

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

MARTA HAAS COSTA

CLOZAPINA E O CURSO DO TRANSTORNO BIPOLAR: UMA ANÁLISE DO
SYSTEMATIC TREATMENT ENHANCEMENT PROGRAM FOR BIPOLAR
DISORDER (STEP-BD)

Porto Alegre

2019

MARTA HAAS COSTA

**CLOZAPINA E O CURSO DO TRANSTORNO BIPOLAR: UMA ANÁLISE DO
SYSTEMATIC TREATMENT ENHANCEMENT PROGRAM FOR BIPOLAR
DISORDER (STEP-BD)**

**Dissertação apresentada como requisito parcial para
a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria, à
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e
Ciências do Comportamento.**

Orientador Prof. Dr. Pedro V. da Silva Magalhães

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Costa, Marta Haas
CLOZAPINA E O CURSO DO TRANSTORNO BIPOLAR: UMA
ANÁLISE DO SYSTEMATIC TREATMENT ENHANCEMENT PROGRAM
FOR BIPOLAR DISORDER (STEP-BD) / Marta Haas Costa. --
2019.
68 f.
Orientador: Pedro Vieira da Silva Magalhães.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Psiquiatria. 2. Transtorno Bipolar Refratário.
3. Clozapina. 4. STEP-BD. 5. Estadiamento do
Transtorno Bipolar. I. Magalhães, Pedro Vieira da
Silva, orient. II. Título.

**CLOZAPINA E O CURSO DO TRANSTORNO BIPOLAR: UMA ANÁLISE DO
SYSTEMATIC TREATMENT ENHANCEMENT PROGRAM FOR BIPOLAR
DISORDER (STEP-BD)**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Porto Alegre, 29 de novembro de 2019

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a tese Clozapina e o Curso do Transtorno Bipolar: Uma análise do Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Psiquiatria.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Flávio P. Kapczinski (McMaster University Canada)

Profª. Dra. Márcia K. Sant'Anna (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof. Dr. Rodrigo Dias (Universidade de São Paulo)

Prof. Dr. Pedro V. da Silva Magalhães – Orientador

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Pedro V. da Silva Magalhães, antes de tudo pelo exemplo de professor e pessoa ética e competente, mas também por ter acreditado no meu potencial acadêmico desde o início da Residência Médica, de maneira que esta dissertação possa ter se concretizado. Agradeço, também, pelo altruísmo em me ensinar os modelos mistos, e pelas inúmeras e paciosas conversas, nas quais dedicou seu tempo a mim.

Aos professores Michael Berk e Pedro V. da Silva Magalhães pela oportunidade de trabalhar com os dados do banco do STEP-BD a mim proporcionada.

Aos professores Mauricio Kunz, Andrew A. Nierenberg, Thilo Deckersbach e Michael Berk pelas contribuições científicas.

Ao Maurício Juchem, meu companheiro, pelo amor, carinho e compreensão que acompanharam todo o percurso da construção deste trabalho.

Aos meus pais, Silvio e Tania, por me proporcionarem todas as condições para que até aqui eu chegasse, sempre com estímulo ao conhecimento. Aos meus irmãos, Carlos e César, pela cumplicidade e pelo apoio.

Aos meus amigos pela motivação e paciência durante essa jornada.

RESUMO

Introdução: O transtorno bipolar é uma doença comum, com uma prevalência para todos os subtipos de aproximadamente 2,4%. O curso do transtorno bipolar é heterogêneo, e para até 50% dos pacientes, a doença pode evoluir com aumento da frequência dos episódios de humor ao longo do tempo, diminuição dos níveis de funcionamento cognitivo e psicossocial e resistência ao tratamento. Modelos de estadiamento tentam explicar o curso do transtorno e encontrar estratégias de tratamento de acordo com o estágio da doença. Contudo, a evidência de tratamento para o transtorno bipolar refratário bem como orientação de como selecionar intervenções em fases avançadas da doença é ainda precária. Para esses pacientes, são necessários esquemas de tratamentos com uso de múltiplos fármacos, incluindo antipsicóticos atípicos, frequentemente com resultados insatisfatórios. A investigação da clozapina para pacientes com transtorno bipolar refratário foi sugerida pela sua eficácia na esquizofrenia refratária, contudo, a evidência até então é escassa. **Objetivo:** Nesse trabalho, foram utilizados dados do *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* para analisar o impacto clínico da clozapina para o transtorno bipolar. **Métodos:** Pacientes que utilizaram a clozapina foram identificados e comparados com pacientes que fizeram uso de olanzapina, um comparador ativo, e nenhuma dessas duas medicações ao longo do seguimento do estudo, mas poderiam estar em uso de qualquer outra medicação. Escalas de sintomas afetivos, hospitalizações e morte durante o seguimento foram analisados como desfechos principais. Preditores do uso de clozapina no estudo também foram avaliados. Para as análises longitudinais, foram utilizados modelos lineares mistos e as equações generalizadas estimadas para as comparações entre os grupos. **Resultados:** 1,1% (n = 43) dos pacientes usaram clozapina em qualquer momento durante o estudo. Aqueles em clozapina tiveram significativamente menos sintomas maníacos e depressivos durante o

acompanhamento, em comparação com aqueles que não usaram clozapina ou olanzapina, enquanto aqueles que usaram olanzapina apresentaram mais sintomas. O uso de clozapina não foi associado a um risco aumentado de hospitalização. Nenhuma morte foi registrada para o grupo clozapina durante o estudo. **Conclusões:** Com os dados desse amplo estudo, foi possível a investigação de uma amostra relevante de pacientes com transtorno bipolar, e seu desenho, no qual os pacientes eram tratados de forma naturalística, representa a prática clínica diária. Poucos pacientes utilizaram clozapina ao longo do estudo. Ainda assim, seu impacto clínico comparado com o grupo que utilizou olanzapina e com o grupo que não utilizou clozapina nem olanzapina foi substancial, apresentando menos sintomas afetivos em pacientes com características de doença mais severa. Além disso, enquanto o uso de olanzapina foi associado com mais hospitalizações ao longo do tempo, o uso da clozapina não foi. Segurança e tolerabilidade não foram avaliadas, e é evidente que os resultados desse trabalho precisem ser confirmados em ensaio clínico randomizado. Entretanto, os achados indicam que a clozapina pode ter um papel importante para pacientes com transtorno bipolar refratário.

Palavras-chave: clozapina, olanzapina, transtorno bipolar, estudo longitudinal, hospitalização, STEP-BD.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar disorder is a common condition, with an estimated lifetime prevalence of all subtypes of 2,4%. Its course can be considerably heterogeneous, and perhaps for up to 50% of patients, the illness may present progressing disability that can ultimately lead to continuous episodes and severe deterioration and dysfunction and treatment resistance. Staging models try to explain the course of the disorder and help to find treatment strategies according to the stage of the disease. However, evidence of treatment for refractory bipolar disorder as well as guidance on how to select interventions at advanced stages of the disease are still scarce. Complex interventions are typically needed for those patients, and polytherapy is the norm, often with suboptimal results. The utility of clozapine in severe bipolar disorder is suggested by its efficacy in refractory schizophrenia, but this evidence is limited.

Objective: In this study, data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder were utilized to analyze clinical impact of clozapine for bipolar disorder. patients prescribed clozapine during the follow-up were identified and compared to patients prescribed olanzapine, an active comparator, and patients that received none of these medications during the trial, but could be using any other treatments. Affective symptoms subscales, hospitalizations and death during the trial were analyzed as main outcomes. To longitudinal data, linear mixed models and generalized estimating equations were used to make comparisons between groups. **Results:** the main findings were: 1.1% (n=43) of the patients used clozapine at any time during the study. Those on clozapine had significantly fewer manic and depressive symptoms during follow-up as compared with those on neither clozapine or olanzapine, while those on olanzapine had more symptoms. The use of clozapine was not associated with an increased risk of hospitalization. No deaths were recorded for

clozapine group during the trial. **Conclusion:** With data from this large study, the investigations of a relevant sample of patients with bipolar disorder was possible, and its design, in which patients were treated naturalistically, represents daily clinical practice. Clozapine was prescribed to only a few dozen patients. Still, its clinical impact when compared to group prescribed olanzapine and to group prescribed neither olanzapine nor clozapine was substantial, with fewer symptoms in patients presenting markers of a more severe disorder. Besides, while olanzapine was associated with more hospitalizations during the study, clozapine was not. Safety and tolerability were not analyzed, and these results need to be confirmed in randomized clinical trial. Even though, these findings indicate that clozapine could have an important room in patients with refractory bipolar disorder.

