990.
- 40.ELKIS, H. Contribuição para o estudo da estrutura psicopatológica multifatorial da esquizofrenia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 23/24, n. 4, p. 34-35, 1996/1997.
- 41.ESTEVÃO, G. Fisiopatologia e manifestações psíquicas. In.: LAUAR, H. (Org.) **A Psiquiatria e sua Conexões: política - biologia - filosofia**. Belo Horizonte: Associação Mineira de Psiquiatria, p.78-83, 1996. 106p.
- 42.FERREIRA, A. B. H. **Novo Dicionário Básico da Língua Portuguesa**. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1988. 687 p.
- 43.FIGUEIROA, L. F. S. A psicoterapia pode mudar o curso da esquizofrenia? **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 32, n.1, p. 3-12, 1983.
- 44.FLAUM, M. et al. The core symptoms of schizophrenia. **The Finnish Medical Society DUODECIM**, v. 28, p. 525-531, 1996.
- 45.FOUCAULT, M. **As palavras e as coisas: uma arqueologia das ciências humanas**. 4ª Edição. São Paulo: Martins Fontes Editora, 1987. 407p.
- 46.FRANÇA, J. L. et al. **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 1998. 213.p

- 47.GARCIA, C. Complexo neuronal e preferência do sujeito. In.: LAUAR, H. (Org.) **A Psiquiatria e suas Conexões: política - biologia - filosofia.** Belo Horizonte: Associação Mineira de Psiquiatria, p.65-69, 1996. 106p.
- 48.GARCIA, C. Critica da razão biologicista. Belo Horizonte: [s.n.], [s.d.] (Mimeogr.)
- 49.HARDING, C. M. et al. Chronicity in schizophrenia: revisited **British Journal of Psychiatry**, v. 161, n. 18 , p. 27-37, 1992. Supplement.
- 50.HEGARTY, J. D. et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of outcome literature. **American Journal of Psychiatry**, v. 151, n. 10, p. 1409-1416, 1994.
- 51.HEMSLEY D, R. A cognitive model for schizofrenia and its possible neural basis. **Acta Psiquiatrica Scandinavica**, v. 90, p. 80-86, 1994. Supplement.
- 52.HOFFMAN, R. E. at al. Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated "voices" in schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 154, n. 12, p. 1683-1689, December, 1997.
- 53.HOJAIJ, C. R. O diagnóstico de esquizofrenia. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.34, n. 2, p. 86-90,mar./abr 1985.
- 54.HUBER, G. et al. A long - term follow-up study of schizophrenia: Psychiatric course of illness and prognosis. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v.52, p, 49-57, 1975 apud SHIRAKAWA,I. **O Ajustamento Social na Esquizofrenia.** 2ª edição, São Paulo: Lemos Editorial, 1992. 160p.
- 55.HUCKLE, P. L. et al. Managing resistant schizophrenia. **British Journal of Hospital Medicine**, v.50, n. 08, p.467-471, 1993.
- 56.JALENQUES, I. Drug resistant schizophrenia - treatment options. **CNS Drugs**, v. 5, n. 1, p. 8-23, 1996.
- 57.JEFFERY, K. J. et al. Modifiable neuronal connections: an overview for psychiatrists. **American Journal of Psychiatry**, v. 154, n.2, p. 156-164, february, 1997.
- 58.KANDEL, E. R. A new intellectual framework for psychiatry. **American Journal of Psychiatry**, v. 155, n. 4, p. 457-469, april, 1998.
- 59.KANE, J. M. et al. Clozapine for the treatment - resistant schizophrenia. A double - blind comparison with Chlorpromazine. **Archives of General Psychiatry**, v. 45, p. 789-795, sept, 1988.
- 60.KANE, J. M. The current status of neuroleptic therapy. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 50, p. 322-328, 1989.

