

Clozapina no transtorno bipolar refratário

[Alexander Moreira de Almeida₁](#), [Frederico Navas Demétrio₂](#)

RESUMO

Os autores relatam o caso de um paciente de 36 anos, portador de transtorno bipolar tipo I, com predomínio de episódios maníacos, refratário a vários esquemas terapêuticos há mais de uma década. Com a introdução da clozapina em associação com valproato de sódio, houve remissão do quadro de humor e foi possível reduzir a sua politerapia farmacológica a apenas duas medicações. Uma revisão de literatura sobre o papel da clozapina no transtorno bipolar é realizada, enfatizando sua eficácia nos pacientes com ciclagem rápida e com predomínio de episódios maníacos, além do seu controverso poder como estabilizador de humor.

Unitermos: Transtorno bipolar; Refratariedade; Tratamento; Clozapina; Estabilizador de humor.

ABSTRACT

Clozapine in refractory bipolar disorder

The authors present a case of a 36-year-old patient with a 16-year history of bipolar disorder type I, predominantly manic episodes, refractory to conventional therapies. When clozapine was associated to valproate, a significant humor improvement and reduction in polypharmacy occurred. This paper also reviews the literature about clozapine in bipolar disorder, focusing on patients with rapid cycling and predominantly manic episodes, besides its polemical role as a mood stabilizer

Keywords: Bipolar disorder; Refractoriness; Treatment; Clozapine, Mood stabilizer.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma enfermidade psiquiátrica com prevalência significativa, em torno de 1% a 2% da população geral (Kessler et al., 1994; Weissman et al., 1988), e que pode trazer conseqüências desastrosas para amplos setores da vida dos pacientes acometidos. A descoberta do potencial estabilizador de humor do lítio trouxe uma revolução no tratamento, com marcante impacto na história natural do TB. Tal descoberta acarretou certa euforia entre os psiquiatras que passaram a ter em suas mãos um potente instrumento terapêutico, o lítio, que ainda é o padrão-ouro no tratamento da mania aguda e da profilaxia a longo prazo (Hirschfeld, 1996; Frances et al., 1996). Entretanto, o lítio não é uma panacéia, podendo falhar como profilático em, aproximadamente, 30% dos pacientes (Prien & Gelenberg, 1989; Frye et al., 1998; Shelton, 1998). Nos pacientes que apresentam episódios mistos ou ciclagem rápida, o percentual de fracasso chega a mais de 50% (McElroy et al., 1992; Zarate et al., 1995a).

Com o uso dos anticonvulsivantes como estabilizadores de humor a partir dos anos 70, o leque de opções se ampliou. Apesar disso, ainda existe uma fração de pacientes altamente refratários, mesmo a múltiplas associações de lítio, outros estabilizadores de humor e antipsicóticos típicos (Calabrese et al., 1996; Freeman & Stoll, 1998).

Dentro desse panorama têm surgido relatos na literatura de que a clozapina, um antipsicótico atípico, pode ser altamente efetiva no tratamento da mania aguda refratária e, talvez, até como profilático, funcionando como estabilizador de humor.

Para ilustrar as possibilidades de uso da clozapina em pacientes com TB de difícil manejo, apresentamos o caso de um paciente com múltiplas internações, resistente a vários esquemas terapêuticos e que teve uma excelente resposta à clozapina.

RELATO DO CASO

Paciente RMS, 36 anos, masculino, solteiro, 2º grau incompleto, sem ocupação, protestante (Assembléia de Deus), natural de Campina Grande (PB), em São Paulo há 11 anos. Aos 20 anos, passou a apresentar alterações de comportamento: começou a conviver com usuários de drogas, tinha medo de dormir sozinho, tornou-se lacônico, "não sabia o que estava fazendo e não entendia as coisas" (sic). Foi internado por 3 meses e usou levomepromazina. Com 22 anos, repentinamente, parou de falar, isolou-se e vagava pelas ruas. Após 2 meses de internação saiu melhor. Não há dados sobre o tratamento empregado nesse período.

