

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CLOZAPINA NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR: ANÁLISE
DAS TAXAS DE REOSPITALIZAÇÃO E DE OUTRAS VARIÁVEIS
CLÍNICAS**

Taís Boeira Biazus

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Kunz

Porto Alegre
2020

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CLOZAPINA NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR: ANÁLISE
DAS TAXAS DE REOSPITALIZAÇÃO E DE OUTRAS VARIÁVEIS
CLÍNICAS**

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

Taís Boeira Biazus

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Kunz

Porto Alegre

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Boeira Biazus, Taís
AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CLOZAPINA NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR; ANÁLISE DAS
TAXAS DE REOSPITALIZAÇÃO E DE OUTRAS VARIÁVEIS
CLÍNICAS / Taís Boeira Biazus. -- 2020.
63 f.
Orientador: Mauricio Kunz.

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, 2020.

1. Transtorno Bipolar. 2. Hospitalização. 3.
Depressão . 4. Mania. 5. clozapina. I. Kunz, Mauricio,
orient. II. Título.

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CLOZAPINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES
COM TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR: ANÁLISE DAS TAXAS DE
REOSPITALIZAÇÃO E DE OUTRAS VARIÁVEIS CLÍNICAS**

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

Porto Alegre, 16 de março de 2020

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação elaborada por Taís Boeira Biazus, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Clarrisa Severino Gama - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof.^a Dr.^a Maria Inês Lobatto - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Dr.^a Juliana Sartori - Hospital Mãe de Deus

Prof.^a Dr.^a Letícia Sanguinetti Czepielewski - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Maurício Kunz - Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Orientador

Em memória de Romeu Antônio Biazus, meu pai, que além de deixar saudades, deixou o incentivo por sempre buscar me aperfeiçoar e também me ensinou a ver a vida com olhos criativos e a apreciá-la a cada momento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Maurício, pela oportunidade, pelos ensinamentos e por me apoiar neste período, mesmo em meio às dificuldades.

Aos pacientes que aceitaram participar de mais este estudo, sem eles este trabalho não seria possível.

À minha mãe, Rosa, e à minha irmã, Tainá, por estarem ao meu lado e sempre me incentivarem.

Ao meu noivo, Israel, por me apoiar, me ajudar, independentemente das dificuldades, e por sempre me motivar a seguir em frente e por seguir junto comigo.

Ao Diego, pelo auxílio, pelos ensinamentos e pela paciência ao longo deste trabalho.

Aos meus colegas de grupo, Silvia, Daniel e Ellen, por estarem sempre disponíveis.

Ao pessoal do laboratório, Letícia, Mathias e Marina, pelo auxílio no período de coletas.

Aos residentes de psiquiatria.

Aos meus familiares e amigos.

RESUMO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma doença grave, crônica, recidivante. Atinge homens e mulheres, igualmente, e está entre as doenças mais incapacitantes no mundo. Alguns pacientes portadores de transtorno bipolar apresentam um curso crônico e degenerativo da doença, que culmina com maior resistência ao tratamento tradicional com estabilizadores de humor, maior gravidade dos episódios de humor e maior número e duração de hospitalizações em decorrência destes episódios. O uso de antipsicóticos atípicos no manejo do TB tem se tornado mais frequente nas últimas décadas, com evidência clínica consistente para seu uso como terapia adjuvante ou monoterapia em todas as fases da doença. O uso da clozapina é bem estabelecido na esquizofrenia, aprimorando desfechos de funcionalidade e cognição, além de reduzir mortalidade por todas as causas. Entretanto, a literatura médica carece de estudos quanto à utilização da clozapina no TB. Apenas dois ensaios clínicos randomizados avaliaram a eficácia da clozapina no tratamento do TB. No entanto, diferentes estudos observacionais têm sido produzidos mostrando a eficácia da clozapina nessa população, sugerindo uma capacidade de modificar consistentemente a trajetória de doença. O presente estudo tem como objetivo avaliar a taxa de internações hospitalares em pacientes bipolares, antes e após o uso de clozapina, além de outras variáveis clínicas relevantes associadas ao uso dessa medicação.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, clozapina, hospitalização, depressão, mania.

ABSTRACT

Bipolar disorder (BD) is a severe, chronic, relapsing disease. It affects both genders equally and is one of the most disabling diseases in the world. Some patients with bipolar disorder have a chronic and degenerative illness course, which leads to a resistance to traditional treatment with mood stabilizers. The use of atypical antipsychotics for BD treatment became more frequent in the past decades, with consistent clinical evidence for their use as adjunctive therapy or monotherapy in all stages of the disease. Clozapine therapy is well-established in schizophrenia. It improves outcomes as functionality and cognition, and also reduces mortality from all causes. However, there is a lack of medical studies about use of clozapine in BD. Only two randomized controlled trials have evaluated the effectiveness of clozapine in the treatment of TB. However, different observational studies have been produced showing the effectiveness of clozapine in this population, suggesting an ability to consistently modify the disease trajectory. The present study aims at assessing the rate of hospitalizations in bipolar patients using clozapine and evaluate other variables that possibly have their outcome associated with the use of this medication.

Keywords: Bipolar disorder, hospitalizations, clozapine, depression, mania.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP - Trisfosfato de adenosina.

BDNF – do inglês, *Brain-derived neurotrophic factor*.

ECR - Ensaio Clínico Randomizado.

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

PROTAHBI - Programa de Transtorno do Humor Bipolar.

SEP - Sintomas extrapiramidais.

SNC - Sistema Nervoso Central.

SPSS - do inglês, Statistical Package for Social Sciences, Pacote Estatístico para as Ciências Sociais.

TNF- α - do inglês, Tumor Necrosis Factor- α , Fator de Necrose Tumoral α

TB - Transtorno Bipolar.

YMRS - do inglês, Young Mania Rating Scale, Escala de Avaliação de Mania de Young.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 ASPECTOS GERAIS DO TRANSTORNO BIPOLAR.....	10
1.2 FATORES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR.....	12
1.3 ALTERAÇÕES NEUROANATÔMICAS NO TRANSTORNO BIPOLAR.....	12
1.4 ALTERAÇÕES DE NEUROTRANSMISSORES.....	13
1.5 ALTERAÇÕES SISTÊMICAS NO TRANSTORNO BIPOLAR.....	13
1.6 PREJUÍZO NEUROCOGNITIVO E FUNCIONAL NO TRANSTORNO BIPOLAR.....	14
1.7 ASPECTOS DO TRATAMENTO NO TRANSTORNO BIPOLAR E CONCEITO DE REFRTARIEDADE.....	15
2 CLOZAPINA.....	17
2.1 CLOZAPINA E TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR.....	18
2.2 A SUBUTILIZAÇÃO DA CLOZAPINA NAS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS.....	20
3 JUSTIFICATIVA.....	23
4 OBJETIVOS.....	24
4.1 OBJETIVO GERAL.....	24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
5 HIPÓTESE.....	25
6 METODOLOGIA.....	26
6.1 DELINEAMENTO.....	26
6.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	26
6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	26
6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	27
6.5 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	27
6.6 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS E INTERVENÇÃO.....	27
6.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	27
6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
7 ARTIGO.....	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
ANEXO 1.....	53
ANEXO 2.....	55
ANEXO 3.....	60
ANEXO 4.....	61

1 INTRODUÇÃO

Neste espaço, serão apresentados, primeiramente, os aspectos gerais do transtorno bipolar. Em seguinte, serão descritos os fatores associados à progressão no transtorno bipolar, com enfoque sobre as alterações neuroanatômicas, de neurotransmissores e sistêmicas, igualmente no campo do transtorno bipolar. Em momento posterior, serão abordados os prejuízos neurocognitivo e funcional secundários à doença.

Serão, na sequência, discutidos os aspectos do tratamento no transtorno bipolar, com a introdução do conceito de refratariedade.

Traçados estes elementos específicos acerca do transtorno bipolar, serão abordados, em capítulo específico, os aspectos específicos em relação à Clozapina, com a análise sobre a sua eventual subutilização da Clozapina nas doenças psiquiátricas.

1.1 ASPECTOS GERAIS DO TRANSTORNO BIPOLAR

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), atualmente 60 milhões de pessoas no mundo são portadoras do transtorno bipolar (TB). A prevalência ao longo da vida pode variar de acordo com os delineamentos de estudos epidemiológicos e com a região avaliada. Dados da *World Mental Health Survey Initiative* sobre epidemiologia do transtorno bipolar em 11 países mostraram uma prevalência ao longo da vida de 0,6% para o TB tipo I; 1,04% para o TB tipo II; 1,4% para os transtornos subliminares; e 2,4% para todo o espectro bipolar [1].

O termo transtorno bipolar agrupa vários fenótipos da doença. Transversalmente, os pacientes bipolares podem apresentar episódios depressivos, maníacos, hipomaníacos ou mistos. O principal critério para o diagnóstico do transtorno bipolar é a presença de um episódio maníaco/hipomaníaco. Durante este episódio, o indivíduo sofre uma alteração de humor extrema, descrita principalmente como euforia, ou uma irritabilidade incomum e significativa. Associado ao sintoma de humor, o indivíduo experimenta uma série de outros sintomas, que podem ser: diminuição da necessidade de sono, distraibilidade, aumento de atividade dirigida a objetivos, exposições morais e a riscos, dentre de outros.

A diferenciação entre bipolar I e II, geralmente, está relacionada à gravidade da doença. Se a pessoa ainda pode funcionar relativamente bem sem a necessidade de intervenção clínica imediata ou hospitalização, o diagnóstico de bipolar tipo II é atribuído.

Por outro lado, se a deficiência grave está presente, ou se for necessária hospitalização para o tratamento, o diagnóstico é bipolar tipo I [2,3]. Além dos episódios de mania/hipomania, estes pacientes costumam experienciar episódios depressivos, em que há uma profunda perda de interesse pelas atividades do cotidiano, da motivação e diminuição da volição.