- 61.KANE, J. M. Treatment-resistant schizophrenic patients. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 57, n. 9, p. 35-40, 1996. Supplement.
- 62.KANE, J. M. Factors which can make patients difficult to treat. **British Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 31, p. 10-14, 1996 a. Supplement.
- 63.KANE, J. M. Update on treatment strategies. **International Review of Psychiatry**, v.9, p. 419-427, 1997.
- 64.LAUAR, H. **O problema da causa na psiquiatria: da causalidade à verdade como causa**. Belo Horizonte: Mestrado de Psicologia da UFMG,1998. 11P. (Mimeogr.)
- 65.LIDDLE, P.F. et al. Cerebral blood flow and mental process in schizophrenia. **Journal of the Royal Society Medicine**, v. 85, p. 224-226, 1992.
- 66.LIEBERMAN, J. A. et al. The development treatment resistance in patients with schizophrenia: A clinical and pathophysiologic perspective. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 18, n. 2, p. 205-245, 1998
- 67.LIMA, M. C. O . et al. Evolução histórica do conceito de esquizofrenia. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 44, n. 11, p. 559-562, 1995.
- 68.LOUZÃ NETO, M. R. et al. Alterações neuroanatômicas na esquizofrenia. Parte 1: estudos anatomopatológicos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 42, n. 2, p. 75-82, março, 1993.
- 69.LOUZÃ NETO, M. R. et al. Alterações neuroanatômicas na esquizofrenia. Parte 2: estudos com ressonância magnética. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 46, n. 1, p. 17-41, Janeiro, 1997.
- 70.LOUZÃ NETO, M. R. et al. Modelos etiopatogênicos e patofisiológicos na esquizofrenia: contribuições dos estudos neuroanatômicos. **Revista ABP - APAL**, v. 19, n. 3, p. 97-111, 1997a.
- 71.MAIA, A . R. **História do conceito de esquizofrenia**. Belo Horizonte: Residência de Psiquiatria do Instituto Raul Soares- FHEMIG, 1998, 102p. (Monografia, Conclusão do 3º ano de residência médica em psiquiatria).
- 72.MAY, P. R. at al. A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders. In: DENCKER, S. J. et al (Ed.) **Treatment resistance in schizophrenia**. Braunschweig/Wiesbaden: Vieweg, p. 22-33, 1988 apud JALENQUES, I. Drug - resistant schizophrenia - treatment options. **CNS Drugs**, v. 5, n. 1, p. 8-23, 1996.
- 73.MARI, J. J. et al. Intervenções familiares e recaídas na esquizofrenia: metanálise dos resultados de pesquisa. In.: SHIRAKAWA, I. et al (Ed.).**O Desafio da Esquizofrenia**. São Paulo: Lemos Editorial, p. 197-218, 1998. 279 p.

- 74.MARTÍN, J. et al. Olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: results of an open-label study. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.58, p. 479-483, nov.,1997.
- 75.MELLO, A . A . F. et al. A evolução dos diagnósticos e a clínica dos casos de esquizofrenia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.22, n.2, p. 39-43, 1995.
- 76.MELTZER, H. Y. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. **Schizophrenia Bulletin**, v.18, n. 3, p. 515-542,1992.
- 77.Treatment resistant schizophrenia - The role of Clozapine. **Current Medical Research and Opinion**, v. 14, n. 1, p. 1-20, 1997.
- 78.MELTZER, H. Y. et al. The evolution of treatment resistance: biologic implications. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 18, n. 2, p. 5-11, 1998. Supplement.
- 79.MORRISON, D. P. Management of treatment refractory schizophrenia. **British Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 31, p. 15-20 ,1996. Supplement.
- 80.O'CONNELL, P. et al.. Development insanity of dementia praecox: was the wrong concept adopted? **Schizophrenia Research**, v. 23, p. 97-106, 1997.
- 81.CONNELL, R. Psychiatric Disorders. In: Van Heertum R.L., Tikofsky R. S. **Cerebral Spect Imaging**, 2ª ed., New York: Raven Press, p. 185-196, 1995.
- 82.OLMEDO, G. R. La Cronicidad: ideología e historia de un epistema. In.: ESPINOSA IBORRA J. (Org.). **Cronicidad en Psiquiatria**. Madrid: Asociacion Espanõla de Neuropsiquiatria, 1986. 398 p.
- 83.PANTELIS, C. et al. Drug strategies and treatment-resistant schizophrenia. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v.30, p. 20-37, 1996.
- 84.PEUSKEUS, J.The evolving definition of treatment-resistant schizophrenia. In.: **Highlights - treatment-resistant schizophrenia and beyond** Londres: Novartis, 1998. 23p.
- 85.PRACTICE GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. **American Journal al Psychiatry**, v. 154, n. 4, April, 1997.Supplement.
- 86.SAMAIA, H. P. B. et al. Fatores de risco pré-natais e perinatais para a esquizofrenia: a hipótese do neurodesenvolvimento. In.:SHIRAKAWA, I. (Ed.) **O Desafio da Esquizofrenia**. São Paulo: Lemos Editorial, 1998, 279 p.
- 87.SCHUCKIT, M. A . et al. Difficult differential diagnoses in psyquiatry: the clinical use of SPECT. **Journal of Clinical Psychiatry** , v. 56, n. 11, 1995.