Aos 24 anos, passou a falar muito, tornou-se agressivo, insone e com pensamentos acelerados. Permaneceu dessa forma por alguns meses. Dos 25 aos 26 anos, ficou bem e trabalhou como cobrador de ônibus.

Em 1989, com 27 anos, sentia-se rejeitado, apresentava baixa auto-estima e tentou o suicídio. Ficou, por 2 anos, sem tratamento, isolado, triste, introspectivo, apático. Provavelmente com predomínio de episódios depressivos.

De 1991 a 1997, voltou a tratar-se e teve várias internações das quais não foi possível a obtenção de maiores detalhes. Depois desse período, passou a ficar muito comunicativo, insone, com episódios de abuso alcoólico e agressividade. Apresentava inquietação, impaciência, discurso acelerado, fuga de idéias, alucinações auditivas que o estimulavam, ideação deliróide de perseguição e de grandeza.

Durante toda sua história, não há registro da presença de sintomas psicóticos fora de um quadro predominante de alteração do humor. As perturbações do humor sempre foram os sintomas mais significativos e entre as fases havia remissão completa da sintomatologia. Pelos episódios de uso alcoólico, apesar dos claros prejuízos à estabilidade de seu quadro psiquiátrico, por algumas poucas vezes foram preenchidos os critérios de uso nocivo de álcool, mas nunca houve dependência (OMS, 1997).

Foi ao Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em abril de 1998, com o quadro maníaco supracitado, e foi introduzido lítio até 900 mg/dia, mas que foi substituído por valproato 1.000 mg/dia devido à intolerância gástrica. Também foi associado levomepromazina 50 mg/dia, clonazepam 4 mg/dia e decanoato de haloperidol 100 mg IM. Dentro de 30 dias, foi julgado eutímico, mas, no mês seguinte, voltou a apresentar-se inquieto, insone e com discurso acelerado e idéias de grandeza. Após ingerir aguardente e agredir a mãe, foi novamente internado.

Durante a internação, que durou 2 meses, o paciente recebeu lítio 1.500 mg/dia (litemia: 1,1 mEq/l), valproato 2.250 mg/dia (nível sérico: 90 mg/ml), levomepromazina 100 mg/dia e tiroxina 100 mcg/dia (descoberto hipotireoidismo), mas saiu de alta em agosto de 1998, ainda em hipomania; bastante querelante. Foi prescrito propranolol 40 mg/dia devido a tremores de extremidades. Frequentou o hospital-dia de agosto de 1998 a fevereiro de 1999, mas recebeu alta por falta de assiduidade. O quadro de hipomania persistiu até fevereiro de 1999 quando voltou a apresentar-se em mania apesar de aderente à terapêutica, inclusive com o uso de haloperidol decanoato.

Pela refratariedade e gravidade do caso (16 internações), optou-se por acrescentar clozapina aos estabilizadores de humor em uso. Inicialmente, apresentou intensa sedação, sonolência e tontura. Após 1 mês de clozapina (200 mg/dia), o paciente mostrou-se bem mais adequado, tranqüilo e sem sintomas psicóticos. Com a introdução da clozapina no esquema terapêutico de R., foi feita a retirada do antipsicótico típico e do benzodiazepínico. Como o paciente estava eutímico com a associação de lítio, valproato e clozapina, mas queixava-se muito de excessiva sedação e tremores, optamos pela retirada gradual do lítio devido a uma história prévia de pior resposta a este estabilizador em relação ao valproato. No 3º mês de clozapina (300 mg/dia), estava eutímico, mostrava-se bem menos sedado, voltou a tocar violão e planejando participar do coral da igreja. Atualmente, após 7 meses de introdução da clozapina, está recebendo 400 mg/dia e também em uso de 1.500 mg/dia de valproato de sódio.

DISCUSSÃO

O paciente, em foco, tem uma história típica dos casos em que a clozapina tem sido utilizada no TB: longo tempo de doença, múltiplas internações, refratariedade a múltiplos esquemas terapêuticos e predominância de episódios maníacos.