Keywords: clozapine, olanzapine, bipolar disorder, longitudinal study, hospitalization, STEP-BD

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADE – *Standardized Affective Disorder Evaluation*/ Avaliação padronizada de transtornos afetivos

CANMAT – *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*

CGI – *Clinical Global Impression* / Impressão Clínica Global

CID – Classificação Internacional de Doenças

CMF – *Clinical Monitoring Form*

DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* / Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

GAF – *Global Assessment of Functioning*/ Avaliação Global de Funcionamento

HDRS – *Hamilton Depression Rating Scale* / Escala de depressão de Hamilton

MADRS – *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* / Escala de depressão de Montgomery-Asberg

M.I.N.I. – *Mini International Neuropsychiatric Interview*

NIMH – *National Institute of Mental Health*

RCP – *Randomized Care Pathway*

SCID-4 – *Structured Clinical Interview for DSM-IV*

SCP – *Standard Care Pathway*

STEP-BD – *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*

SUM-D – *Symptoms subscale for depression* / Escala de sintomas para depressão

SUM-M – *Symptoms subscale for mania* / Escala de sintomas para mania

TB – Transtorno bipolar

YMRS – *Young Mania Rating Scale* / Escala de mania de Young

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	TRANSTORNO BIPOLAR: ESTADIAMENTO E TRATAMENTO	20
1.2	CLOZAPINA NO TRANSTORNO BIPOLAR	23
1.3	<i>O SYSTEMATIC TREATMENT ENHANCEMENT PROGRAM FOR BIPOLAR DISORDER (STEP-BD)</i>	25
2	OBJETIVOS	27
3	MÉTODOS	27
3.1	DELINEAMENTO	27
3.2	PARTICIPANTES	28
3.3	INTERVENÇÕES	28
3.3	SEGUIMENTO E AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS	29
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
4	RESULTADOS	33
4.1	ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA “ <i>THE CANADIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY</i> ”	33
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
7	ANEXOS	67
7.1	CLINICAL MONITORING FORM	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNO BIPOLAR: ESTADIAMENTO E TRATAMENTO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma doença comum e incapacitante, com morbidade e mortalidade significativas. A sua prevalência estimada durante a vida é de aproximadamente 2,4% entre os tipos I, II e o tipo sem outra especificação (SOE) (1-3). O TB é caracterizado por uma tendência a recorrência dos episódios de humor, com aumento na frequência desses ao longo do tempo. O curso da doença pode ser consideravelmente heterogêneo. Alguns pacientes se recuperam bem mesmo após vários episódios, enquanto outros evoluem com prognóstico ruim, com diminuição dos níveis de funcionamento cognitivo e psicossocial (4,5). Estima-se que para até 50% dos pacientes a doença tenha um curso progressivamente deteriorante (6,7).

Os fatores previamente associados a um pior prognóstico como perda de apoio social, início precoce da doença, atraso para início de tratamento, comorbidade com abuso de substâncias e ansiedade, ciclagem rápida e a ocorrência de mais de 20 episódios de humor parecem ser preditores de um curso de doença deteriorante (6). Ainda assim, sistemas diagnósticos atuais baseiam-se apenas em sintomatologia, de forma transversal e categórica, desconsiderando o contexto, fatores de risco e a história natural da doença (8).

Modelos de estadiamento vem sendo propostos e tentam explicar casos refratários a tratamento e se o TB possui um curso progressivo ou não. Os dois modelos principais são baseados no aumento da recorrência dos episódios e na diminuição do funcionamento entre os episódios (8,9). Ambos os modelos assumem o processo fisiopatológico da neuroprogressão, associado com mudanças neuroanatômicas, perda de resiliência celular e declínio cognitivo,

que pode, em última instância, levar em estágios avançados a episódios contínuos e deterioração e disfunção severas, (9) e culminando em resistência ao tratamento (10).

Quadro 1 – Comparação dos modelos complementares de estadiamento do transtorno bipolar conforme dados de Berk e colaboradores (2007) com ênfase na recorrência de episódios, e de Kapczinski e colaboradores (2009), com ênfase no funcionamento interepisódico; o momento e a numeração dos estágios não correspondem totalmente devido a enfoques diferentes.

Estágio	Berk e colaboradores	Estágio	Kapczinski e colaboradores
0	Risco aumentado de transtorno bipolar	Latente	Risco aumentado de transtorno bipolar
1a	Sintomas leves ou não específicos do transtorno de humor		Sintomas de humor ou de ansiedade sem critérios que ultrapassem o limiar do transtorno bipolar.
1b	Características prodrômicas: risco ultraelevado		
2	Primeiro episódio de humor acima do limiar	1	Períodos definidos de eutimia sem sintomas psiquiátricos manifestos
3a	Recorrência de sintomas de humor abaixo do limiar		
3b	Primeira recaída limiar	2	Sintomas em períodos interepisódios relacionados a comorbidades
3c	Recaídas múltiplas	3	Prejuízo acentuado na cognição e no

			funcionamento
4	Doença persistente sem remissão	4	Incapacidade de viver de forma autônoma devido a prejuízo cognitivo e funcional

Fonte: Tradução livre de Kapczinski, 2015 (9).

A própria definição de resistência ao tratamento é um conceito que varia entre os investigadores, tornando comparações entre as intervenções mais difíceis. Uma definição aceita para a prática é a de resposta clínica considerada insatisfatória seguida de dois tratamentos distintos, com doses e duração adequadas, dentro de uma fase da doença (7). Ademais, a literatura que avalia razões para falha do tratamento é escassa, mas aponta para o número de episódios prévios, comorbidades, idade de início precoce e características psicóticas proeminentes como preditores de falta de resposta ao tratamento (11).

Um tratamento que leve em consideração o curso e o estágio da doença poderia levar a resultados melhores. Existe, por exemplo, alguma evidência de a resposta ao lítio ser maior em fases iniciais da doença (12). E que a resposta ao lítio, mas não ao divalproato, reduza em pacientes com maior número de episódios (13). Por essa razão, os modelos de estadiamento precisam ser construídos em paralelo com algoritmos de tratamento, já que diferentes estágios parecem requerer estratégias de tratamentos diferentes.

Na prática clínica, em *guidelines* de tratamento, e em ensaios clínicos, há uma tendência a negligenciar essa heterogeneidade e agrupar os pacientes sob os diagnósticos compartilhados, sendo diferenciados em grandes categorias, como tipos I e II e o subtipo sem outra especificação. Independentemente da confirmação dos modelos de estadiamento, há uma lacuna de tratamento significativa para aqueles pacientes que são mais refratários e

incapacitados, com pouca orientação sobre como selecionar intervenções apropriadas (9). Muitas das intervenções tendem a ser menos efetivas para esses pacientes. Intervenções complexas são necessárias e a polifarmácia é a regra, frequentemente com resultados pouco satisfatórios (7,14).

Isso aponta para a necessidade de validação de intervenções para pacientes mais gravemente acometidos. Recentemente, os antipsicóticos atípicos se tornaram pilares do tratamento do transtorno bipolar. *Guidelines* de tratamento recomendam seu uso em todas as fases da doença, tanto em monoterapia quanto em combinação com lítio, estabilizadores de humor e anticonvulsivantes (15-22). Os antipsicóticos atípicos são frequentemente prescritos para pacientes mais incapacitados (14), mas a evidência desses agentes para o TB refratário ao tratamento é escassa. A maioria dos estudos é altamente variável na qualidade de seus desenhos e tem resultados inconclusivos (2).

1.2 CLOZAPINA E O TRANSTORNO BIPOLAR

A clozapina é única entre os antipsicóticos atípicos na sua eficácia para o tratamento da esquizofrenia refratária, sendo tratamento de escolha para esses casos (23). Ela reduz taxas de hospitalização e sua duração, porém com resultados mistos no seu efeito na cronicidade e resistência prévia ao tratamento (24-26). Enquanto alguns estudos encontraram eficácia em tratamento a longo prazo (27), uma meta-análise recente mostrou que ela parece ser superior a outros antipsicóticos em reduzir sintomas psicóticos a curto e longo prazo, mas não superior em reduzir sintomas negativos a longo prazo (28). Clozapina tem sido associada com redução de taxas de suicídio na esquizofrenia em muitos estudos observacionais de pacientes com doença refratária e pode ser opção para pacientes com pensamentos suicidas recorrentes

(23,29).

A eficácia da clozapina para a esquizofrenia refratária levou à consideração do seu potencial para o TB refratário. Estudos observacionais com seguimento longo mostram que a clozapina parece ser uma escolha apropriada para TB resistente, reduzindo hospitalizações por episódios de humor (30), sintomas maníacos (31), visitas a emergência por autoagressão e internações psiquiátricas sem aumentar tratamentos médicos (32,33). Estudo prospectivo de mania refratária mostrou melhora de sintomas após troca para clozapina em monoterapia, mas com amostra pequena e inclusão de pacientes com transtorno esquizoafetivo (34).

Existem três ensaios clínicos randomizados com clozapina: um comparando clozapina a clorpromazina mostrando melhora mais rápida de sintomas maníacos (35), outro comparando-a com tratamento usual e mostrou superioridade nos primeiros 6 meses de seguimento, mas com amostra pequena e desfecho de pouca aplicabilidade clínica (36) e um recente de clozapina comparada com quetiapina como tratamento adjuvante ao lítio para mania, não mostrando diferença em amostra de mulheres chinesas (37). Em revisão sistemática recente com inclusão de 1044 pacientes de clozapina para tratamento de transtorno bipolar refratário mostrou-se que clozapina em monoterapia ou em combinação pode ser segura e efetiva para pacientes com doença refratária. Entretanto, houve grande heterogeneidade entre os estudos, sendo a maioria ensaios abertos, com somente dois randomizados, os dois primeiros citados acima (38). Nenhum ensaio clínico randomizado com cegamento foi realizado até hoje, provavelmente por conta do perfil de efeitos adversos da clozapina, que dificulta o cegamento, como também por conta da ausência de interesse da indústria em financiar estudos com a medicação.

Nas *guidelines*, a clozapina é recomendada atualmente em monoterapia ou como adjuvante para mania aguda (16,20), para mania aguda refratária (18,20), e para estados

mistos (22) como tratamento de terceira linha – dada a evidência baseada predominantemente em ensaios não controlados e tamanhos amostrais pequenos. Existe recomendação da clozapina como tratamento adjuvante também de terceira linha no tratamento de manutenção no *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (16), não sendo, contudo, um consenso. Outras *guidelines*, devido à ausência de dados, não a recomendam para tratamento de manutenção (19), e nem para qualquer outra fase da doença (15,17). No tratamento da depressão bipolar, não há recomendação de clozapina (15-22).