Frequentemente, o início dos sintomas ocorre entre os 13 e os 30 anos de idade; porém, o paciente costuma ter um longo período de doença até que seja realizado o diagnóstico devidamente [4]. Estima-se que 20% a 30% dos pacientes atendidos nos serviços na atenção primária com sintomas depressivos e/ou de ansiedade na realidade são portadores de TB [5]. Ademais, cerca de dois terços dos pacientes com TB possuem outros transtornos psiquiátricos comorbidos como, por exemplo, transtornos de ansiedade, uso abusivo de substâncias ou distúrbios de controle de impulsos [6].

O TB está associado ao aumento da mortalidade, da morbidade e do risco de suicídio [7]. Isso ocorre, principalmente, pelo aumento da taxa de suicídio entre estes pacientes (0,40% ao ano *versus* a média da população de 0,017% ao ano) [8], sendo que cerca de 15% dos portadores de TB irão a óbito por essa causa [7]. Além do aumento do risco de suicídio, observa-se que em pacientes com TB existe uma maior chance de comportamentos autodestrutivos, principalmente durante episódios agudos de humor, como automutilação e abuso de substâncias [9].

Além disso, nestes pacientes, a mortalidade por doenças clínicas também é elevada quando comparada à população geral. Dentre as comorbidades clínicas mais frequentes, há um aumento significativo da incidência de doenças cardiovasculares. Cerca de 35% a 40% das mortes nestes pacientes decorrem de doenças cardiovasculares, principalmente por doenças coronarianas [3].

Em geral, as características que têm sido associadas ao pior prognóstico no TB incluem: má adesão ao tratamento, abuso de substâncias, transtornos de ansiedade comorbidos, presença de episódios mistos, presença de sintomas psicóticos, número prévio de episódios de humor e variáveis demográficas, como

idade avançada, sexo masculino e baixo nível socioeconômico [12]. Segundo a Organização Mundial da Saúde, o TB está entre as doenças que causam mais anos perdidos por incapacidade na população geral [1]. Diversos estudos mostram que, mesmo em remissão, 30% a 60% dos pacientes apresentam prejuízos funcionais secundários a doença [10;11].

1.2 FATORES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR

Pacientes com TB apresentam um declínio nas habilidades cognitivas associado à gravidade e ao número de episódios de humor e, também, ao número de hospitalizações ao longo da vida. Ademais, outros fatores associados à progressão da doença são: presença de comorbidades médicas e psiquiátricas; desequilíbrio entre fatores pró e anti-inflamatórios; redução nas neurotrofinas; aumento do estresse oxidativo; remodelamento patológico das substâncias branca e cinzenta cerebral; e déficits cognitivos e funcionais associados à doença [70, 71].

Evidências que sugerem que o TB, como muitas outras doenças crônicas, apresenta um curso progressivo com comprometimento funcional e alterações neuroanatômicas [13]. O termo neuroprogressão tem sido usado com intuito de descrever o prejuízo cognitivo e funcional e as alterações do sistema nervoso central (SNC) secundários ao curso crônico do TB. Dentre as alterações do SNC, incluem-se tanto alterações anatômicas, quanto a nível celular e molecular [14].

1.3 ALTERAÇÕES NEUROANATÔMICAS NO TRANSTORNO BIPOLAR

Estudos apontam para uma correlação entre achados neuroanatômicos em exames de neuroimagem e gravidade de doença em pacientes com TB [72]. Padrões em exames de imagem evidenciam perda neuronal em tecido cortical e subcortical e em estruturas cerebrais em comparação à população geral [14]. A redução da substância branca pode representar alterações precoces na atividade neuronal, enquanto a perda de substância cinzenta está associada a estágios mais avançados da doença [15,16].

Strakowski et al. avaliou ventrículos laterais de pacientes bipolares com múltiplos episódios e os comparou aos de pacientes com um único episódio. Os

resultados mostraram aumento ventricular importante no grupo de pacientes que havia apresentado múltiplos episódios prévios [17].

Posteriormente, evidenciou-se que pacientes bipolares com múltiplos episódios tinham menor volume cerebelar do que aqueles com um único episódio [18]. Um estudo de Hibar et al. (2014) mostrou um padrão de diminuição de estruturas subcorticais como hipocampo, tálamo e amígdala em RNM de indivíduos com TB, quando comparados a um grupo de controles saudáveis [19].

Exames de neuroimagem funcional mostram que há uma diminuição na atividade o pré-frontal das estruturas temporais subcorticais e mediais na rede límbica anterior (amígdala, estriado anterior e tálamo). Essas alterações parecem estar positivamente associadas à desregulação do humor em pacientes bipolares [72;73].

1.4 ALTERAÇÕES DE NEUROTRANSMISSORES

A fisiopatologia do TB também envolve alterações em neurotransmissores. Foi observado um aumento dos níveis de glutamato em regiões do córtex pré-frontal de pacientes bipolares, o que corrobora com um aumento na neurotransmissão glutamatérgica. Além disso, episódios de mania estão associados a aumento de noradrenalina e dopamina. A redução no metabolismo de serotonina parece estar associada à impulsividade, agressão e tentativas de suicídio em paciente com TB [74].

1.5 ALTERAÇÕES SISTÊMICAS NO TRANSTORNO BIPOLAR

As neurotrofinas são proteínas presentes no SNC, que auxiliam no crescimento, sobrevivência e plasticidade das células neuronais. Dentre essas, encontra-se o *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), que é a neurotrofina com maior abundância em mamíferos. O BDNF tem um papel importante na neuroplasticidade e também no mecanismo de ação das medicações usadas para tratamento no TB [21]. Estudos têm demonstrado que, em pacientes em episódios de mania ou depressão, os níveis séricos de BDNF encontram-se diminuídos. A redução do BDNF já foi associada à prejuízo cognitivo e à progressão da doença.

Pacientes em estágios tardios apresentam um menor nível de BDNF do que aqueles em estágios mais precoces da doença [20].

Episódios de humor têm sido caracterizados como estados inflamatórios, com através da comprovação de aumento das citocinas periféricas no TB. Dados consistentes mostram que, em episódios de mania e depressão, os pacientes apresentam um aumento no nível de IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF α). No estágio inicial da doença, a IL-10, uma citocina anti-inflamatória, encontra-se elevada. As citocinas induzem a produção de proteína de fase aguda, como a Proteína C-Reativa (PCR), a qual também tem se mostrado aumentada em episódios agudos do TB [20, 25].

Muitas linhas de pesquisa sobre a fisiopatologia do Transtorno Bipolar abordam o estresse oxidativo, que é a uma anormalidade subjacente na geração de energia oxidativa. As mitocôndrias são organelas intracelulares responsáveis pela produção de adenosina trifosfato (ATP), através da fosforilação oxidativa pela cadeia de transporte de elétrons.

Alterações nesta via podem levar ao aumento de espécies reativas de oxigênio, que podem sobrecarregar os sistemas antioxidantes e causar danos às proteínas e ao DNA [22]. O envolvimento da disfunção mitocondrial, no Transtorno Bipolar, é apoiado por várias linhas de evidências, assim como a presença de estresse oxidativo [23, 24]. Uma metanálise demonstrou aumento da peroxidação lipídica, aumento do dano ao DNA/RNA e aumento dos níveis de óxido nítrico em pacientes com TB em comparação com controles saudáveis [23].

Embora alterações sistêmicas tenham possibilitado a descoberta de vários mecanismos associados ao TB, nem sempre elas parecem ter relação com o que acontece no SNC [20].

1.6 PREJUÍZO NEUROCOGNITIVO E FUNCIONAL NO TRANSTORNO BIPOLAR

O transtorno bipolar está associado a déficits neurocognitivos, mesmo durante períodos em que o paciente se encontra em eutimia. Deficiências associadas ao TB englobam controle executivo, aprendizagem verbal, memória de trabalho, velocidade de processamento e atenção sustentada [12,26]. Dados recentes mostram que 30 a

60% dos portadores do transtorno podem ter comprometimento neurocognitivo clinicamente significativo, mesmo quando em remissão da doença [12]. Deficiências cognitivas durante os períodos de remissão estão associadas a um mau funcionamento geral no TB [27, 28]. Há também fortes evidências de que sintomas depressivos residuais têm um impacto negativo no funcionamento psicossocial global destes indivíduos [29, 30].

O número de episódios (principalmente episódios maníacos) e a persistência de sintomas residuais ou subsindrômicos estão relacionados ao comprometimento neurocognitivo e funcional no TB. Outras variáveis associadas com menor força à predição de comprometimento funcional no TB são: distúrbios do sono; alteração do ritmo circadiano; desregulação emocional; e disfunção sexual [26].

1.7 ASPECTOS DO TRATAMENTO NO TRANSTORNO BIPOLAR E CONCEITO DE REFRATARIEDADE.

Em função da heterogeneidade de apresentação no TB, o seu tratamento deve ser guiado de acordo com cada fase da doença. Na fase aguda, objetivos são atingir recuperação sindrômica, otimizar o tratamento com estabilizador do humor e implementar tratamentos adjuvantes, caso necessário. Na fase de continuação, os objetivos são atingir recuperação funcional, otimizar a dose de estabilizadores de humor de acordo com a tolerabilidade e reduzir tratamentos adjuvantes [74]. A manutenção a longo prazo destes pacientes pode ser melhorada pela associação do tratamento farmacológico a tratamentos psicossociais [22].

O lítio tem evidências consistentes tanto para tratamento agudo, quanto de manutenção e prevenção de recaídas à longo prazo. O ácido valproico tem utilidade no tratamento agudo de mania e prevenção de novos episódios de humor. Antipsicóticos são eficazes principalmente no tratamento agudo da mania; sua eficácia no tratamento da depressão tem evidência mais robusta para o uso de quetiapina [78].