Há diversos relatos na literatura que evidenciam a eficácia da clozapina no TB e no esquizoafetivo. Infelizmente, grande parte dos estudos sofrem de importantes limitações metodológicas. Esses dados são basicamente de estudos retrospectivos, relatos de caso ou ensaios abertos prospectivos (Zarate et al., 1995a; Frye et al., 1998; Suppes et al., 1999). Até o momento, não temos conhecimento de nenhum ensaio clínico duplo-cego controlado.

A clozapina tem sido eficaz no tratamento de, aproximadamente, 65% dos pacientes com mania aguda ou estado misto. E é justamente esta a indicação mais embasada da clozapina nos transtornos de humor: episódio maníaco ou misto em TB ou transtorno esquizoafetivo (Calabrese et al., 1996). Há poucos estudos da clozapina na depressão, mas tem ficado evidente que é bem mais efetiva na mania (Zarate et al., 1995a; Suppes et al., 1999).

Nos diversos estudos, as doses utilizadas têm ficado, em média, entre 300 mg/dia a 400 mg/dia (Banov et al., 1994; Zarate et al., 1995b; Frye et al., 1996, 1998; Suppes et al., 1999). Não tem sido encontrada diferença no perfil de efeitos colaterais na terapia com clozapina, em pacientes com graves transtornos de humor comparados a pacientes esquizofrênicos (Zarate et al., 1995a). Sialorréia e sedação são encontrados na grande maioria dos casos, mas também são freqüentes constipação, diarreia, dores, tonturas, aumento de peso, hipotensão

ortostática, incontinência urinária e cefaléia (Banov et al., 1994; Zarate et al., 1995b; Calabrese et al., 1996). A clozapina tem a vantagem de não estar associada e poder até mesmo tratar a discinesia tardia, que é uma ameaça freqüente aos pacientes bipolares graves por dois motivos principais: freqüentemente receberem antipsicóticos típicos por longo prazo e possuírem transtorno de humor (Calabrese et al., 1996).

Ainda, em termos de efeito colateral, a clozapina é capaz de reduzir, ou mesmo terminar, a politerapia farmacológica que é lugar comum nos pacientes mais graves e que ficam assim sujeitos a uma somatória de efeitos adversos e de interações desconhecidas (Calabrese et al., 1996; Gelenberg & Hopkins, 1996; Freeman e Stoll, 1998; Suppes et al., 1999). Alguns estudos evidenciaram a eficácia da clozapina mesmo em monoterapia (Frye et al., 1996; Calabrese et al., 1996; Zarate et al., 1995b). O paciente, em estudo, beneficiou-se dessa simplificação da sua terapêutica.

Um último ponto que gostaríamos de levantar é sobre o ainda controverso potencial da clozapina como estabilizador de humor. Há substancial evidência indicando que o uso da clozapina em conjunto com estabilizadores de humor pode ser uma estratégia muito útil nos pacientes com TB refratário com manifestações maníacas ou psicóticas (Banov et al., 1994, 1995; Suppes et al., 1996; Frye et al., 1996; Freeman & Stoll, 1998). Esses estudos, apesar de demonstrarem a utilidade do uso da clozapina de manutenção, não deixam claro se ela em si tem propriedades estabilizadoras do humor. Tentando responder a essa questão, têm surgido estudos de manutenção com clozapina em monoterapia. O primeiro relato, de que se tem notícia, foi feito por Calabrese et al., em 1991, em que dois pacientes cicladores rápidos refratários a todos os tratamentos convencionais tiveram diminuição da freqüência, duração e amplitude dos episódios com o uso isolado da clozapina. Em 1992, Suppes et al. demonstraram que três pacientes com mania disfórica também se beneficiaram bastante.