Assim, há cautela em recomendar a clozapina como uma opção para o transtorno refratário (16,18,20), principalmente devido às limitações metodológicas dos estudos e à tolerabilidade e à segurança, que envolvem ganho de peso, síndrome metabólica, efeitos cardíacos e hematológicos (16,20). Levando em consideração as limitações dos ensaios clínicos atuais e a necessidade de evidência da eficácia da clozapina para o TB, esse estudo foi realizado utilizando dados do *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD).

1.3 O SYSTEMATIC TREATMENT ENHANCEMENT PROGRAM FOR BIPOLAR DISORDER (STEP-BD)

O STEP-BD foi um estudo longitudinal multicêntrico para transtorno bipolar, que recrutou pacientes de 2001 a 2007. Foi realizado em resposta a uma iniciativa do *National Institute of Mental Health* (NIMH) de busca de um modelo de intervenção em saúde pública que pudesse gerar respostas para questões de eficácia relacionadas ao tratamento do transtorno bipolar. STEP-BD não foi um único estudo, mas sim uma plataforma projetada para realizar uma variedade de ensaios clínicos e outros estudos que requerem uma coorte de

indivíduos bipolares bem caracterizados, incluindo o espectro completo de pacientes bipolares que se apresentam para cuidados clínicos. Para lidar com os desafios técnicos de um estudo naturalístico de efetividade, o STEP-BD contou um desenho híbrido para coletar dados longitudinais, enquanto pacientes poderiam transitar do estudo naturalístico para os ensaios clínicos randomizados (39).

O STEP-BD possuía então dois braços de tratamento: o braço de tratamento padrão (*Standard Care Pathway* - SCP) e o braço de tratamento randomizado (*Randomized Care Pathway* - RCP). Um total de 4360 pacientes de 22 locais dos EUA foram arrolados. Os pacientes incluídos no *Standard Care Pathways* do STEP-BD foram tratados naturalisticamente e de acordo com *guidelines*, proporcionando para essa análise uma amostra representativa de pacientes com o transtorno e tratados em condições da prática clínica diária.

2 OBJETIVOS

Utilizando dados desse amplo e extensivamente relatado estudo, os objetivos desse trabalho foram investigar fatores relacionados ao uso da clozapina e examinar seu impacto clínico em relação a sintomas afetivos, hospitalizações e morte. Para isso, foram utilizados como comparadores grupos que receberam olanzapina e nenhuma das duas medicações durante o seguimento do estudo.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO

O STEP-BD possuía dois braços de tratamento: o braço de tratamento padrão (*Standard Care Pathway* - SCP) e o braço de tratamento randomizado (*Randomized Care Pathway* - RCP) (38). O SCP era aberto para todos os pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar em tratamento nas clínicas participantes, com intuito de representar pacientes tratados para o transtorno nos Estados Unidos naquele momento. Todos os pacientes recebiam as mesmas avaliações de tratamento e informação sobre os desfechos. Portanto, a entrada no estudo era limitada ao desejo do paciente de participar, consentindo em ser avaliado pelo clínico do STEP-DB e em ser submetido às escalas de auto avaliação e entrevistas independentes do estudo.

3.2 PARTICIPANTES

As clínicas/centros participantes ofereciam possibilidade de inclusão aos pacientes com diagnóstico, podendo ser novos ou não, em tratamento ambulatorial. O estudo incluiu pacientes maiores de 15 anos, de todos os subtipos do transtorno bipolar (tipo I e II, transtorno bipolar sem outra especificação e ciclotimia) e em todas as fases da doença. O diagnóstico era determinado durante o *screening*/triagem nas avaliações da linha de base utilizando o MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) e a ADE (*Standardized Affective Disorder Evaluation*) (40). No total, 4360 pacientes de 22 locais dos EUA foram arrolados. Entre 3073 e 4123 pacientes com diagnóstico de TB do STEP-BD estavam disponíveis para as análises desse estudo.

3.3 INTERVENÇÕES

O procedimento para prática da farmacoterapia foi baseado em diretrizes de consensos de especialista (41) e em diretrizes de tratamento publicadas (42,43). Portanto, o tratamento no SCP era baseado em orientação, enquanto no RCP o tratamento farmacológico era orientado por protocolo.

Para investigar o uso de clozapina durante o STEP-BD no SCP, os participantes foram separados em grupos. Numa tentativa de minimizar a seleção inerente pelo viés de indicação presente em estudos naturalísticos, os pacientes que fizeram uso de olanzapina durante o STEP-BD foram identificados como um grupo de comparação ativo. Foram criados grupos

baseados nos participantes terem usado clozapina, olanzapina ou nenhuma dessas duas medicações durante o seguimento, sendo diferenciados pelo uso das medicações ou pelo uso de nenhuma, pois todos os participantes poderiam estar em uso de qualquer outro psicofármaco, incluindo outros antipsicóticos.

Para a análise longitudinal, grupos serão baseados no fato de o paciente ter usado a medicação em qualquer momento no tempo, ou seja, os grupos podem variar se o paciente iniciou, suspendeu ou trocou uma medicação pela outra durante o estudo. Os participantes poderiam estar usando qualquer uma das medicações no início das avaliações ou ter iniciado alguma delas no decorrer do estudo. Por exemplo, se um paciente iniciou com olanzapina e depois essa foi substituída por clozapina, ele fornecerá dados para a análise primeiramente para o grupo olanzapina e após para o grupo da clozapina. Os pacientes ainda poderiam estar usando qualquer outra medicação em associação durante o seguimento.

3.4. SEGUIMENTO E AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS

A avaliação padronizada de transtornos afetivos (ADE) era administrada no início do estudo, determinando o diagnóstico e curso da doença. A ADE inclui uma versão modificada dos módulos de humor e psicose da *Structured Clinical Interview for DSM (SCID)*, destinado a uso rotineiro pelos clínicos. A ADE também identificava dados específicos como idade ao diagnóstico, número estimado de episódios prévios, comorbidades psiquiátricas atuais ou passadas, comorbidades clínicas, uso de substância psicoativa atual ou prévio, medicações em uso e características demográficas, sendo utilizados no presente estudo para as análises de características clínicas e demográficas associadas ao uso de clozapina.

Pacientes elegíveis e que consentiam em participar, recebiam atendimento pelo clínico do STEP-BD e todas as visitas eram registradas utilizando o *Clinical Monitoring Form* (CMF), ferramenta desenvolvida pelo investigador principal do STEP-BD (44) (Anexo 1). Essas visitas eram agendadas com o psiquiatra assistente conforme necessidade clínica do paciente. Assim, pacientes apresentavam número de visitas diferentes durante o estudo. Ao mesmo tempo, um avaliador independente administrava avaliações auto aplicadas a cada três meses no primeiro ano e depois a cada seis meses.

Os dados coletados com o CMF foram utilizados para o rastreamento dos desfechos. Entre eles estão: designação do estado atual do humor – que poderia ser avaliada pelo clínico como: depressão, mania, hipomania, misto/ciclando, piorando, sintomas continuados, em recuperação, sintomas subsindrômicos, recuperado e outro. o score para sintomas depressivos e de elevação do humor. Esses scores foram avaliados com escalas contínuas de sintomas para a depressão (SUM-D) e mania (SUM-M). Antes do início do STEP-BD, as escalas do CMF para depressão e elevação do humor tiveram seus escores altamente correlacionados com escalas padrão de uso para avaliação do humor. A escala de depressão do CMF com a *Hamilton Depression Rating Scale* ($r .79$) e com a *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* ($r .88$). E a escala para elevação do humor (SUM-D) com a *Young Mania Rating Scale* and the *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia–Change Mania Rating Scale* (40). Scores para depressão na SUM-D variam de 0 a 22, com scores mais altos indicando sintomas mais severos. A escala de sintomas para elevação do humor varia de 0 a 16. Impressão clínica global (CGI) e Escala para Avaliação Global de Funcionamento (GAF) também eram parte do CMF.

As hospitalizações no STEP-BD foram registradas de duas maneiras. O Formulário de Hospitalizações era aplicado nas avaliações independentes, com início no terceiro mês do estudo e continuava trimestralmente no primeiro ano e semestralmente no segundo ano. Era

preenchida se o paciente apresentasse alguma hospitalização desde a sua última avaliação do estudo. A data da internação, motivo e sua duração eram registrados. Alternativamente, hospitalizações poderiam ser registradas como parte do formulário de Eventos Adversos Graves. As duas contribuíram para as análises apresentadas nesse estudo.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para um conjunto da análise dos dados, pacientes foram agrupados de acordo com prescrições de clozapina ou olanzapina (ou nenhuma) durante o estudo. São relatados fatores associados aos pacientes terem recebido cada uma das medicações. Estatísticas descritivas foram empregadas para analisar as diferenças simples entre os grupos e regressão logística para os dados multivariáveis, com gênero, etnia, estado civil, incapacidade, desemprego, baixa escolaridade, tipo do transtorno bipolar, ciclagem rápida, início muito recente (idade menor que 13 anos), transtornos de ansiedade ou por uso de substâncias durante a vida, psicose durante a vida, comorbidades clínicas e uso de medicações no início do estudo como preditores do uso de clozapina. Também foi relatado o desfecho morte durante o estudo de acordo com os grupos, e o teste de McNemar foi utilizado para relatar significâncias.