Características do TB associadas a uma pior resposta ao tratamento são: início precoce dos sintomas; diagnóstico tardio; presença de ciclagem rápida; progressão dos déficits cognitivos e funcionais; dificuldade de adesão ao tratamento; doença com características psicóticas proeminentes; e presença de comorbidades

[74; 79]. Sintomas residuais representam um sinal de atividade da doença, estando associados a um menor tempo livre de doença interepisódio, quadros mistos e mais recorrências [74].

O conceito de refratariedade ao tratamento ainda não é bem estabelecido no TB, como é na esquizofrenia. Uma definição plausível de refratariedade é resposta clínica insatisfatória, apesar da instituição de dois tratamentos distintos (visando à dose e ao tempo de duração adequados), dentro de uma mesma fase da doença [79].

2 CLOZAPINA

A clozapina (N-methyl piperazina-dibenzodiazepina) foi desenvolvida no final da década de 60, na Suíça, e introduzida no mercado na década de 70. Em 1975, a revista *Lancet* publicou um relato de agranulocitose associada à clozapina na Finlândia. Este relato falava de 16 pacientes que apresentaram a reação em um período de 4 meses após início da droga, sendo que 8 deles evoluíram para óbito [75]. Devido a isso, a clozapina foi retirada do mercado nos Estados Unidos, na Europa e na Austrália [76].

Apesar de seu uso ter sido inicialmente restrito, por conta de preocupações quanto à segurança, principalmente por decorrência do risco de agranulocitose, estudos continuaram sendo conduzidos, apontando para a eficácia da clozapina e os benefícios associados ao seu uso em pacientes esquizofrênicos não responsivos aos antipsicóticos utilizados na época [32]. Em função disso, a clozapina foi aprovada pelo *Food and Drug Administration (FDA)* em 1990, o que levou à sua reintrodução no mercado [38] conjuntamente à elaboração de protocolo de controle hematológico associada ao seu uso [77].

A clozapina possui um complexo perfil de ligação, que está relacionado à sua eficácia como antipsicótico. Uma das distinções da clozapina é que ocupa cerca de 40 a 60% dos receptores D2 em doses terapêuticas, sendo que antipsicóticos atípicos ocupam >80% destes receptores. O baixo perfil de ligação da clozapina aos receptores D2 e o antagonismo com o receptor (5-HT) 2A são responsáveis pela redução dos sintomas extrapiramidais (SEP) associados aos antipsicóticos atípicos. Isso gera um aumento de liberação de dopamina em regiões cerebrais como estriado e via mesocortical, o que contribui para a redução de sintomas motores associados ao seu uso. Também apresenta interação com receptores D1, D3 e D4, com o qual possui alta afinidade [31].

Uma metanálise de Leucht. (2013), com 212 estudos e 43.039 sujeitos, demonstrou a superioridade da clozapina em relação a 14 outros antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia refrataria. Inúmeros benefícios da clozapina em pacientes portadores de esquizofrenia têm sido descritos na literatura médica (80). Dentre eles, estão incluídos: melhora de funções cognitivas; melhora de qualidade de vida; melhora da adesão ao tratamento; redução de suicidalidade; redução de

agressividade; ausência de efeitos depressivos; e eficácia continuada com o tratamento de longo prazo [39]. Além disso, um recente estudo comunitário mostrou um efeito protetor da clozapina na taxa de mortalidade por todas as causas em pacientes com esquizofrenia refratária [59].

Embora a clozapina tenha uma menor propensão a produzir SEP, discinesia tardia ou hiperprolactinemia, o seu uso está associado a outros efeitos adversos, alguns potencialmente fatais. Há um aumento no risco de agranulocitose com o uso de clozapina, que pode ser minimizado com o monitoramento regular de hemogramas. No entanto, outros efeitos adversos graves também geram preocupação quanto ao seu uso, incluindo o risco de convulsão (pela redução do limiar convulsivo), alterações eletrocardiográficas, miocardite e obstrução intestinal. Em pacientes usuários de clozapina, é possível observar efeitos adversos comumente associados a outros antipsicóticos como, por exemplo, ganho de peso e alterações cardiometabólicas [38]. A monitorização e acompanhamento regular é capaz de prevenir efeitos adversos agudos e minimizar os riscos associados ao uso da medicação a longo prazo.

2.1 CLOZAPINA E TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR

Apesar de o transtorno bipolar ser classicamente considerado mais benigno que a esquizofrenia, muitos pacientes apresentam um curso crônico e deteriorante da doença, frequentemente caracterizado por refratariedade ao tratamento, prejuízo funcional e redução na qualidade de vida [41].

O uso de antipsicóticos atípicos no manejo do transtorno bipolar tem se tornado mais frequente na última década, com evidência clínica consistente para seu uso como terapia adjuvante ou monoterapia em todas as fases da doença [28]. A eficácia demonstrada pela clozapina, no tratamento da esquizofrenia refratária, levou a especulações quanto à sua utilidade no tratamento do transtorno bipolar grave. Apesar disso, as evidências acerca dessa droga, no transtorno bipolar refratário, têm sido demonstradas basicamente através de estudos naturalísticos, relatos e séries de casos e ensaios clínicos com amostras pequenas de pacientes e com diversas limitações metodológicas [50].

Dentre estes estudos, diversos concluíram que clozapina é eficaz e bem tolerada em transtornos de humor graves [43], com reduções significativas de sintomas de humor [44, 45, 46]. Há apenas três ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliam o uso da clozapina no transtorno bipolar. No primeiro ECR, realizado de Barbini et al. (1997), comparou-se a resposta ao tratamento entre dois grupos de pacientes maníacos: em uso de clorpromazina ou clozapina [47]. O grupo em uso de clozapina apresentou melhora mais rápida em escores da *Young Mania Rating Scale* (YMRS) do que o grupo da clorpromazina, apesar de ambos os tratamentos terem sido eficazes [33]. O segundo ECR de Suppes et al. (1999) comparou o uso de clozapina com o tratamento usual. Os resultados mostraram uma melhora clínica significativa no grupo de pacientes em uso de clozapina quando comparado ao grupo do tratamento usual. Estes resultados reforçam a hipótese de que a clozapina possui importantes propriedades estabilizadoras de humor [48]. O mais recente de Tang (2011) foi realizado em uma amostra de mulheres chinesas, comparando o tratamento com lítio associado à quetiapina ou clozapina. Não foram demonstradas diferenças significativas entre os grupos [63].

Em 2006, um estudo naturalístico retrospectivo de Chang et al. demonstrou que o uso da clozapina é eficaz em diminuir o número de dias de hospitalizações por ano, demonstrando uma redução de internações em 90,2% dos pacientes após o uso de clozapina. Além disso, o número total e a duração das internações por ano diminuíram, e o tamanho do efeito da potencialização do tratamento com clozapina foi significativo. Foram encontradas reduções significativas no número e duração das internações associadas, tanto aos episódios maníacos, quanto episódios depressivos, e também episódios hipomaníacos [50].

Após isso, outros estudos avaliaram o uso de clozapina associado à redução de hospitalizações em paciente com transtorno bipolar. Um estudo de Nielsen et al. (2012) avaliou a efetividade do uso de clozapina em pacientes com TB na Dinamarca. Dos 21473 pacientes que tinham diagnóstico de TB no período do estudo, apenas 326 eram tratados com clozapina. Nestes sujeitos, como resultado, foi possível observar: diminuição do número de internações e da duração das mesmas; diminuição da prescrição de outros psicofármacos concomitantes e também diminuição da busca por atendimento devido à overdose e à automutilação [56]. Outro estudo de Wu et al. também avaliou mudanças nos desfechos de doença

em pacientes com diagnóstico de TB tratados com clozapina. Foram incluídos 920 sujeitos, e o estudo mostrou uma redução nas visitas a serviços de emergência, no total de hospitalizações e na duração das mesmas [42].

Uma revisão sistemática de Li et al. (2014) avaliou a eficácia e segurança da prescrição de clozapina em pacientes com TB. O uso da clozapina foi associado a uma melhora nos sintomas de mania, depressão, ciclagem rápida e psicóticos; foi observada redução no número total de hospitalizações e na duração delas; diminuição na combinação de medicações psicotrópicas; diminuição na ideação suicida e em comportamentos agressivos; e melhora do funcionamento social [60].

Atualmente alguns *guidelines* recomendam o uso de clozapina em pacientes com TB em episódios de mania refratária aos tratamentos de primeira linha ou mania severa [64] e para estados mistos [66], em pacientes refratários ao tratamento [65], como terceira linha para mania aguda ou mania refratária ao tratamento convencional e como adjuvante no tratamento de manutenção [22]. A indicação do uso de clozapina ainda é inexistente em outros *guidelines* devido à escassez de evidências que suportem seu uso no TB.

2.2 A SUBUTILIZAÇÃO DA CLOZAPINA NAS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

Um estudo de Nielsen (2010) entrevistou psiquiatras na Dinamarca acerca da experiência clínica com uso de clozapina. Dentre os achados, estão que 64% dos psiquiatras relataram preferir combinar dois antipsicóticos ao invés de usar clozapina. Sessenta e seis por cento (66%) acreditavam que os pacientes tratados com clozapina ficavam menos satisfeitos com o tratamento, quando comparados com aqueles tratados com outros antipsicóticos atípicos; além disso, 7% dos entrevistados nunca havia prescrito a medicação. Dentre as maiores preocupações em relação a prescrição da medicação, foram descritas a necessidade de rotina de exames de sangue e o ganho de peso dos pacientes com a medicação. Os psiquiatras também foram questionados sobre em quais situações usariam a clozapina: (99%) usariam para esquizofrenia resistente ao tratamento; 19% para transtorno esquizoafetivo; e apenas 17% para transtorno bipolar. O resultado deste estudo demonstrou que clozapina é subutilizada e que muitos psiquiatras tendem a

evitar o seu uso e, em contrapartida, lançam mão de tratamentos não baseados em evidências em pacientes com transtornos psiquiátricos refratários ao tratamento [51].