Zarate et al., em 1995b, utilizaram 17 pacientes com diagnóstico de TB (maníaco ou misto) ou transtorno esquizoafetivo tipo bipolar que eram refratários a múltiplos esquemas, com uma história recente de não resolução efetiva dos sintomas com qualquer esquema terapêutico. Com o uso da clozapina em monoterapia, dose média de 304 mg/dia, 15 desses pacientes foram considerados respondedores a longo prazo, baseado na diminuição do número de episódios, do número de hospitalizações e na melhora da pontuação no Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I). Onze desses pacientes (65%) não tiveram qualquer episódio afetivo, hospitalização ou necessidade de medicação concomitante durante os 16 meses de seguimento do estudo.

O único estudo prospectivo que comparou o tratamento usual *versus* a adição de clozapina por um ano foi desenvolvido por Suppes et al. (1999). Trinta e oito pacientes com TB ou esquizoafetivo tipo bipolar refratários ou intolerantes à terapêutica, sendo 21 cicladores rápidos, foram aleatoriamente distribuídos nos dois esquemas farmacológicos. O grupo que recebeu adição de clozapina (dose média de 234 mg/dia para TB e 623 mg/dia para transtorno esquizoafetivo), em comparação ao outro grupo, mostrou melhora significativa nas escalas de mania, sintomas psicóticos e de impressão clínica, mas não na de depressão de Hamilton. Não houve diferença de resposta à clozapina entre os pacientes com TB sem sintomas psicóticos e aqueles com tais sintomas. A clozapina foi um potente antimaníaco e limitado antidepressivo, mas com um efeito sustentado de estabilização do humor por um ano.

Os autores do primeiro e do terceiro estudos relatam que a clozapina parece ter efeito profilático contra depressão e mania (Zarate et al., 1995b; Calabrese et al., 1991). Porém, ambos se basearam em TB cicladores rápidos ou com predominância de episódios maníacos. A clozapina, como todos os estabilizadores de humor, parece ter um efeito profilático maior contra a mania (Banov et al., 1994; Zarate et al., 1995a; Frye et al., 1998). Ainda é uma questão aberta sua propriedade profilática antidepressiva. O mecanismo de ação responsável pela eficácia da clozapina ainda precisa ser elucidado, havendo muitas hipóteses envolvendo, principalmente, o antagonismo a vários receptores serotoninérgicos e dopaminérgico D4. A maior afinidade pelas estruturas mesolímbicas e pré-frontais pode estar relacionada às suas propriedades estabilizadoras do humor (Frye et al., 1998).

A disseminada percepção de que os efeitos colaterais e as dificuldades no uso da clozapina a tornariam inadequada para psicose afetiva não se sustenta diante dos achados de alta taxa de resposta e satisfação do paciente, reduzida taxa de rehospitalização e boa tolerabilidade (Banov et al., 1994). Porém, devido ao risco de agranulocitose potencialmente fatal, até maiores estudos, a clozapina deve ser reservada apenas para o TB e esquizoafetivo refratário aos tratamentos convencionais (Zarate et al., 1995a; Tohen & Grundy, 1999).

Em resumo, o que pode-se ressaltar do atual conhecimento no tema é que a clozapina é uma ferramenta útil nos casos refratários de TB ciclador rápido ou predominantemente maníaco e no transtorno esquizoafetivo tipo bipolar. Sua eficácia é melhor estabelecida na mania aguda, mas também tem se evidenciado na manutenção em monoterapia ou em associação. Tendo-se em vista a importante mudança na história natural da doença, nos casos refratários que a clozapina pode proporcionar, faz-se necessária a realização de estudos controlados sobre um espectro mais amplo de pacientes e por um tempo de maior seguimento.