Para as análises longitudinais, as avaliações repetidas de cada paciente foram usadas para todos os desfechos. Para as escalas de sintomas, modelos lineares mistos com interceptação e inclinação aleatórias foram utilizados para fazer comparações entre pacientes que usaram clozapina, olanzapina ou nenhuma durante o estudo. Esses modelos são úteis para estudos naturalísticos onde o desenho é desequilibrado e os pacientes podem mudar de grupos durante o seguimento. Dessa forma, os resultados dos modelos mistos representam o efeito de estar usando aquela droga e seu impacto clínico num ponto no tempo. Todos os modelos relatados nessa análise foram ajustados pela presença de confundidores maiores na baseline:

incapacidade, estar em episódio depressivo no início do estudo, uso de lítio, história de psicose ou ter uma comorbidade clínica crônica. Além disso, também foram feitos ajustes de acordo com o tempo e com o número de visitas durante o estudo. Todos os modelos usaram como efeitos aleatórios a interceptação, o tempo e o grupo de medicação (clozapina, olanzapina ou nenhuma) e matrizes de covariância não estruturadas. Interações tempo vs grupo também foram testadas. Por fim, o efeito de estar em uso de cada uma das medicações e ser hospitalizado também foi empregado modelo de equações de estimativas generalizadas, com o grupo (clozapina, olanzapina e nenhuma) e o tempo como preditores.

4 “CLOZAPINE AND THE COURSE OF BIPOLAR DISORDER IN THE SYSTEMATIC TREATMENT ENHANCEMENT PROGRAM FOR BIPOLAR DISORDER (STEP-BD)”

Marta Haas Costa¹, Mauricio Kunz¹, Andrew A. Nierenberg², Thilo Deckersbach², Michael Berk^{3,4}, Pedro VS Magalhaes¹

Affiliations

1. Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

2. Massachusetts General Hospital, Dauten Family Center for Bipolar Treatment Innovation, Harvard Medical School, Boston, USA.

3. Deakin University, School of Medicine, IMPACT Strategic Research Centre, Geelong, Victoria, Australia.

4. Orygen, The Centre of Excellence in Youth Mental Health, the Department of Psychiatry and the Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, The University of Melbourne, Australia.

Funding: The STEP-BD trial was funded by the National Institute for Mental Health. The authors received no specific funding for the writing of this report.

Conflicts of interest: We declare we have no conflicts of interest.

Acknowledgements: MB is supported by a NHMRC Senior Principal Research Fellowship (1059660). This work was supported in part by the Dauten Family Center for Bipolar

Treatment Innovation. PVSM is supported by a National Council for Scientific and Technological Development – CNPq productivity fellowship.

Corresponding author:

Prof. Pedro Vieira da Silva Magalhães

Post Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences - Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

Molecular Psychiatry Laboratory - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

+55 (51) 33598845

email: pedromaga2@gmail.com

ABSTRACT

Objective: The potential of clozapine in severe bipolar disorder is suggested by its efficacy in refractory schizophrenia, but the evidence is limited thus far. This report utilizes data from the standard care pathway of the Systematic Treatment Enhancement Program to examine the clinical impact of clozapine in bipolar disorder, comparing it to two groups, one that received olanzapine, and an additional group that received neither of these drugs. **Method:** 4032 outpatients were available for this analysis. Groups for longitudinal analyses are based on the medication used at each visit. Outcomes assessed were clinical status, symptoms subscales, hospitalizations, and death. We utilized mixed models and generalized estimating equations to adjust for baseline differences and investigate longitudinal differences in symptoms, clinical status, and hospitalization rates between groups. **Results:** 1.1% (n=43) of the patients used clozapine at any time during the study. Those on clozapine had significantly fewer manic and depressive symptoms during follow-up as compared with those on neither clozapine or olanzapine, while those on olanzapine had more symptoms. The use of clozapine was not associated with an increased risk of hospitalization. No deaths were recorded for clozapine group during the trial. **Conclusions:** Even though prescribed to very few patients, the impact of clozapine was notable, with fewer symptoms in patients who had more severe illnesses at baseline. Clozapine could prove to be as successful an intervention for late stage bipolar disorder as it has been in schizophrenia.

Keywords: clozapine, olanzapine, bipolar disorder, longitudinal study, hospitalization, STEP-BD

Introduction

Bipolar disorder is a persistent, episodic and debilitating condition with an estimated lifetime prevalence of over 2.0% (3). Its course can be considerably heterogeneous—while some patients recover well even after several episodes, others have increasing illness severity from the first onset of symptoms (4). For many patients, perhaps up to 50%, the illness has a progressively deteriorating course (7,10). Treatment guidelines are now consolidated, with lithium, anticonvulsants, and mood stabilizers all recommended as first line pharmacological treatment, often in combination (15-22,45).

Different models have been put forth in an attempt to conceptualize refractory cases of bipolar disorder (8). In a neuroprogression framework, there is a continuum of progressing disability that can lead in late stages to chronic symptomatology, treatment resistance, cognitive deterioration, and functional impairment (10). Irrespective of the ultimate confirmation of this thesis, there is a significant treatment gap for those patients who are most refractory and disabled, with little evidence or guidance on how to select appropriate interventions (9). In fact, most interventions tend to be less effective in highly recurrent illness, where complex interventions are typically needed, and polytherapy is the norm, often with suboptimal outcomes (7,14). This clearly points to the need of validating interventions for the most severely affected patients. Atypical antipsychotics have become a cornerstone of the treatment of bipolar disorder, used in all phases of the illness, both as adjunctive treatments and monotherapy (15-22). They are often prescribed for the most disabled patients (14), but the specific evidence-base for treatment-resistant bipolar disorder is scarce. Most studies are highly variable in the quality of their designs, and are largely inconclusive (2).

Clozapine is unique among the atypical antipsychotics in its efficacy for treatment-resistant schizophrenia. This effect has been shown in both randomized studies and observational real-world data, in a variety of measures (23). The use of clozapine reduces hospitalization rates and duration (25). When compared to olanzapine, clozapine has been associated with reduced suicide rates and suicidality (46). This suggests room for the use of clozapine in the treatment of bipolar disorder. The current evidence-base in this condition for the use of clozapine, however, is largely based on small randomized trials, uncontrolled naturalistic trials and retrospective studies (32-38). For this reason, treatment guidelines using both study methodology and tolerability in their weighting tend to be cautious in recommending clozapine as an option for refractory bipolar disorder (16,18,20).

Taking into account the limitations of current clinical trials and the need for a greater body of evidence of the efficacy of clozapine, in this report, we utilized data from Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Observational studies can be an important source of information for relevant decisions when no other data are available, in treatment of severe and refractory illness and funding for large randomized trials is unlikely. Several outcomes of clinical relevance were measured, and we investigated correlates of clozapine use, affective symptoms, hospitalizations and death. Although we anticipated that few people would have been prescribed clozapine, this large dataset offered the opportunity to examine the clinical impact of clozapine.

Methods

The STEP-BD was a nationwide multi-center long-term study for bipolar disorder funded by the National Institute of Mental Health (NIMH), recruiting patients from 2001-2007. STEP-BD had different pathways: standard care pathway (SCP) and randomized care pathway (RCP) (39) . The SCP was open to all participants with a diagnosis of bipolar disorder and is felt to represent patients treated for bipolar disorder in the United States at that moment in time. All patients received the same ongoing assessments of treatment and outcome information.

Participants

Participating treatment centers offered STEP-BD enrollment to patients seeking outpatient treatment. The STEP-BD registry included patients older than 15 years, diagnosed with bipolar I disorder, bipolar II disorder, bipolar disorder not otherwise specified or cyclothymia, in any phase of illness. The diagnosis was determined during the screening and baseline assessments with the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) and a standardized affective disorder evaluation (ADE) (39). In total, 4360 patients from 22 sites in the United States were enrolled.

Interventions

The model practice procedures for pharmacotherapy were based on published treatment guidelines. To investigate clozapine use during STEP-BD in the Standard Care Pathways, we separated participants into three groups. In an attempt to minimize the inherent

selection by indication bias present in naturalistic studies, we identified all patients prescribed olanzapine during STEP-BD as an active comparison group and created groups based on the participant ever using clozapine (n= 43, 1.1%), olanzapine (n= 851, 21.1%), or neither (n= 3138, 77.8%). The group on neither clozapine or olanzapine could be on any prescribed interventions, including other atypical antipsychotics.

For all the longitudinal analysis, groups were based on patients using these medications at any given time point, that is, groups could vary if patients were started, taken out of or moved from one drug to the other. Patients could be on any of the medications at entry of the study or had initiated any of them throughout it. For instance, if a patient began the study on olanzapine and was later taken out of it and prescribed clozapine, she would provide data to the analysis firstly on olanzapine and later on clozapine. They could also be using any other pharmacotherapy.

Follow-up and Assessment of outcomes

The standardized affective disorder evaluation (ADE) was administered at study entry. The ADE includes a modified version of the mood and psychosis modules from the SCID, intended for routine use by practicing clinicians. The ADE also collects specific data on age of onset, estimate of number of prior episodes, current or past comorbid psychiatric disorders, medical conditions, current or past psychoactive substance use, medications and demographic features.

Eligible and consenting patients received clinical care from a STEP-BD clinician, and all visits were recorded using the Clinical Monitoring Form (CMF) (44). Visits were

scheduled with the treating psychiatrist, as clinically indicated. As such, patients have a diverse number of clinical visits during the study, ranging from 1 to 106, with a median of 12. The last recorded observation occurred at 63 months, but 75% of data points were recorded up to 19 months. In the meantime, an independent evaluator administered formal assessments and self-rated scales quarterly in the first and semiannually thereafter.

The data for the analyses came from both CMF and scales fulfilled at independent evaluations. From the CMF, current clinical state was assessed by the treating physician as depression, mania, hypomania, mixed/cycling, roughening, continued symptoms, recovering, recovered, and other diagnosis. Summary scores for depressive and mood elevation symptoms were also assessed with the continuous symptoms subscales for depression (SUM-D) and mania (SUM-M). Scores for depression (SUM-D) range from 0 to 22, with higher scores indicating more severe symptoms. Symptom subscale for mood elevation (SUM-M) scores range from 0 to 16. Current clinical status was also rated longitudinally by clinicians as “depression”, “hypomania”, “mania”, “mixed”, “continued sx”, “recovering”, “recovered”, or “roughening” (defined as symptoms at a subsyndromal level after recovery). Clinical Global Impression Severity Scale and Global Assessment of Functioning Scale were also part of the CMF.