Outro recente estudo publicado acerca da utilização de clozapina no meio médico foi de Singh et al. Foi realizada uma pesquisa online com 166 residentes de psiquiatria dos Estados Unidos. O estudo mostrou que 41% dos entrevistados não se sentiam confortáveis com a prescrição de clozapina. Os principais motivos eram pelo perfil de efeitos colaterais da droga, bem como a falta de experiência e treinamento para seu uso adequado [52].

A clozapina foi o primeiro antipsicótico atípico desenvolvido, além de ser o único medicamento que se mostra superior a outros antipsicóticos no tratamento de esquizofrenia refratária, sendo um dos menos utilizados na prática clínica [53, 54]. Um dos principais motivos para isso está relacionado ao seu perfil de efeitos adversos. Estes efeitos podem cursar com risco de vida, trazer dificuldades para iniciar a medicação com segurança em decorrência de necessidade de monitoramento regular através de hemogramas, o que é dificultado muitas vezes pela desorganização dos pacientes que tem indicação de início da medicação [32]. Apesar de muitas vezes a clozapina não ser prescrita pelo desconforto que os clínicos acreditam que a medicação pode causar aos pacientes, devido à necessidade de monitorização sanguínea frequente e aos efeitos adversos causados pela droga [57], uma pesquisa realizada no Reino Unido mostrou o oposto. Foram entrevistados 570 pacientes em uso de clozapina. Destes, 86,1% afirmaram que tiveram melhora do quadro com uso de clozapina, e 88,6% dos usuários preferiam seguir em uso de clozapina do que trocar de medicação. A maioria dos pacientes relatou que as vantagens do uso da medicação se sobrepõem às desvantagens [58].

Muitas vezes os psiquiatras optam por uso de altas doses de outros antipsicóticos ou uso concomitante dos mesmos e não cogitam o uso de clozapina. Essa prática aumenta consideravelmente a probabilidade de eventos adversos associados aos psicofármacos, e ainda pode levar a uma melhora clínica apenas parcial dos sintomas [32, 55]. Sabe-se que cerca de 40% dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e distúrbios relacionados poderiam se beneficiar do tratamento com clozapina [40, 55]. Entretanto, em 2008, nos EUA, apenas cerca de 4,4% dos pacientes com estes diagnósticos estavam em uso de clozapina [40]. Além

disso, há um atraso médio de cerca de 48 meses no início da clozapina, mesmo quando seu uso é indicado [33].

3 JUSTIFICATIVA

A investigação do uso da clozapina no TB é relevante, frente ao curso deteriorante e ao prejuízo funcional e social associados à doença, principalmente quando os pacientes são refratários aos tratamentos convencionais.

A terapia com clozapina é bem estabelecida na esquizofrenia, aprimorando desfechos de funcionalidade e cognição, além de reduzir mortalidade por todas as causas. Entretanto, a literatura médica carece de estudos quanto à utilização da clozapina no TB.

Este trabalho tem como objetivo investigar alterações nas taxas de hospitalização e em outras variáveis clínicas associadas ao uso de clozapina em pacientes portadores de TB em acompanhamento no Programa de Transtorno Bipolar (PROTAHBI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A vivência clínica sugere que a clozapina possui um efeito único no TB, muitas vezes resgatando a funcionalidade de pessoas com trajetórias graves de doença. O programa PROTAHBI-HCPA tem ampla experiência em pacientes com TB refratários ao tratamento convencional e que atualmente estão em uso de clozapina. Desta forma, há a possibilidade de estudar sistematicamente os dados clínicos nestes pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a eficácia da clozapina na redução das taxas de hospitalização de pacientes portadores de TB.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar o número total de hospitalizações psiquiátricas – por descompensação do THB - antes e após à introdução da clozapina na terapêutica psicofarmacológica dos pacientes analisados;
- b) comparar o número total de hospitalizações psiquiátricas devido a episódio de mania antes e após à introdução da clozapina na terapêutica psicofarmacológica dos pacientes analisados;
- c) comparar o número total de hospitalizações psiquiátricas devido a episódio depressivo antes e após à introdução da clozapina na terapêutica psicofarmacológica dos pacientes analisados;
- d) avaliar dosagem de clozapina em uso por estes pacientes e correlacionar com número de internações;
- e) comparar o número de tentativas de suicídio antes e após à introdução da clozapina na terapêutica psicofarmacológica dos pacientes analisados;
- f) avaliar necessidade de intervenções como eletroconvulsoterapia (ECT) antes e posteriormente ao uso de clozapina;
- g) avaliar o perfil dos pacientes que estão em uso de clozapina.

5 HIPÓTESE

Através da observação clínica de pacientes em acompanhamento ambulatorial no HCPA, elaborou-se a hipótese de que o uso de clozapina no TB diminui significativamente a necessidade de reinternações por descompensação da doença.

6 METODOLOGIA

Neste espaço, serão apresentados os aspectos relativamente à metodologia empregada para a consecução deste estudo. Serão, portanto, discriminados, nesta ordem, o delineamento, a população da amostra, os critérios de inclusão e de exclusão, os instrumentos de coleta de dados, os procedimentos para coleta de dados e intervenção, os aspectos éticos e a análise estatística.

6.1 DELINEAMENTO

Estudo retrospectivo com design *mirror-image*. Neste tipo de análise, os dados de uma variável específica são coletados durante um período de tempo específico antes e depois de um evento e, em seguida, este resultado é comparado [61;62] em cada sujeito do estudo. O período *pre-mirror* foi definido como tempo desde o diagnóstico até a primeira prescrição da clozapina, e o período *post-mirror* foi definido como o tempo imediatamente após o início da clozapina até a avaliação.

6.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Os dados serão obtidos através de revisão de prontuário e entrevista com os pacientes. Todos os prontuários revisados serão de pacientes que recebem acompanhamento no ambulatório do PROTAHBI, no HCPA. Somente serão consultados os prontuários cujos pacientes emitirem assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo comitê de ética do hospital (Anexo1).

6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de TB que estejam em acompanhamento no PROTHABI HCPA e estejam em uso de clozapina por pelo menos 6 meses.

6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do estudo pacientes que apresentarem algum tipo de incapacidade para fornecer consentimento como, por exemplo, prejuízo do juízo crítico. Essa incapacidade será avaliada através da observação clínica destes pacientes durante suas consultas médicas no ambulatório. Pacientes com diagnóstico de déficit cognitivo e/ou diagnóstico de doenças neurodegenerativas serão excluídos do estudo.

6.5 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados provém das informações contidas em prontuário. O protocolo para essa pesquisa foi montado com base em um protocolo já utilizado pelo grupo de pesquisa em transtorno bipolar (Anexo 2). Já existem diversas publicações científicas nas quais foi utilizado o protocolo original. Serão avaliados os seguintes dados: características demográficas; idade de início da doença; tratamentos psiquiátricos prévios; história de sintomas psicóticos; história de tentativas de suicídio; tolerabilidade à clozapina e efeitos adversos associados à droga; e episódios e humor associados à necessidade de internação.

6.6 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS E INTERVENÇÃO

A análise dos prontuários e o convite de participação aos pacientes serão realizados por integrantes da equipe do Laboratório de Psiquiatria Molecular do HCPA. Os objetivos da pesquisa serão explicados a cada paciente; os prontuários somente serão analisados após a elegibilidade e a assinatura do consentimento do paciente.

6.7 ASPECTOS ÉTICOS

Conforme a resolução CNS N.º 466/2012, este estudo será avaliado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde do HCPA. Os pesquisadores se responsabilizam pelo compromisso da utilização dos dados e preservação do

material com informações sobre os participantes. A participação ou não no estudo não afetará o acompanhamento clínico do paciente. O paciente poderá retirar o consentimento para participar do estudo a qualquer momento durante o seguimento.

6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (Versão 19) foi utilizado para realizar a análise estatística. Foi realizada análise descritiva utilizando o teste qui-quadrado para variáveis categóricas, e o *Wilcoxon signed rank test* para variáveis contínuas não paramétricas.

Considerando que a duração do período de observação pré e pós-início da clozapina variou bastante entre os pacientes, também foi realizada uma correção para comparação das principais variáveis em função do tempo.

7 ARTIGO

Clozapine add-on treatment reduces hospitalizations and suicide attempts in bipolar disorder: A mirror-image study

Taís Boeira Biazus¹, Francisco Diego Rabelo da Ponte¹, Mathias Hasse-Souza¹,
Maurício Kunz¹.

1. Molecular Psychiatry Laboratory, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

ABSTRACT

Background

The role of clozapine in schizophrenia is well established, however, studies that evaluate clozapine treatment in bipolar disorder (BD) remain limited. Only a small amount of clinical evidence demonstrates an interesting potential for the use of clozapine in BD. We aimed to investigate changes in hospitalization rates and suicide attempts in a sample of patients with BD after clozapine initiation.

Methods

We evaluated 29 patients with BD undergoing clozapine treatment through a mirror-image study design. Sociodemographic aspects, the total number of hospitalizations, hospitalizations due to manic or depressive episodes, and electroconvulsive therapy were included in outcome measurements.

Results

After clozapine initiation, the total number of hospitalizations was reduced (Wilcoxon $z=-3,29$, $p<0.001$) along with the number of hospitalizations due to manic and depressive episodes (Wilcoxon $z=-3,7$, $p<0.001$; Wilcoxon $Z=-4,04$, $p<0.001$ for hospitalizations due to depressive or manic episodes respectively). Furthermore, we

observed a significant reduction in suicide attempts and in the need for electroconvulsive therapy in the patients' sample (Wilcoxon $z=-4,96$, $p<0.001$ and Wilcoxon $z=-4,56$, $p<0.001$ for suicide attempt and electroconvulsive therapy in sequence).