- 88.SHARMA, T. et al. Biological determinants of difficult to treat patients with schizophrenia. **British Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 31, p. 05-09, 1996. Supplement.
- 89.SHIRAKAWA, I. **O Ajustamento Social na Esquizofrenia**. 2ª edição São Paulo: Lemos Editorial, 1992. 160p.
- 90.SHIRAKAWA, I. et al. Um ano de experiência com clozapina no tratamento de pacientes esquizofrênicos crônicos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 45, n.1, janeiro, 1996. Separata.
- 91.SHIRAKAWA, I. et al (Ed.) **O Desafio da Esquizofrenia**. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. 279 p.
- 92.SONENREICH, C, et al. Limites do método experimental. **TEMAS - Teoria e Prática do Psiquiatra**, v. 25, n. 49, p.31-47, 1995.
- 93.SPINELLI, M. A . Diferencial psicopatológico das síndromes delirantes/alucinatórias orgânicas e esquizofrenia: uma revisão crítica. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.42, n. 4, p. 219-224, 1993.
- 94.STAHL, M. S. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações clínicas**. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 1998. 426p.
- 95.STEPHEN, R. M. Management of treatment-resistant patients with schizophrenia. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.57, n.11, p. 26-30, 1996. Supplement.
- 96.TOSTES, L. R. M. Tratamento farmacológico da esquizofrenia resistente. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 38, n.4, p. 216-228, 1989.
- 97.TRANEL, P. Neuroanatomia funcional de uma perspectiva neuropsicológica. In.: YUDOFKY, S. C. & HALES, R. E. (Ed.) **Compêndio de Neuropsiquiatria**. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 47-66, 1996. 485p.
- 98.TUMA, A . H. et al. And if that doesn't work, what next ...? A study of treatment failures in schizophrenia. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v.167, n.09, p.566-571, 1979.
- 99.VAN HEERTUM, R. L. & TIKOFSKY, R. S. **Cerebral Spect Imaging**. New York: Raven Press, 1995.
- 100.WADDINGTON, J. L. et al. The new antipsychotics, and their potential for early intervention in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 28, p. 207-222, 1997.
- 101.WEIDEN, P. J. et al. Switching antipsychotic medications. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.58, n.10, p. 63-72, 1976. Supplement.
- 102.WEINBERGER, D. R . From neuropathology to neurodevelopment. **The Lancet**, v. 346, p.552-557, august, 1995.

- 103.ZANINI, M. H. et al Psicoterapia de grupo na esquizofrenia. In.: SHIRAKAWA, I. et al (Ed.) **O Desafio da Esquizofrenia**. São Paulo: Lemos Editorial, p. 165 - 182, 1998. 279 p.