Hospitalizations in STEP-BD could be recorded in two ways. The Hospitalization Form was applied at independent evaluations, with start in the third month of the study and continued quarterly in the first year and semiannual in the second year. Hospitalization criteria were fulfilled if the patient had any psychiatric hospitalization since his last STEP-BD evaluation. The date of hospitalization, reason and number of days in the hospital were registered in the form. Alternatively, hospitalizations could be recorded as part of the Serious Adverse Experience Form. Both contribute to the hospitalization analysis below. Mortality was also recorded for the first two years of study.

Statistical Analysis

4032 outpatients with bipolar disorder from the STEP-BD were available for the analysis presented here. Because of missing data for several sets of variables, sample sizes for the different analyses vary between 3073 and 4123, and this is indicated in the results section. For one set of data analyses, patients were grouped according to having any recorded prescriptions of clozapine or olanzapine (or neither) during the trial. From this set, we report factors associated with the patient ever being prescribed clozapine or olanzapine. We used descriptive statistics to analyze simple group differences. We employed logistic regression for the multivariable data, with gender, ethnicity, marital status, being on disability, unemployment, low education, bipolar type, rapid cycling, very early onset (before age 13), lifetime anxiety and substance use disorders, lifetime psychosis, medical comorbidity and baseline medications – usual predictors of outcome (47) – as predictors of use of clozapine. We also reported death during the trial according to these medication groups and used McNemar's test to report significances.

For the longitudinal analyses, within-patient repeated observations are used for all outcomes. For rating scales, we used random intercept and random slope linear mixed models to make comparisons between patients using clozapine, olanzapine or neither throughout the trial. Such models are useful in this naturalistic design situation where the design is unbalanced and patients are allowed to change groups during the study (48). In this way, results of the mixed model represent the effect of either being on the drug and the clinical impact at that point in time.

All models reported in this analysis are adjusted for the baseline presence of some major baseline confounders: being on disability benefits, being in a depressive episode at

intake, being on lithium, having a history of psychosis, or of a chronic medical comorbidity. In addition, we adjusted for the effect of both time and the number of visits recorded during STEP. All models used as random effects the intercept, time and medication group (clozapine, olanzapine or neither) and unstructured covariance matrixes (48). Because of potential differential effects according to staging, we also tested models with treatment interactions with both number of episodes and being on disability benefits. All models were nonsignificant. Residuals from the final models were inspected for normality.

Effects of being on clozapine or olanzapine on psychiatric hospitalization and having a clinical status of mania or depression were also reported. To use all longitudinal data, including repeated hospitalizations, we employed generalized estimating equations models (49), with the group (clozapine, olanzapine or neither) and time as predictors, adjusted for all the variables mentioned for the linear mixed models above.

Role of Funding

The STEP BD has been funded in whole or in part with Federal funds from the National Institute of Mental Health (NIMH), National Institutes of Health, under Contract N01MH80001. Any opinions, findings, and conclusions expressed in this publication are those of the authors and do not reflect the views of the NIMH. The funder of the study had no role in this study design, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all data in the study and had the final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

Clozapine use was recorded on at least one visit by 43 (1.1%) of the 4032 patients included in the SCP pathway. Of these, 15 were using clozapine at intake and a further 28 started clozapine during the trial. The median maximum dose was 200mg (IQR 75 – 350mg).

Of the 43 patients, 29 used clozapine until they left the trial. A higher maximum dose of clozapine was associated with the patient completing the trial on clozapine (300 vs. 129 mg, $F=9.02$, $p=0.005$). For the 28 patients who started clozapine during the trial, clinical status was variable upon initiation: 12% were depressed, 15% manic or mixed and 50% had either continued symptoms or recovering status, while 23% were recovered; median GAF was 60. There was a prior recorded use of olanzapine for 12. In a before-and-after analysis of these patients, initiation of clozapine was associated with fewer depressive and manic symptoms (Figure 1).

Olanzapine was used at any point during the trial by 851 (21.1%) patients. Kaplan-Meier statistics indicated a median time using clozapine of 233.43 (SE 119.93) weeks as compared to 74.00 (SE 4.51) weeks for those on olanzapine ($\chi^2(1) = 22.80$, $p < 0.001$). This significance was maintained when adjusted for baseline use of the drug. Those on clozapine also stayed longer on the drug while in the trial than those on olanzapine ($B=3.89$, 95% CI 2.13 – 9.09, $p < 0.001$). Significantly more patients on clozapine finished the trial on the drug than those on olanzapine (74.4% vs. 49.2%, $\chi^2(1) = 10.34$, $p = 0.001$). A maximum dose of clozapine over 200mg was associated with a greater likelihood of the patient staying on clozapine while in the trial the longest ($\chi^2(1) = 9.98$, $p = 0.026$). Those on clozapine had a higher number of visits while in the study (a median of 31 vs. 20 for those on olanzapine and 10 for those on neither at any point, $p < 0.001$).

Several patient variables were associated with the use of clozapine at any point of the study (see table 1 for bivariate and multivariate associations). Among the factors investigated, being on disability, meeting DSM IV criteria for bipolar I disorder, a lifetime history of psychosis or of benzodiazepine use were significantly associated with clozapine use in the bivariate analysis. Age of onset under 13 years old and presence of medical comorbidity were associated with a significantly less frequent use of clozapine. In a multivariable model, only lifetime psychosis (OR=4.16, 95% CI 1.62 – 10.69) and being on disability (OR=2.48, 95% CI 1.03 – 5.96) predicted the use of clozapine. When compared with those ever-prescribed olanzapine, those ever-prescribed clozapine were more likely to be on disability ($p=0.048$) and to have a lifetime psychotic episode ($p=0.007$), but less likely to have had a very early onset ($p=0.045$) or a chronic medical comorbidity ($p=0.046$).

Clinical status recorded prospectively was significantly different in those using clozapine. When corrected for multiple comparisons, patients on clozapine were less likely to be classified as having as status “continued symptoms”, “recovering” or hypomania, while they were more likely to be classified as recovered or roughening. When compared to those using olanzapine, they were less likely to have a depression, continued symptoms or recovering status, while they were again more likely to have a recovered or roughening status. Longitudinally, a status of depression was recorded in 19.7% of visits, a status of mania in 5% of visits and a recovery status in 27.2% of visits. The use of clozapine was associated with fewer ratings of depression in the multivariable model ($n=3069$, OR=0.25; 95% CI 0.11 – 0.59, $p=0.002$), while the effect of olanzapine was not significant (OR=1.09; 95%CI 0.91 – 1.30, $p=0.364$). There was an interaction between the use of clozapine and time ($p=0.002$). Ratings of mania were not associated either with use of clozapine (OR=0.49, 95%CI 0.13 – 1.82, $p=0.284$) or olanzapine (OR=1.02, 95%CI 0.77 – 1.35, $p=0.875$).

The mixed models investigating longitudinal symptom score (in the SUMD and SUMM) differences between groups revealed different patterns for those using clozapine, olanzapine or neither (n=3052). Those on clozapine had significantly fewer affective symptoms during the trial as compared with those on neither clozapine or olanzapine, both depressive (diff=-0.64, df (32.61), 95%CI -1.22 – -0.06, p=0.030) and manic symptoms (diff=-0.39, df (26.68), 95%CI -0.64 – -0.14, p=0.004). Those on olanzapine had more depressive (diff=0.35, df (737.51), 95%CI 0.20 – 0.50, p<0.001) and manic symptoms (diff=0.13, df (593.41), 95%CI 0.05 – 0.21, p=0.002) as compared with those on neither (Figure 2).

For 781 patients (of 3308), there was at least one recorded hospitalization. Those who used clozapine at any point during the trial were more likely to have any hospitalizations during the trial (55.8%) than those using olanzapine (31.0%) or those using neither (15.6%; p<0.05 for all comparisons). When analyzed longitudinally and according to the medication the patient was using at the moment of hospitalization, however, in the adjusted model only olanzapine was associated with greater risk of hospitalization (OR =1.53, 95% CI 1.18 – 1.98), while clozapine was not (OR = 0.80, 95% CI 0.29 – 2.21).

Finally, there were 25 recorded deaths during the follow-up – six due to suicide. No deaths were recorded for the patients who were prescribed clozapine at any point during the trial (p=0.038 for the difference).

Sensitivity analyses

The sensitivity analyses excluding the 15 patients (and corresponding 457 observations) that started the study on clozapine, i.e., with only new clozapine users, did not alter significantly the results of the effect of clozapine on depression, mania or hospitalizations. Clozapine was no longer significantly different on depressive symptoms ($p=0.17$), but the effect on manic symptoms was maintained ($p=0.004$).

Discussion

Perhaps unsurprisingly, only a very small percentage of patients in STEP-BD were prescribed clozapine. In all likelihood, this can be partially ascribed to the dearth of evidence supporting its use, perceived tolerability issues, as well as the lack of regulatory approval. Clozapine was used by patients with markers of a more severe disorder, such as living on disability and lifetime psychosis. When such severity is taken into account, the impact of clozapine was substantial. The use of clozapine was associated with fewer affective symptoms during the trial; the use of olanzapine, the relevant active comparator, was associated with more symptoms. Unlike those on olanzapine, those on clozapine were no more likely than those on neither drug to be hospitalized during the trial. Finally, no deaths were recorded for those using clozapine at any point of the study.