Limitations

The retrospective nature of this study and its small sample size.

Conclusions

Our results support the efficacy of clozapine in the treatment of BD, especially in severely ill patients, significantly improving clinically relevant outcomes in this population.

1 INTRODUCTION

The efficacy of clozapine for treating schizophrenia has been well established (Meltzer, 1997, McEvoy et al., 2006, Tiihonen et al., 2017). Up to 70% of subjects with refractory schizophrenia demonstrate improvements in their symptoms with clozapine administration (Kane et al., 1988, Miyamoto et al., 2104). Clozapine is associated with a reduction in positive and negative symptoms (Breier et al., 1994, Siskind D et al., 2016, Siskink D et al., 2017), fewer extrapyramidal effects (Leucht et al., 2013), and improvements in patients' quality of life (Lewis et al., 2006, Lewis et al., 2006). Nowadays, several meta-analyses of antipsychotic medications have consistently demonstrated that clozapine is superior to other antipsychotics in the treatment of schizophrenia (Moncrief 2003, Leucht 2013, Siskind D et al., 2016, Okhuijsen-Pfeifer et al., 2018). In addition, clozapine is the only medication approved by the Food and Drug Administration (FDA) that can reduce recurrent suicidal behaviors in schizophrenic and schizoaffective patients (Meltzer, 2003)

In regard to bipolar disorder (BD), some studies have demonstrated that clozapine is therapeutically efficient in chronic, treatment-resistant, and rapid-cycling BD, mainly through case reports, case series, and small-scale uncontrolled clinical

studies (Banov et al., 1994, Zarate et al., 1995, Calabrese et al., 1996, Chanpattana, 2000, Ciapparelli et al., 2000, Green et al., 2000, Masi et al., 2002, Viaparelli et al., 2003, Suppes et al., 2004, Fehr et al., 2005, Chen et al., 2005, Chang et al., 2006, Nielsen et al., 2012, Wu et al., 2015,). The results have shown that clozapine reduces recurrences of symptoms in severe psychotic BD at a relatively low dosage compared to dosages used in the treatment of schizophrenia (Fehr et al., 2005). Additionally, clozapine add-on decreases the number of hospitalizations (Chang et al., 2006, Wu et al., 2014) and the length of hospitalizations (Chang et al., 2006, Nielsen et al., 2012, Wu et al., 2015). Furthermore, it has been suggested that refractory patients with BD take a shorter time to achieve a response and achieve higher psychosocial and occupational functioning levels when compared to schizophrenic patients being administered clozapine (Ciapparelli et al., 2003).

A systematic review of clozapine for BD treatment found that the drug is effective in improving the number and duration of hospitalizations, the number of psychotropic co-medications, and the number of hospital visits for somatic reasons due to intentional self-harm/overdose (Li et al., 2014). Despite these results, clozapine is still considered a third-level drug for BD treatment, as set out by the latest version of the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines due to the lack of evidence to support its use (Yatham et al., 2018). According to British guidelines, clozapine is worth consideration as a treatment option in cases of resistant BD, including rapid cycling (Godwin et al., 2016).

The initial evidence exhibits great support in favor of clozapine use in BD patients, but clozapine is not recommended as a first-line treatment (Yildiz et al., 2011, Fountoulakis et al., 2012). This is mainly because clozapine's effects in BD patients have not been sufficiently demonstrated in placebo-controlled trials or meta-analytical studies due to a lack of empirical data (Yildiz et al., 2011). Our aim is to assess clozapine add-on in reducing the hospitalization rates of BD patients, hospitalization by mania or depressive episodes, and suicide attempt rates.

2 METHODS

2.1 STUDY DESIGN

This is a retrospective mirror-image study; specific outcomes over a particular period of time both before and after the event were compared in this study (Faries et al., 2009, Kirwan et al., 2019). The post-mirror-image period is defined as the initiation of the first clozapine prescription. The main outcomes were the total number of hospitalizations, hospitalizations due to depression or mania, electroconvulsive therapy (ECT) treatments required, and suicide attempts.

2.2 PARTICIPANTS

Our protocol was approved by the ethics committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brazil. All subjects provided their written informed consent.

The researchers evaluated 29 outpatients diagnosed with BD from the HCPA Bipolar Disorders Program. All subjects were interviewed and had their medical records reviewed by a trained psychiatrist. The diagnosis of BD was confirmed according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (American Psychiatric Association, 2013), and the psychiatric status of each patient was assessed using the Clinical Global Impression (Lima et al., 2007). Aside from BD diagnosis, the inclusion criteria were (1) current and regular use of clozapine in the past six months, and (2) older than 18 years of age. The exclusion criteria were (1) incorrect use of this medication or interruption by any side effects, (2) incapacity to provide consent in study participation, (3) neurologic disease or organic brain disease, and (4) intellectual disability diagnosis. Records of all patients registered in the BD outpatient service were screened for inclusion.

2.3 MEASURES

2.3.1 Sociodemographic and clinical features

We obtained the subjects' clinical and sociodemographic data through a structured interview administered by a trained psychiatrist. All the medical records of all patients were simultaneously reviewed.

3 STATISTICAL ANALYSES

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 19 was used to perform statistical analyses. Descriptive analyses using chi-squared tests for categorical variables and Wilcoxon matched-pair signed-rank tests for nonparametric continuous variables were conducted without adjustment for the time-variant confounders; these tests were used to examine the alterations in outcomes from the groups before and after the clozapine mirror period.

Because the length of the observation periods pre- and post-initiation of clozapine varied greatly among patients, we also compared the main variables corrected for years of observation.

4 RESULTS

Sociodemographic information and subjects' characteristics are described in Table 1. A total of 29 patients were eligible to participate in the study. Most of the sample consisted of women (58.6%), were single (34.5%), and had an average of 9.8 years of education. The mean age among the participants was 51.9 years. The first illness symptoms were experienced at an average of 22.7 years with the first psychiatric hospitalization at the same time, although BD diagnosis was only around 30.6 years of age. Of the sample, 62% presented psychotic symptoms as the first episode, and 27.6% had a substance induced during the first episode.

The average age was 46 years for the first clozapine prescription. The mean dose for clozapine was 271.5 ± 119.2 mg/day. Previous antipsychotics before clozapine initiation was a mean of 1.9. After clozapine initiation, the mean number of concomitant antipsychotics decreased to 1.2. During the evaluation, 96.5% of the sample were euthymic, and 3.5% had some depressive symptoms described by the assistant psychiatrist.

Previous hospitalizations before clozapine initiation were mostly in accordance to manic episodes (73.3%). Only a few were due to depression (22.4%). Among the other reasons, 2.2% were due to mixed episodes and 1.8% were due to substance abuse. As demonstrated in Table 2, the results show that during clozapine treatments, the number of hospitalizations by all causes decreased after clozapine add-on. In the post mirror period, hospitalizations as a result of manic episodes and depression also decreased when compared to the pre-mirror period ($p < 0.001$).

Other investigated variables in the sample were suicide attempts and electroconvulsive therapy (ECT) treatments. There was a decline in suicide attempts ($p < 0.001$) after the clozapine add-on. ECT treatments before clozapine initiation were more necessary than after clozapine add-on in the subjects evaluated ($p < 0.001$).

The prior adverse effects described in the sample were somnolence (31%), dizziness (17.2%), and sialorrhea (17.2%). Of the study participants, 34% did not register adverse effects as a result of clozapine intake. No severe adverse effects related to clozapine use were demonstrated in the sample.

5 DISCUSSION

In this mirror-image study, we analyzed the hospitalization rates of 29 BD patients pre- and post-clozapine use. We found a significant difference in global hospitalization rates after clozapine initiation. It is well known that clozapine use in the treatment of BD is not well established. The main reason for this is a lack of relevant research in this field. Despite the small number of studies on clozapine for BD treatment, previous study results demonstrate the great potential of this medication.

Our findings show differences and improvements in patient outcomes after the introduction of clozapine in BD patients. The results demonstrate that when clozapine is correctly indicated and regularly used, there is a significant reduction in the total number of hospitalizations and in hospitalizations as a result of depression or manic episodes. Case control studies and systematic reviews prove that an increased number of psychiatric hospitalizations can result in the important functional impairment of BD patients, even when these patients are evaluated in the euthymic phase (Martínez-Arán et al., 2004, Bearden et al., 2006, Eric et al., 2013, Cardoso et

al., 2015). As such, it is important to note that reductions in hospitalization rates could have an impact on the functional impairment of these patients.

Another important observation was time from diagnosis to clozapine initiation. Patients first received clozapine prescriptions at a mean of 15.4 years after their BD diagnosis and 23.3 years after the initiation of psychiatric symptoms. One aspect that probably increased the severity of the illness resulting in the important functional impairment of these patients was the high number of previous hospitalizations and poor illness control. A cross-sectional study reported that patients with multiple mood episodes and depressive residual symptoms had poor outcomes when taking clozapine (Reinares et al., 2013). Another study reported an association between the number of previous manic episodes with progressive cognitive decline (Martínez-Arán et al., 2004). It is worth wondering whether these patients' symptoms might have been improved if they had received the clozapine prescription earlier; the control of illness symptoms could have been better, and thus, they could have suffered smaller cognitive impairment.