REFERÊNCIAS

- Banov, M.D.; Zarate, C.A.; Tohen, M.; Scialabba, D.; Wines Jr, J.D.; Kholbrener, M.; Kim, J. & Cole, J.O. – Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up – *J Clin Psychiatry* 55: 295-300, 1994.
- Calabrese, J.R.; Meltzer, H.Y. & Markovitz, P.J. – Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder – *J Clin Psychopharmacol* 11: 396-7, 1991.
- Calabrese, J.R.; Kimmel, S.E.; Woyshville, M.J.; Rapport, D.J.; Faust, M.A.; Thompson, P.A. & Meltzer, H.Y. – Clozapine for treatment-refractory mania – *Am J Psychiatry* 153: 759-64, 1996.
- Frances, A.; Docherty, J.P. & Kahn, D.A. – The expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder – *J Clin Psychiatry* 57(suppl 12a): 1-88, 1996.
- Freeman, M.P. & Stoll, A.L. – Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy – *Am J Psychiatry* 155: 12-21, 1998.
- Frye, M.A.; Altshuler, L.L. & Bitran, J.A. – Clozapine in rapid cycling bipolar disorder – *J Clin Psychopharmacol* 16: 87-90, 1996.
- Frye, M.A.; Ketter, T.A.; Altshuler, L.L.; Denicoff, K.; Dunn, R.T.; Kimbrell, T.A.; Corá-Locatelli, G. & Post, R.M. – Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics – *J Affect Disord* 48: 91-104, 1998.
- Gelenberg, A. J. & Hopkins, H.S. – Antipsychotics in bipolar disorder – *J Clin Psychiatry* 57 (suppl 9): 49-52, 1996.
- Hirschfeld, R.M.A. – Practice guideline for treatment of patients with bipolar disorder, In: *American psychiatric association practice guidelines* – American Psychiatric Association, Washington DC, pp.135-208, 1996.
- Kessler, R.C.; McGonale, K.A.; Zhao, S.; Nelson, C.B.; Hughes, M.; Eshleman, S.; Wittchen, H.U. & Kendler, K.S. – Lifetime and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States – Results from the National Comorbidity Survey – *Arch Gen Psychiatry* 51: 8-19, 1994.
- McElroy, S.L.; Keck Jr., P.E. & Pope Jr., H.G. – Clinical and research implications of the diagnosis of dysforic or mixed mania or hypomania – *Am J Psychiatry* 149: 1633-44, 1992.
- Organização Mundial da Saúde (OMS) – Classificação de transtornos mentais de comportamento da CID-10. Artes Médica, Porto Alegre, 1997.
- Prien, R.F. & Gelenberg A.J. – Alternatives to lithium for preventative treatment of bipolar disorder – *Am J Psychiatry* 146: 840-8, 1989.
- Shelton, R.C. – Update on the management of Bipolar Illness – *J Clin Psychiatry* 59: 484-95, 1998.
- Suppes, T.; Rush, A.J.; Webb, A.; Carmody, A. & Kraemer, H. – A one year randomized trial of clozapine versus usual care in bipolar I patients – *Biol Psychiatry* 39: 531, 1996.
- Suppes, T.; Webb, A.; Paul, B.; Carmody, T.; Kraemer, H. & Rush, J. – Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania – *Am J Psychiatry* 156: 1164-9, 1999.
- Tohen, M. & Zarate, C.A. – Antipsychotic agents and bipolar disorder – *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 1): 38-48, 1998.
- Tohen, M. & Grundy, S. – Management of acute mania – *J Clin Psychiatry* 60(suppl 5): 31-4,

1999.

Weissman, M.M.; Leaf, P.J.; Tischler, G.L.; Blazer, D.G; Karno, M.; Bruce, M.L. & Florio, E.F. – Affective disorders in five united states communities – *Psychol Med* 18: 141-53, 1988.

Zarate, C.A.; Tohen, M. & Baldessarini, R.J. – Clozapine in severe mood disorders – *J Clin Psychiatry* 56: 411-7, 1995a.

Zarate, C.A.; Tohen, M.; Banov, M.D.; Weiss, M.K. & Cole, J.O. – Is clozapine a mood stabilizer? – *J Clin Psychiatry* 56: 108-12, 1995b.

Revista
de **Psiquiatria**
Clínica

1 Residente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2 Médico, pós-graduando do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas FMUSP. Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n – CEP 05403-010 – São Paulo, SP
E-mail: alexanderlmeida@zipmail.com.br