Prescription rates of clozapine for bipolar disorder are still very low, and it is the least prescribed antipsychotic for bipolar disorder (50,51). This is all congruent with the data reported here for STEP-BD, which likely reflects a currently common pattern. There is indeed

very limited randomized evidence of the impact of clozapine in bipolar disorder (51). A recent systematic review of all previous extant data suggested clozapine may be an effective therapy, although the evidence base was severely limited in terms of number of patients and study quality (38). The prospective trials that have been published – in only a few dozen patients – suggest improvement of symptoms is sustained for 12 months, and that it may be efficacious in refractory mania (34). Interesting observational data also suggest that the differential impact of clozapine in bipolar disorder may be akin – or even greater – to its impact in schizophrenia (53). As noted, these are all tentative notions.

A few reasons for the enhanced efficacy of clozapine have been put forth and may well apply when it is used in bipolar disorder. Clinically, clozapine treatment is associated with reduced hostility and violence independently of its effects on psychosis, and positive symptoms, and of its non-specific sedative effects (54,55). An interesting finding was that no deaths were found in patients that were prescribed clozapine. While chance and the very small sample have definitely played a role in this finding, it raises curious questions. There are studies that do suggest that clozapine is associated with a reduced overall mortality in relation to other antipsychotics (56,57), perhaps related the effect of improved efficacy on self-care and the requirement for greater clinical monitoring (58).

The strengths of this multi-center naturalistic study include its description of real-life practice and the initial coverage of more than 4,000 patients with bipolar disorder. Exclusion criteria were kept to a minimum to increase external validity. Nevertheless, the total number of patients prescribed clozapine was low. This poses problems both in terms of the representativeness of the sample and study power for certain comparisons. Treatment was also not blinded, and the patients were not randomly assigned to medication. There is, however, no reason to suspect that clozapine would be overprescribed to those with a better prognosis, and that would be responsible for the differential impact. We also focused only on limited

effectiveness outcomes, not on tolerability and safety, which can be an issue for those on clozapine. Nevertheless, the fact that those participants on clozapine tended to use it for a longer period than those on the comparators indicates tolerability in this population. One further point is to what extent outcomes for those using clozapine in general are a result of enhanced contact with health care professionals due to mandatory monitoring, although we adjusted the final models for the greater number of office visits these participants had.

We selected olanzapine as an active comparator with the expectation that it would have the closest prescription pattern to that of clozapine. The comparison with a relevant active compound within the same class or prescribed in similar circumstances has been recommended as a way to attenuate differences in baseline characteristics, reducing unmeasured confounding (59). We selected olanzapine for this role for a few reasons. It has been the comparison drug used to validate the superior effectiveness of clozapine in several key resistant-schizophrenia studies (60). At least for a time, olanzapine was perceived to be potentially as effective as clozapine, and considered a viable alternative for intolerant patients (45). In bipolar disorder, studies on olanzapine have indeed shown earlier onset of response and reductions of hospitalization rates (2,7).

While STEP-BD was not designed to test the efficacy of clozapine for bipolar disorder, its prospective design with several measures of clinical interest permitted the exploration of a few specific hypotheses. Even if prescribed at low rates, the impact of clozapine was notable, with fewer symptoms in patients with more severe illnesses. Although there are worries about clozapine safety, those on clozapine were no more likely to be hospitalized and – quite surprisingly – none was recorded deceased for any reason during the study. Clearly, these effects need to be confirmed in a randomized trial with relevant active comparators. Preferably, this would be conducted in those with the most recalcitrant illnesses,

for whom the availability of clozapine could have the most significant impact, perhaps as great as it has had for those with refractory schizophrenia.

Tabela e figuras

Tabela 1 – Características dos participantes do STEP-BD (n=4032) na linha de base e de acordo com prescrição de clozapina em qualquer momento do estudo. Odds ratios relatados referem-se à comparação entre aqueles que receberam clozapina em algum momento e aqueles que nunca receberam clozapina ao longo do seguimento.

	All	Clozapine	OR (IC95%)	<i>p</i>
Female Gender	57.2%	51.2%	0.80 (0.43 – 1.48)	0.295
White	90.0%	86.0%	1.24 (0.48 - 3.19)	0.394
Low Income	60.0%	69.2%	1.50 (0.76 – 2.98)	0.154
Married or living with partner	33.8%	34.9%	0.96 (0.51 – 1.80)	0.511
On disability	17.1%	35.0%	2.64 (1.37 – 5.09)	0.005
Unemployed	24.9%	22.5%	0.87 (0.41 – 1.84)	0.445
Some college or higher	81.4%	85.0%	0.77 (0.32 - 1.84)	0.366
Clinical				
Bipolar Type I	65.3%	81.6%	2.43 (1.07 – 5.53)	0.039
Current manic episode	4.9%	5.3%	1.04 (0.25 – 4.37)	0.579
Current depressive episode	37.7%	44.7%	1.42 (0.75 – 2.67)	0.177
Rapid cycling	35.3%	23.8%	0.62 (0.31 – 1.24)	0.114
Very early onset (Age <13)	28.9%	11.9%	0.47 (0.21 – 1.06)	0.015
Any lifetime anxiety disorder	54.7%	47.4%	0.70 (0.37 - 1.33)	0.179
Any lifetime substance use disorder	50.4%	43.6%	0.80 (0.44 - 1.49)	0.296
Current smoking	32.8%	32.6%	1.06 (0.56 – 1.98)	0.482
Medical comorbidity	58.9%	41.0%	0.51 (0.27 – 0.96)	0.032
More than 10 previous episodes	52.4%	45.0%	0.78 (0.42 – 1.45)	0.267
Lifetime psychosis	38.1%	69.0%	3.06 (1.63 – 5.76)	<0.001

Medications

Antidepressants	45.5%	39.5%	0.91 (0.50 – 1.67)	0.452
Benzodiazepines	23.9%	39.5%	2.25 (1.22 – 4.12)	0.008
Lithium	30.7%	34.9%	1.31 (0.70 – 2.43)	0.240

Figura 1 – Análise das escalas de sintomas para depressão (SUM-D) e mania (SUM-M) antes e depois do início da clozapina para pacientes que iniciaram clozapina durante o STEP-BD.

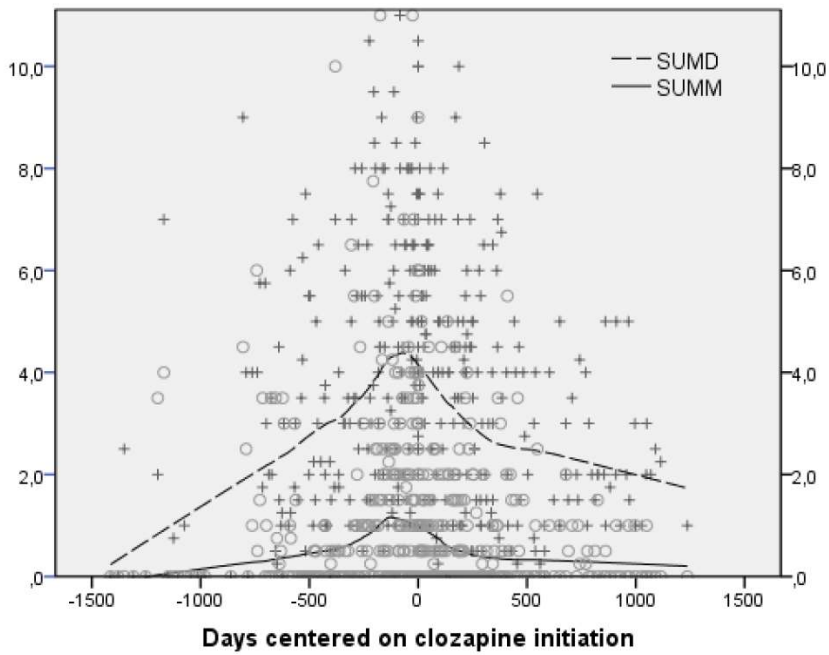
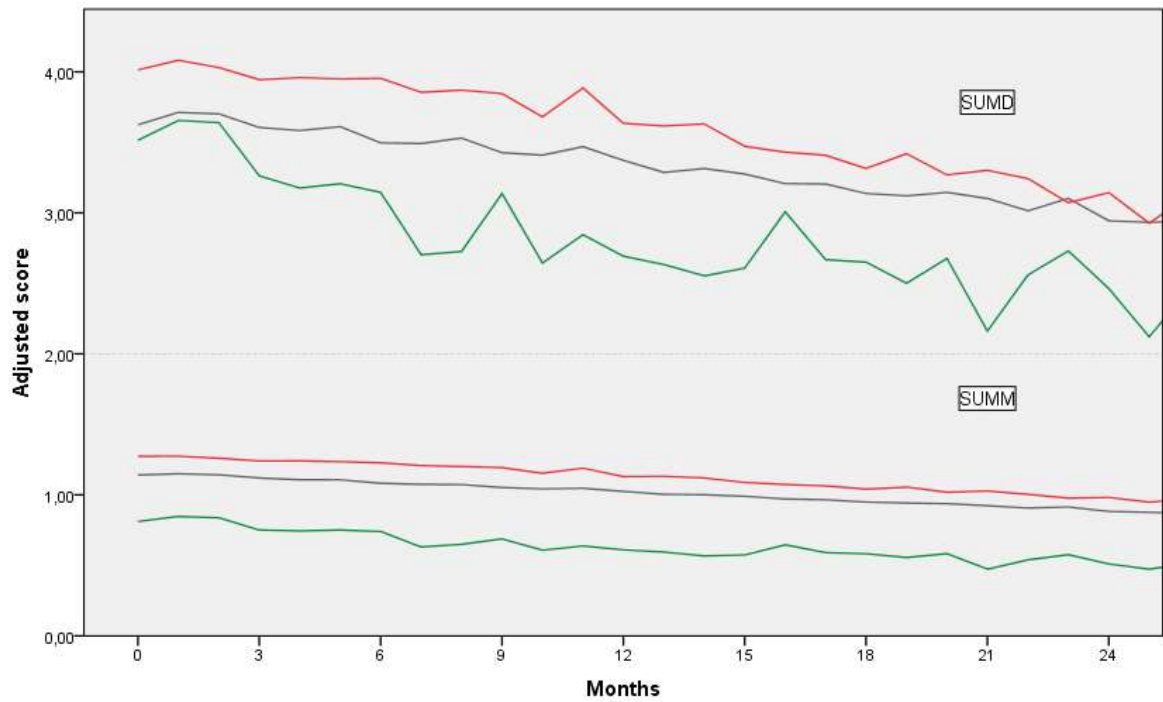


Figura 2 – Diferenças nos escores de sintomas para depressão (SUM-D) e mania (SUM-M) entre os grupos que receberam clozapina, olanzapina ou nenhuma das duas medicações.