To the best of our knowledge, there are only a few case reports that describe treating suicidal ideation with clozapine for BD (Vangala et al., 1999, Wilkowska, 2019). This is the first study to evaluate suicide attempts of BD patients after clozapine treatment. In this sample, we observed an important decrease in suicide attempts after clozapine add-on. Approximately 15–20% of casualties among BD patients are the result of suicides (Baldessarini, 2006). This number is approximately 20–30 times higher than in the general population (Miller & Black, 2020). Mechanisms involved in decreasing suicide behavior as a result of clozapine are still being studied. The reported reductions in the risk of suicide as a result of clozapine treatment could be related to the frequent medical visits required for blood monitoring in combination with the specific effects of clozapine, including improvements in symptomatology control, less extrapyramidal effects reported, better compliance with treatment, and direct anti-depressant action (Velligan et al., 2013, Meltzer et al., 2000).

It is important to note that after clozapine intake, the sample subjects were submitted less to ECT. ECT in most cases is indicated in psychotic mania, or severely depressive episodes when patients are nonresponsive to pharmacological treatment (Perugi et al., 2017). Although ECT is a well-established treatment with great cost-effectiveness, only few services have this procedure available.

We observed that the mean antipsychotic dose used in this sample was lower than that used for schizophrenic patients. For the majority of schizophrenic patients, antipsychotic efficacy is noted between 200 to 450 mg/day (Subramanian et al., 2017). Lower doses are likely to cause less adverse effects and consequently increase patient's compliance to treatment. It seems that clozapine increases the disease's insight (Velligan et al., 2013), and through this, it is possible to see a better adherence to the treatment in comparison to other antipsychotics (Pallanti et al., 1999).

Through these findings, it can be concluded that clozapine prescriptions may be associated with improvements in BD symptoms due to a reduction in hospitalizations, an increase in anti-suicidal effects, a reduction in concomitant psychiatric medications, and an improvement in compliance with treatments for severely ill patients. The paucity of data in regard to Clozapine use for BD patients has led to under prescription even when patients with severe symptoms could benefit from this medication. To provide more consistent evidence concerning this research topic, further studies are needed mainly in the form of randomized controlled trials to clarify the clozapine indication in BD patients' profile and disease disclosure in the long term.

This study has some limitations. The retrospective design can cause memory bias and limit the conclusions we are able to draw. Although the results are statistically significant, the sample consists of a small number of severely ill patients. Due to this aspect, some care is required when generalizing the findings to the entirety of the BD patient population. Another limitation is that the patients that need clozapine add-on often suffer from severe symptoms when compared to those requiring traditional treatments. One aspect that can lead to a severe illness is a poor control of episodes and the duration in which patients have suffered the illness. As such, patients spend many years with the illness before clozapine initiation. This factor causes an important difference in determining the durations of pre- and post-

clozapine treatment. To reduce this disparity, we uniformized the time dividing the outcomes before clozapine use by years of illness and the outcomes after clozapine use by years of illness so these variables could be properly compared.

FUNDING

This research did not receive grants or funding from any public, commercial, or not-for-profit institutions.

Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of BD Patients Treated with Clozapine

Characteristic	Clozapine Group (n=29)
Age (years)	51.9± 14.7
Female Gender (%)	17 (58.6%)
<i>Marital status (%)</i>	
<i>Single</i>	10 (34.5%)
<i>Married</i>	9 (31.0%)
<i>Divorced</i>	8 (27.6%)
Education, y	
Mean± SD	9.8± 3.3
<i>Occupation (%)</i>	
<i>Employed</i>	5 (17.2%)
<i>Retired because BD</i>	12 (41.4%)
Age (years),	
<i>At-first symptoms</i>	22.7 ± 10.9
<i>At-first diagnosis</i>	30.6 ± 15
<i>At-first hospitalization</i>	27.9 ±10.4
<i>At clozapine initiation</i>	46± 16.2
CGI score*	4.1 ± 1.1
Clozapine dosage (mg/d)	271.5± 119.2

*CGI: Clinical global impression score

Table 2. Clinical Differences between Before and After Clozapine Add-On Among Individuals with BD

	Before clozapine add-on	After clozapine add-on	Statistics
Number of hospitalizations (total)	8.7± 9.5	0.7± 1.34	W=-3.29, p<0.001
Number of episodes resulting in hospitalizations by type of episode			
<i>Depression episodes</i>	1.7± 2.31	0.2±.8	-3.7, p<0.001
<i>Manic episodes</i>	5.7± 9.31	0.4± 1.08	-4.04, p<0.001
Suicide attempts	1.0± 1.75	0.03± 0.18	-4.96, p<0.001
ECT treatments	0.4± 0.5	0.1± 0.3	-4.56 p<0.001

W: Mann-Whitney tests. Data shown as mean (standard deviation).

REFERENCES

- Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L, 2006. Suicide in bipolar disorder: Risks and management. *CNS Spectr* 11,465-71
- Banov MD, Zarate CA Jr, Tohen M et al., 1994. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. *J Clin Psychiatry* 55, 295–300.
- Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, et al., 2006. Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Res.* 142(2-3), 139–150.
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al., 1994. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151, 20-26.
- Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ et al., 1996. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 153, 759–764.
- Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, et al., 2015. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep.* 17(9):75.
- Chang JS, Ha KS, Young Lee K, et al., 2006. The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 67, 461–467.
- Chanpattana W 2000. Combined ECT and clozapine in treatment-resistant mania. *J ECT* 16, 204–207.
- Chen CK, Shiah IS, Yeh CB, et al., 2005. Combination treatment of clozapine and topiramate in resistant rapid-cycling bipolar disorder. *Clin Neuropharmacol* 28, 136–138.
- Ciapparelli A, Dell’Osso L, Bandettini di Poggio A et al., 2003. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 64, 451–458.
- Ciapparelli A, Dell’Osso L, Pini S, et al., 2000. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 61: 329–334.
- Costa L da S, Alencar ÁP, Nascimento Neto PJ, et al., 2015. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 170:237–254.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, et al., 2019. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 29:e63, 1–9.

Eric YW, Halari R, Cheng KM et al., 2013. Cognitive performance is impaired in euthymic Chinese patients with Bipolar 1 Disorder. *J Affect Disord.* 151(1), 156–163.

Faries DE, Nyhuis AW, Ascher-Svanum H, 2009. Methodological issues in assessing changes in costs pre- and post-medication switch: a schizophrenia study example. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 7, 11.

Fehr BS, Ozcan ME, Suppes T., 2005. Low doses of clozapine may stabilize treatment-resistant bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255, 10–14.

Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, et al, 2012. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262(Suppl.1), 1–48.

Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al., 2016. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 30, 495-553

Green AI, Tohen M, Patel JK et al., 2000. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 57, 982–986.

Kane J, Honigfeld G, Singer J et al., 1988. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45(9), 789-796

Kirwan P, O'Connor L, Sharma K, et al., 2019. The impact of switching to clozapine on psychiatric hospital admissions: a mirror-image study. *Ir J Psychol Med.* 36(4):259–263.

Leucht S., Cipriani A., Spineli L., et al., 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 382(9896), 951–962.

Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, et al., 2006. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull.* 32, 715-723.

Lewis SW, Davies L, Jones PB, et al, 2006. Randomized controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess.* 10(17), 1-94.

Li, X.-B., Tang, Y.-L., Wang, et al., 2014. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders* 17(3), 235–247.

Lima MS, Soares BG, Paoliello G, et al., 2007. The Portuguese version of the Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale: validation study. *Rev Bras Psiquiatr.* 29(3), 246-249.

Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, et al., 2004. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 161(2), 262–270.

Masi G, Mucci M, Millepiedi S., 2002. Clozapine in adolescent in patients with acute mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12, 93–99.

McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al., 2006. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiat.* 163,600-610.

Meltzer HY, 1997. Treatment-resistant schizophrenia—the role of clozapine. *Curr Med Res Opin.* 14,1–20

Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al., 2003. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 60(1), 82-91.

Meltzer HY, Anand R, Alphas L, 2000. Reducing Suicide Risk in Schizophrenia. *CNS Drugs*, 14(5), 355–365

Miller J.N., Black D.W, 2020. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep* 22, 6.

Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW, 2014. New therapeutic approaches for treatment-resistant schizophrenia: a look to the future. *J Psychiatr Res* 58, 1-6.

Moncrieff J, 2003. Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. *Br J Psychiatry* 183: 161–6.

Nielsen, J., Kane, J. M., & Correll, C. U., 2012. Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disorders*, 14(8), 863–869.

Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EAH, Hasan A, et al., 2018. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 138(4):281–288.

Pallanti S., Quercioli L., Pazzagli A., 1999. Effects of clozapine on awareness of illness and cognition in schizophrenia. *Psychiatry Research* 86(3), 239–249.

Perugi G, Medda P, Toni C, et al, 2017. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol.* 15(3), 359–371.

Reinares M, Papachristou E, Harvey P, et al., 2013. Towards a clinical staging for bipolar disorder: Defining patient subtypes based on functional outcome. *Journal of Affective Disorders*, 144(1-2), 65–71

Siskind D., McCartney L., Goldschlager R., et al., 2016. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* 209(5), 385–392.

Siskind, D., Siskind, V., & Kisely, S., 2017. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian Journal of Psychiatry* 62(11), 772–777.

Subramanian S, Völm BA, Huband N, 2017. Clozapine dose for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD009555.

Suppes T, Ozcan ME, Carmody T., 2004. Response to clozapine of rapid cycling versus non-cycling patients with a history of mania. *Bipolar Disord* 6, 329–332.

Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al., 2017. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74(7), 686-693.

Vangala, V.R., Sherwood Brown, E. and Suppes, T. (1999), Clozapine associated with decreased suicidality in bipolar disorder: a case report. *Bipolar Disorders*, 1: 123-124.

Velligan D. I., Carroll C. A., Lage M. J., 2013. Medication adherence for clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Value in Health* 16(3), A14.

Wilkowska A, Wiglusz MS, Cubała WJ, 2019. Clozapine in Treatment-Resistant Bipolar Disorder With Suicidality. Three Case Reports. *Frontiers in psychiatry*, 10, 520.

Wu, C-S, Wang, S-C, Liu, S-K, 2015. 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* 17, 415– 423.

Yatham L. N., Kennedy S. H., Parikh S. V., et al., 2018. 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 Disorders* 20(2), 97–170.

Yildiz A, Vieta E, Leucht S, et al., 2011. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 36, 375–389.

Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD, et al., 1995. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 56, 108–112.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A clozapina está associada à melhora no desfecho cognitivo e funcional em pacientes portadores de esquizofrenia. Apesar disto, tais evidências ainda são incipientes no TB. Atualmente, os estudos que suportam o uso dessa medicação no TB são estudos são naturalísticos, relatos de casos e apenas poucos ECRs com pequeno tamanho amostral.

A clozapina ainda é uma medicação subutilizada nas doenças psiquiátricas, principalmente no TB. Devido aos poucos estudos disponíveis, as evidências são menos consistentes, quando comparadas às de outros antipsicóticos atípicos, o que faz com que os profissionais acabem optando por medicações que possuam evidências mais robustas. Outro aspecto que torna o uso de clozapina restrito é o fato de ter efeitos adversos que podem ser desconfortáveis aos pacientes (por exemplo, sonolência e ganho de peso), e outros potencialmente letais (como agranulocitose e miocardite). Estes efeitos muitas vezes são superestimados pelos psiquiatras, por falta de conhecimento acerca da medicação e também pela experiência clínica limitada com seu uso.

O PROTAHBI-HCPA acompanha pacientes com diagnóstico de TB em uso regular de clozapina. O acompanhamento longitudinal e a longo prazo destes pacientes permitiu com que se tornasse possível realizar uma análise mais detalhada de aspectos associados ao uso de clozapina no TB.

Como resultado das análises, foi possível observar um decréscimo no número total de internações, número de internações por episódio maníaco e por depressivo no transtorno bipolar. Além disso, um dos aspectos mais importantes deste estudo é a observação da redução de tentativas de suicídio nestes pacientes, após a instituição da terapia com clozapina. Na literatura atual, não existe nenhum estudo que avalie diretamente essa variável, apenas casos clínicos, estudos naturalísticos, e pequenos ECRs que avaliaram suicidalidade.

Outra variável de grande impacto foi a percepção da diminuição de intervenções por ECT nos pacientes após uso da clozapina. Este achado tem um peso importante, visto que o ECT é um tratamento invasivo e, apesar de sua eficácia, gera efeitos adversos e gastos consideráveis com saúde. Ademais, no

Brasil, poucos serviços disponibilizam deste procedimento para tratamentos psiquiátricos.

Apesar dos resultados iniciais satisfatórios, limitações associadas ao estudo devem ser levadas em consideração, como o pequeno tamanho amostral e seu aspecto retrospectivo. Para a replicação destes dados com maior força de evidência, é necessária realização de ensaios clínicos randomizados que confirmem essas hipóteses. Mesmo com essas restrições, o presente estudo pode corroborar evidências já existentes acerca do uso de clozapina no TB. O estudo também pode ter utilidade no auxílio de tomada de decisão acerca do uso de clozapina em pacientes refratários a outros tratamentos, visto que não há evidência consistente para seu uso na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. ***The Global Burden of Disease***: 2004 Update. Geneva: WHO press, 2008.
2. American Psychiatry Association. ***Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5***. 5th.ed. Washing- ton: American Psychiatric Association, 2013.
3. Andlin-Sobocki P, Wittchen HU. ***Cost of affective disorders in Europe***. Eur J Neurol. 2005;12 Suppl 1:34–8.
4. Miller, T. H. (2016). ***Bipolar Disorder. Primary Care: Clinics in Office Practice***, 43(2), 269–284.doi:10.1016/j.pop.2016.02.003
5. Manning JS. ***Tools to improve differential diagnosis of bipolar disorder in primary care***. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2010;12(Suppl 1):17–22.
6. Kendall, T., Morriss, R., Mayo-Wilson, E., & Marcus, E. (2014). ***Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance***. BMJ, 349(sep25 5)
7. Miller C, Bauer MS. ***Excess mortality in bipolar disorders***. Curr Psychiatry Rep. 2014 Nov;16(11) 499. doi:10.1007/s11920-014-0499-z. PMID: 25194314.
8. Baldessarini RJ, Tondo L. ***Suicide Risk and Treatments for Patients With Bipolar Disorder***. JAMA.2003;290(11):1517–1519. doi:10.1001/jama.290.11.1517
9. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. ***Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder***. Arch. Gen. Psychiatry. 2011;68:1058–64.
10. Gualtieri CT and Morgan DW (2008) ***The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials***. The Journal of Clinical Psychiatry 69, 1122–1130.
11. Reichenberg A et al. (2009) ***Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders***. Schizophrenia Bulletin 35, 1022–1029.
12. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. ***A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder***. Acta Psychiatr Scand 2001; 103: 163–170.
13. Kapczinski, N. S., et al. (2017). ***Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder***. Expert Review of Neurotherapeutics 17(3): 277-285.
14. Rizzo, L. B., et al. (2014). ***The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: Implications for clinical care and research***. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 42: 157- 169.

15. Lin A, Reniers RLEP, Wood SJ. **Clinical staging in severe mental disorder: evidence from neurocognition and neuroimaging**. Br. J. Psychiatry. Suppl. 2013;54:s11-7.
16. Gildengers AG, Chung K-H, Huang S-H, Begley A, Aizenstein HJ, Tsai S-Y. **Neuroprogressive effects of lifetime illness duration in older adults with bipolar disorder**. Bipolar Disord. 2014;16:617–23.
17. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. **Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder**. Am. J. Psychiatry. 2002;159:1841–7.
18. Mills NP, Delbello MP, Adler CM, Strakowski SM. **MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder**. Am. J. Psychiatry. 2005;162:1530–2.
19. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TGM, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, et al. **Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder**. Mol. Psychiatry. 2016.
20. Kapczinski, Flavio; Quevedo, João. **Transtorno Bipolar - Teoria e Clínica - 2a Ed.** 2015.
21. Poletti, S., Aggio, V., Hoogenboezem, T. A., Ambrée, O., de Wit, H., Wijkhuijs, A. J. M., Benedetti, F. (2017). **Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) and gray matter volume in bipolar disorder**. *European Psychiatry*, 40, 33–37. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.06.008 .
22. Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Berk, M. (2018). **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 disorders, 20(2), 97–170. doi:10.1111/bdi.12609
23. Brown, Nicole C. et al. **An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder**. Psychiatry Research , Volume 218 , Issue 1 , 61 – 68.
24. Clay H, Sullivan S, Konradi C. **Mitochondrial Dysfunction and Pathology in Bipolar Disorder and Schizophrenia**. International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience. 2011;29(3):311-324. doi:10.1016/j.ijdevneu.2010.08.007.
25. Aroldo A. Dargél, MD, PhD; Ophelia Godin, PhD; Flávio Kapczinski, MD, PhD; David J. Kupfer, MD; and Marion Leboyer, MD, PhD. **C-Reactive Protein Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis**. J Clin Psychiatry 2015;76(2):142–150 10.4088/JCP.14r09007.
26. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. **Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder**. Acta Psychiatr Scand. 2016;134(2):91–103.

27. Rennie TAC. **Prognosis in manic depressive psychoses.** Am J Psychiatry 1942;98:801±814.
28. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien N B. **Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium.** Br J Psychiatry 1991;159:123±129.
29. Aroldo A. Dargél, MD, PhD; Ophelia Godin, PhD; Flávio Kapczinski, MD, PhD; David J. Kupfer, MD; and Marion Leboyer, MD, PhD. **C-Reactive Protein Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis.** J Clin Psychiatry 2015;76(2):142–150 10.4088/JCP.14r09007.
30. Masud Iqbal, Mohammad & Rahman, Atiq & Husain, Zahid & Zaber Mahmud, Syed & G Ryan, William & Feldman, Jacqueline. (2003). **Clozapine: A Clinical Review of Adverse Effects and Management.** Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists. 15. 33-48. 10.1023/A:1023228626309.
31. STAHL, Stephen M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
32. Nucifora, F. C., Jr, Mihaljevic, M., Lee, B. J., & Sawa, A. (2017). **Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 14(3), 750–761.** doi:10.1007/s13311-017-0552-9.
33. Howes, O., Egerton, A., Allan, V., McGuire, P., Stokes, P., & Kapur, S. (2009). **Mechanisms Underlying Psychosis and Antipsychotic Treatment Response in Schizophrenia: Insights from PET and SPECT Imaging.** Current Pharmaceutical Design, 15(22), 2550–2559. doi:10.2174/138161209788957528.
34. Seeman, P. (2002). **Atypical Antipsychotics: Mechanism of Action.** The Canadian Journal of Psychiatry, 47(1), 29–40. doi:10.1177/070674370204700106.
35. Meltzer HY. **The mechanism of action of novel antipsychotic drugs.** Schizophr Bull 1991;17(2):263-287.
36. Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ. **Dopamine D4 receptors: beyond schizophrenia.** J Recept Signal Transduct Res 2004;24(3):131-147.
37. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. **A novel antipsychotic agent.** N Engl J Med 1991;324(11):746-754.
38. Hippus, H. (1999). **A historical perspective of clozapine.** Journal of Clinical Psychiatry, 60, 22-23.
39. Xin Kang and George M. Simpson. **Clozapine: More Side Effects but Still the Best Antipsychotic.** J Clin Psychiatry. 2010;71(8):976–981.