— Clozapine
--- None
— Olanzapine

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A falta de evidência da clozapina no transtorno bipolar e a qualidade metodológica dos estudos existentes fazem sua recomendação em *guidelines* ser cautelosa. Ainda, a falta de evidência de tratamento para o transtorno bipolar refratário, que considere o padrão heterogêneo do curso da doença, e necessidade de embasamento para prescrição da clozapina nessa fase da doença motivaram a realização desse estudo. Ele teve o objetivo de investigar o uso de clozapina no transtorno bipolar utilizando dados do STEP-BD, no qual uma grande amostra de pacientes com a doença estava disponível para análise.

Um número pequeno de pacientes recebeu clozapina durante o estudo. Mesmo assim, foi possível identificar marcadores de doença mais grave e incapacitante, tais como psicose durante a vida e estar em incapacidade como preditores do uso de clozapina, bem como a não associação do seu uso com comorbidades clínicas. Os dados também tornaram possível demonstrar o impacto clínico da clozapina em reduzir sintomas e hospitalizações em pacientes que apresentaram significativamente maior chance de ter apresentado psicose ao longo da vida e estar em incapacidade quando comparada com a olanzapina. E nenhuma morte ocorreu naqueles que utilizaram clozapina ao longo do estudo.

A força desse estudo foi a inclusão de uma proporção substancial de pacientes com transtorno bipolar tratados sob condições de prática clínica diária, tornando seus resultados altamente generalizáveis. Mesmo que poucos pacientes tenham utilizado clozapina durante o estudo – o que compromete a representatividade da amostra e o poder do estudo – é improvável que a clozapina tenha sido prescrita para aqueles com melhor prognóstico e de forma que pudesse interferir nos resultados. Entretanto, o fato de não haver cegamento e de o tratamento não ter sido randomizado são limitações importantes desse desenho. Além disso,

tolerabilidade e segurança não foram analisadas e nem o papel que o contato com serviços de saúde aumentado demandado pelo uso da clozapina interfere nos desfechos.

É evidente a necessidade de confirmação dos achados do presente estudo em ensaio clínico randomizado, conduzido preferencialmente em pacientes com doença refratária, bem como estudos que analisem padrões de segurança e tolerabilidade. Ainda assim, mesmo levando em consideração as limitações discutidas, foi possível com os resultados desse trabalho, corroborar e incrementar a evidência existente da clozapina para o tratamento do transtorno bipolar em pacientes com características de doença grave. Dada a ausência de outros dados disponíveis, esses resultados podem ser úteis na tomada de decisão no tratamento de pacientes com doença refratária, já que apontam para o potencial da clozapina em melhorar desfechos em doença resistente.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MERIKANGAS, KR. et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. **Arch Gen Psychiatry**. [s.l.] v.64, n.5, p. 543–52, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1931566/>>
2. POON, SH. et al. Pharmacological Approaches for Treatment-resistant Bipolar Disorder. **Curr Neuropharmacol**. [s.l.] v. 13, n. 5, p. 592–604, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4761631/>>
3. MERIKANGAS, KR. et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. **Arch Gen Psychiatry**. [s.l.] v. 68, n. 3, p. 241–251, March ;2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3486639/>>
4. BERK, M. et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. **Bipolar Disord**. [s.l.] v. 9, n. 7, p. 671–8, 2007. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-5618.2007.00484.x>>
5. KAPCZINSKI, F. et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. **Expert Rev Neurother**. [s.l.] v. 9, n. 7, p. 957–66, 2009. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/ern.09.31?journalCode=iern20>>

6. POST, RM. et al. Illness progression as a function of independent and accumulating poor prognosis factors in outpatients with bipolar disorder in the United States. Prim care companion. **CNS Disord.** [s.l.] v. 16, p. 6, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374823/>>
7. POON, SH. et al. Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. **Bipolar Disord.** [s.l.] v. 14, n. 6, p. 573–84, 2012. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-5618.2012.01042.x> >
8. MUNEER, A. Staging Models in Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. **Clin Psychopharmacol Neurosci.** [s.l.] v.14, n. 2, p. 117–30, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857867/>>
9. KAPCZINSKI, F. et al. **Neuroprogression and staging in bipolar disorder.** New York. Oxford University Press. 2015.
10. KAPCZINSKI, F. et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. **Acta Psychiatr Scand.** [s.l.] v.130, n. 5, p. 354–63, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acps.12305> >
11. POST, RM. et al. An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). **Bipolar Disord** [s.l.] v.5, n. 5, p. 310–9, out 2003. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14525551>>

12. FRANCHINI, L. et al. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.** [s.l.] v.249, n. 5, p. 227–30, 1999. doi: 10.1007/s004060050091

13. SWANN, AC. et al. Mania: Differential effects of previous depressive and manic episodes on response to treatment. **Acta Psychiatr Scand.** [s.l.] v. 101, n. 6, p. 444–51, 2000. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0447.2000.101006444.x?sid=nlm%3Apubmed>>

14. GOI, PD, et al. Pharmacological treatment and staging in bipolar disorder: evidence from clinical practice. **Rev Bras Psiquiatr.** [s.l.] v. 37, n. 2, p. 121–5, 2015. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-4462015005041554&lng=en&nrm=iso&tlng=en>

15. FOUNTOLAKIS, KN. et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. **Int J Neuropsychopharmacol.** [s.l.] v. 20 v. 2, p. 180–95, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408976/>>

16. YATHAM, LN. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. **Bipolar Disord.** [s.l.] v. 20, n. 2, p. 97–170, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5947163/>>

17. NICE: Clinical Guidelines. **Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care.** The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. London. 2014.
18. GOODWIN, GM. et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology.** [s.l.] V. 30, n. 6, p. 495–553, 2016. Disponível em: <https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Bipolar.pdf>
19. GRUNZE, H. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. **World J Biol Psychiatry.** v. 5, n. 3, p. 120–135, 2004.
20. GRUNZE, H. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. **World J Biol Psychiatry.** v. 10, n. 2, p. 85–116, 2009.
21. GRUNZE, H. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. **World J Biol Psychiatry** [s.l.] v. 11, n. 2, p. 81–109, 2010.
22. GRUNZE, H. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long- term treatment of mixed states in bipolar disorder. **World J Biol Psychiatry.** [s.l.] v. 19, n. 1, p. 2-58, 2018.

23. BUCHANAN, RW. et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. **Schizophr Bull.** [s.l.] v. 36, n. 1, p. 71–93, Jan;2010. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2800144/>>
24. WOODALL, AA. A study of clozapine and long-term hospitalisation rates. **Psychiatr Bull.**[s.l.] v. 28, n. 8, p. 285–8, 2004.
25. GEE, SH.; SHERGILL, SS; TAYLOR, DM. Factors associated with changes in hospitalisation in patients prescribed clozapine. **J Psychopharmacol.** [s.l.]v. 30, n. 8, p. 819–25. 2016. Disponível em: <
https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881116642745?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=jopa>
26. NYAKYOMA, K.; MORRISS, R. Effectiveness of clozapine use in delaying hospitalization in routine clinical practice: a 2 year observational study. **Psychopharmacol Bull.** [s.l.] v. 43, n. 2,p. 67–81, 2010.
27. KANG, X.; SIMPSON, GM. Clozapine: More Side Effects but Still the Best Antipsychotic. **J Clin Psychiatry.**[s.l.] v. 71, n. 8, p. 982-3, aug, 2010. Disponível em:<
<https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2010/v71n08/v71n0803.aspx>>
28. SISKIND, D. et al. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. **Br J Psychiatry.** [s.l.] v. 209, n. 5, p. 385–392, 2016. Disponível em:<

<https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/clozapine-v-first-and-second-generation-antipsychotics-in-treatment-refractory-schizophrenia-systematic-review-and-meta-analysis/2CD17754D62A1044C6089EEDD005F0C5>>

29. LIEBERMAN, JA. et al. (CATIE). Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. **N Engl J Med.** [s.l.] v. 353, p. 1209–23, 2005. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa051688>>

30. CHANG, JS. et al. The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. **J Clin Psychiatry.** [s.l.] v. 67, n. 3, p. 461–7, 2006. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2006/v67n03/v67n0318.aspx>>

31. BANOVA, MD. et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. **J Clin Psychiatry.** [s.l.] v. 55, n. 7, p. 295–300, 1994.

32. NIELSEN, J.; KANE, JM.; CORRELL, CU.; Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: Results from a 2-year mirror-image study. **Bipolar Disord.** [s.l.] v. 14, n. 8, p. 863–9, 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12018>>

33. WU, CS.; WANG, SC.; LIU, SK. Clozapine use reduced psychiatric hospitalization and emergency room visits in patients with bipolar disorder independent of improved

treatment regularity in a three-year follow-up period. **Bipolar Disord.** [s.l.] v. 17, n. 4, p. 415–23, 2015. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12261>>

34. CALABRESE, JR. et al. Clozapine for treatment-refractory mania. **Am J Psychiatry.** [s.l.] v. 153, n. 6, p. 759–64, 1996. Disponível em:< <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.153.6.759>>

35. BARBINI, B. et al. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. **Int Clin Psychopharmacol.** [s.l.] v. 12, n. 2, p. 109–12, 1997.

36. SUPPES, T. PHILLIPS, KA. JUDD, CR. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. **Biol Psychiatry.** [s.l.] v. 36, n. 5, p. 338–40, 1994. Disponível em: < [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/0006-3223\(94\)90631-9/pdf](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/0006-3223(94)90631-9/pdf)>

37. TANG, X; WU, H; CHEN, Q. Randomized controlled trial comparing quetiapine with lithium and clozapine with lithium in the treatment with female patients with mania. **Shanghai Archives of Psychiatry.** [s.l.] v. 23, n. 5, 2011.

38. LI, X-B. et al. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: A systematic review. **Bipolar Disord.** [s.l.] v. 17, n. 3, p. 235–47, 2015. Disponível em:< <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12272>>

39. SACHS, GS. et al. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). **Biol Psychiatry.** [s.l.] v. 53, n. 11, p.

1028–42, 2003. Disponível em:<
[https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(03\)00165-3/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(03)00165-3/fulltext)>

40. HIRSCHFIELD, RMA. et al. Development and Validation of a Screening Instrument for Bipolar Spectrum Disorder: The Mood Disorder Questionnaire. **Am J Psychiatry**. [s.l.] 2000v.157n.11p. 1873–5. Disponível em:<
https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.157.11.1873?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>

41. KAHN, DA. et al. Medication treatment of bipolar disorder 2000: a summary of the expert consensus guidelines. **J Psychiatr Pract**. [s.l.] v. 6, n. 4, p. 197–211, 2000. Disponível em:< <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=15990485>>

42. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). **Am J Psychiatry** [s.l.]. v. 159, n. 4, (Suppl) p. 1–50, abr 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11958165>>

43. BAUER, MS. et al. Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs. **J Clin Psychiatry**. [s.l.] v. 60, n. 1, p. 9–21, 1999. Disponível em:<
<https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/1999/v60n01/v60n0104.aspx>>

44. SACHS, GS.; GUILLE, C.; MCMURRICH, SL. A clinical monitoring form for mood disorders. **Bipolar Disord**. [s.l.] v. 4, n. 5, p. 323–7, 2002. Disponível em:<

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1399-5618.2002.01195.x?sid=nlm%3Apubmed>>

45. YATHAM, L. et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 2: Review, grading of the evidence and a precise algorithm. **Int J Neuropsychopharmacol Adv Access Publ.** [s.l.] 2016.

46. MELZTER, HY. et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. **J Clin Psychiatry.** [s.l.] v. 69, n. 2, p. 274–85, 2008. Disponível em:< <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2008/v69n02/v69n0214.aspx>>

47. MAGALHÃES, P V. et al. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. **Acta Psychiatr Scand.** [s.l.] v. 125, n. 4, p. 303–8, 2012. Disponível em:< <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0447.2011.01794.x>>

48. SINGER, JD.; WILLETT, JB. **Applied longitudinal data analysis: modeling change and event occurrence.** New York: Oxford University Press; 2003. 644 p.

49. HANLEY, JA. et al. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. **Am J Epidemiol.** [s.l.];v. 157, n. 4, p. 364–75, 2003. Disponível em:< <https://academic.oup.com/aje/article/157/4/364/78911>>

50. VERDOUX, H. et al. Geographical disparities in prescription practices of lithium and clozapine: A community-based study. **Acta Psychiatr Scand.** [s.l.] v. 133, n. 6, p. 470–80, 2016. Disponível em:< <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acps.12554>>
51. BALDESSARINI, R. et al. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. **Psychiatr Serv.** [s.l.] v. 59, n. 10, p. 1175–83, 2008. Disponível em:< https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ps.2008.59.10.1175?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>
52. SUPPES, T. et al. 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.** [s.l.] v. 156, n. 8, p. 1164–9, 1999. Disponível em:< https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ajp.156.8.1164?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>
53. FRYE, M. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. **J Affect Disord.** [s.l.] v. 48, n. 2–3, p. 91–104, 1998. Disponível em:< <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032797001602?via%3Dihub>>
54. CITROME, L. et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. **Psychiatr Serv.** [s.l.] v. 52, n. 11, p. 1510–4, 2001. Disponível em:< https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ps.52.11.1510?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>

55. CHENGAPPA, KNR. et al. Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital. **Schizophr Res.** [s.l.] v. 53, n. 1–2, p. 1–6, 2002. Disponível em:< <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996400001754?via%3Dihub>>
56. HAYES, RD. et al. The effect of clozapine on premature mortality: An assessment of clinical monitoring and other potential confounders. **Schizophr Bull.** [s.l.] v. 41, n. 3, p. 644–55, 2015. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393681/>>
57. TIIHONEN, J. et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). **Lancet.** [s.l.] v. 374, n. 9690, p. 620–7, 2009. Disponível em: < [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60742-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60742-X/fulltext)>
58. BERK, M. et al. Monitoring the safe use of clozapine: a consensus view from Victoria, Australia. **CNS Drugs.** [s.l.];v. 21, n. 2, p. 117–27, 2007. Disponível em:< <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00023210-200721020-00003>>
59. YOSHIDA, K.; SOLOMON, DH.; KIM, SC. Active-comparator design and new-user design in observational studies. **Nat Rev Rheumatol.** [s.l.] v. 11, n. 7, p. 437–441, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486631/>>

60. MELTZER, HY. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). **Arch Gen Psychiatry**. [s.l.] v. 60, n. 1, p. 82–91, 2003. Doi: 10.1001/archpsyc.60.1.82

7. ANEXOS

7.1 CLINICAL MONITORING FORM (CMF)

Dept. of Psychiatry Clinical Monitoring: Treatment and Symptoms			
Over the past 10 days, how many days have you been/had . . .			
	% days	Severity (0-4)	DSM Criteria
... depressed most of day:	___%	___	Depressed most of the day nearly every day for ≥2wk
... less interest in most activities or found you couldn't enjoy even pleasurable activities through most of the day:	___%	___	Decreased interest or diminished pleasure in most activities most of the day nearly every day for ≥2wks
... any period of abnormal mood elevation	___%	___	Mood Elevation (high, euphoric, expansive) to a significant degree over a 4 - 7 day period
... any period of abnormal irritability	___%	___	Irritability to a significant degree over a 4 - 7 day period
... any abnormal anxiety	___%	___	

Rate Associated Symptoms for PAST WEEK									
Much more +2 — 0 — -2 Much less 0 = usual/none									
MDE requires ≥ 5 (including depressed mood and/or interest) Sleeps ___ - ___ hours	Depressed mood	Sleep	Interest	Guilt / SE	Energy	Conc / Distr	Appetite	PMR / PMA	SI
	___	___	___	___ or ___	___	___ or ___	___	___ or ___	___
	EBT	DFA	MCA	EMA	DGOOB	Naps	anhedonia	LNWL	Passive
	___	___	___	___	___	___	___	___	Active
Elevation Mania/hypomania requires ≥ 3 unless only irritable, then ≥ 4 moderate sxs are required (do not count elevation or irritability) toward dx of hypomania or mania	Self Esteem	Need for sleep	Talking	FOI/Racing thoughts	Distractible	Goal directed activity /PMA	High Risk Behavior		
	___	___	___	___	___	___ or ___	___		

Y N New major stressor, if yes _____

___ c/d caffeine ___ ppd nicotine Onset of menses ___ / ___ / ___ early late NA

Y N Alcohol abuse ___ d/wk Y N Headaches Y N Binge/Purge Y N Additional Psych tx: OP ER Hosp

Y N Substance abuse ___ d-use/wk Y N Migraines Y N Panic attacks Y N Additional Gen Med tx: OP ER Hosp

Y N Significant Medical illness, if yes _____ - Weight _____

Current Treatments			Adverse Effects			Selected Mental Status		Severity 0-4	
	Dose Mg 24 hr total	Mg Missed Past 7 days		Dose Mg 24 hr total	Mg Missed Past 7 days	Severity 0-4	PI	IOR	OC
Mood Stabilizers						Tremor	___	___	___
						Dry Mouth	___	___	___
Anxiolytics/Hypnotics						Sedation	___	___	___
						Constipation	___	___	___
Antidepressants						Diarrhea	___	___	___
						Headache	___	___	___
Antipsychotics						Poor Memory	___	___	___
						Sexual Dysfunction	___	___	___
						Increased Appetite	___	___	___
						Other	___	___	___
						___	___	___	___
						___	___	___	___
Psychosocial Interventions ___/mo	ECT ___/mo	Other ___/mo				EPS	___	___	___

Y N Significant Noncompliance, if yes _____

Comments: _____

Current Clinical Status (check one)	
___ Depression	___ Continued Sx
___ Hypomania	___ Recovering
___ Mania	___ Recovered
___ Mixed*	___ Roughening

If new episode, estimate onset date: / /

Other Dx: _____

CGI ___ GAF ___ GAF ___
(1-7) week (1-90) month (1-90)

Path ___ Phase: A C M T
Path ___ Phase: A C M T

Plan: _____

RTC _____

Version 2.00 8/20/2001

Physician's Signature _____

RTC