40. Meltzer HY. **Clozapine**: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012;6(3):134- 144.
41. Berk, L. , Hallam, K. T., Colom, F. , Vieta, E. , Hasty, M. , Macneil, C. and Berk, M. (2010). **Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder**. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 25: 1-16.
42. Wu, C.-S., Wang, S.-C., & Liu, S.-K. (2014). 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 Disorders*, 17(4), 415–423. doi:10.1111/bdi.12261.
43. Frye, Mark A et al. **Clozapine in bipolar disorder**: treatment implications for other atypical antipsychotics. *Journal of Affective Disorders* , Volume 48 , Issue 2 , 91 – 104.
44. Mcelroy, Susan & C Dessain, E & G Pope, H & O Cole, J & Keck, Paul & R Frankenberg, F & G Aizley, H & O'Brien, S. (1991). **Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia**. *The Journal of clinical psychiatry*. 52. 411-4.
45. Suppes, Trisha et al. **Clozapine in the treatment of dysphoric mania**. *Biological Psychiatry*, Volume 32 , Issue 3 , 270 – 280.
46. Degner, Detlef & Bleich, Stefan & Müller, Peter & Hajak, Göran & adler, Lothar & Rüter, Eckhart. (2000). **Clozapine in the Treatment of Mania**. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 12. 283. 10.1176/appi.neuropsych.12.2.283.
47. Barbini, Barbara & Scherillo, P & Benedetti, Francesco & Crespi, G & Colombo, Cristina & Smeraldi, E. (1997). **Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine**. *International clinical psychopharmacology*. 12. 109-12. 10.1097/00004850- 199703000-00006.
48. Trisha, S., et al. (1999). **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**. *American Journal of Psychiatry* 156(8): 1164-1169.
50. Chang, Jae Seung & Ha, Kyooseob & Young Lee, Kyu & Sun-young, Kim & Min Ahn, Yong. (2006). **The Effects of Long-Term Clozapine Add-On Therapy on the Rehospitalization Rate and the Mood Polarity Patterns in Bipolar Disorders**. *The Journal of clinical psychiatry*. 67. 461-7. 10.4088/JCP.v67n0318.
51. Nielsen, J., Dahm, M., Lublin, H., & Taylor, D. (2009). **Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment**. *Journal of Psychopharmacology*, 24(7), 965–971. doi:10.1177/0269881108100320.
52. Singh, B., Hughes, A. J., & Roerig, J. L. (2019). **Comfort Level and Barriers to the Appropriate Use of Clozapine**: a Preliminary Survey of US Psychiatric Residents. *Academic Psychiatry*. doi:10.1007/s40596-019-01134-7.

53. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. **Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment.** *Am J Psychiatry* 2006;163(4): 600-610.
54. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, et al. **Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second - generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia.** *Schizophr Bull* 2006;32(4):715-723.
55. Conley RR, Kelly DL. **Management of treatment resistance in schizophrenia.** *Biol Psychiatry* 2001;50(11):898-911.
56. Nielsen, J., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2012). **Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study.** *Bipolar Disorders*, 14(8), 863–869. doi:10.1111/bdi.12018
57. Gee S, Vergunst F, Howes O, Taylor D. Practitioner attitudes to clozapine initiation. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(1):16-24. doi:10.1111/acps.12193.
58. Taylor, D., Shapland, L., Laverick, G., Bond, J., & Munro, J. (2000). **Clozapine – a survey of patient perceptions.** *Psychiatric Bulletin*, 24(12), 450-452. doi:10.1192/pb.24.12.450.
59. Cho, J., Hayes, R. D., Jewell, A., Kadra, G., Shetty, H., MacCabe, J. H., & Downs, J. (2019). **Clozapine and all-cause mortality in treatment-resistant schizophrenia: a historical cohort study.** *Acta psychiatrica Scandinavica*, 139(3), 237–247. doi:10.1111/acps.12989.
60. Li, X-B, Tang, Y-L, Wang, C-Y, de Leon, J. **Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review.** *Bipolar Disord* 2015; 17: 235– 247. © 2014 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.
61. Faries DE, Nyhuis AW, Ascher-Svanum H (2009). **Methodological issues in assessing changes in costs pre - and post - medication switch:** a schizophrenia study example. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 7, 11.
62. Kirwam: **The impact of switching to clozapine on psychiatric hospital admissions: a mirror-image study.**
63. 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.
64. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. **Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder:** revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016;30(6):495–553. doi:10.1177/0269881116636545.

65. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S, **WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders**. World J Biol Psychiatry. 2013 Apr; 14(3):154-219.
66. 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.
67. Critchlow, H. M., Maycox, P. R., Skepper, J. N., & Krylova, O. (2006). **Clozapine and haloperidol differentially regulate dendritic spine formation and synaptogenesis in rat hippocampal neurons**. Molecular and Cellular Neuroscience, 32(4), 356–365.doi:10.1016/j.mcn.2006.05.007.
68. Ozdemir, H., Ertugrul, A., Basar, K., & Saka, E. (2012). **Differential effects of antipsychotics on hippocampal presynaptic protein expressions and recognition memory in a schizophrenia model in mice**. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 39(1), 6268.doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.009.
69. Scheepers FE, de Wied CC, Hulshoff Pol HE, van de Flier W, van der Linden JA, Kahn RS (2001). **The effect of clozapine on caudate nucleus volume in schizophrenic patients previously treated with typical antipsychotics**. Neuropsychopharmacology 24: 47–54.
70. van Haren, N., Hulshoff Pol, H., Schnack, H. et al. **Focal Gray Matter Changes in Schizophrenia across the Course of the Illness: A 5-Year Follow-Up Study**.Neuropsychopharmacol 32, 2057–2066 (2007).
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301347>
- 71.Gama CS, Kunz M, Magalhaes PV, Kapczinski F. **Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature**. Rev Bras Psiquiatr. 2013 Mar;35(1):70-4. PubMed PMID: 23567604.
71. Kapczinski F, Streb LG. **Neuroprogression and staging in psychiatry: historical considerations**. Rev Bras Psiquiatr. 2014 Sep;36(3):187-8. PubMed PMID: 25119637.
72. Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., ... Townsend, J. D. (2012). **The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model**. *Bipolar disorders*, 14(4), 313–325. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x.
73. Strakowski, S., DelBello, M. & Adler, C. **The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings**. *Mol Psychiatry* 10, 105–116 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001585>.
74. KAPCZINSKI, Flávio, QUEVEDO, João. **Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica**. [VitalSource Bookshelf]. Disponível em: <https://bookshelf.vitalsource.com/#/books/9788582712702/>.

75. Crilly, J. (2007). ***The history of clozapine and its emergence in the US market.*** *History of Psychiatry*, 18(1), 39–60. doi:10.1177/0957154x07070335.
76. Wahlbeck K, Cheine M V, Essali A. ***Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia.*** In: Wahlbeck K, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999.
77. Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. ***Clozapine:*** a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2003 Mar;15(1):33–48.
78. Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). ***Treatment of bipolar disorder.*** *Lancet* (London, England), 381(9878), 1672–1682. doi:10.1016/S0140-6736(13)60857-0.
79. Poon, S. H., Sim, K., Sum, M. Y., Kuswanto, C. N., & Baldessarini, R. J. (2012). ***Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients.*** *Bipolar Disorders*, 14(6), 573–584. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01042.x.
80. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. ***Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia:*** a multiple-treatments meta-analysis [published correction appears in *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):940]. *Lancet*. 2013;382(9896):951–962. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

N.º do projeto GPPG ou CAAE: 19462819.0.0000.5327

Título do Projeto: Avaliação do Efeito da Clozapina no Tratamento de Pacientes com Transtorno de Humor Bipolar: Análise das taxas de Reospitalização e de Outras Variáveis Clínicas

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a resposta dos pacientes com transtorno bipolar ao tratamento com o uso de clozapina. Você está sendo convidado a participar, porque já possui diagnóstico de Transtorno de Humor Bipolar e já realiza tratamento com o uso da medicação clozapina, conforme indicação médica. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: autorizar a consulta aos dados de prontuário, que incluem informações sociodemográficas e sobre seu diagnóstico e tratamento. Caso alguma informação esteja incompleta no seu prontuário, o pesquisador poderá perguntar ou confirmar os dados com você. Isto será realizado junto com a entrevista clínica na consulta de retorno que você veio realizar. Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, tendo em vista que não há nenhuma alteração no seu tratamento. Poderá haver algum desconforto de a consulta ser um pouco mais longa ou ao falar de informações sobre sua vida pessoal e sobre o diagnóstico, se for o caso.

Não há benefícios diretos para o paciente quanto à participação neste estudo. Porém, os resultados encontrados nessa pesquisa poderão auxiliar para um melhor entendimento do curso do Transtorno Bipolar, o que contribuirá para futuros tratamentos da doença.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária; ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar ou, ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe

ou possa vir a receber na instituição. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa, e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes; ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Maurício Kunz, pelo telefone (51) 3359-8943; com a pesquisadora Taís Boeira Biazus, pelo telefone (51) 3359-8943; com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640; ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda a sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO 2**Protocolo Pesquisa Clínica:****AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CLOZAPINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES
COM TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR: ANÁLISE DAS TAXAS DE
REOSPITALIZAÇÃO E DE OUTRAS VARIÁVEIS CLÍNICAS****Nome:****Prontuário:****Data de Nascimento:****Telefone:****Sexo:** () 1-masculino () 2-feminino**Etnia:** () 1-branco () 2-não-branco**Estado civil:**

- () 1 – solteiro
- () 2 - casado ou companheiro fixo
- () 3 - separado ou divorciado
- () 4 – viúvo

Escolaridade:

- () 1- Ensino Fundamental incompleto
- () 2- Ensino Fundamental completo
- () 3- Ensino Médio incompleto
- () 4- Ensino Médio completo
- () 5- Ensino Superior incompleto
- () 6- Ensino Superior Completo
- () 7- Pós-graduação incompleta
- () 8- Pós-graduação completa
- () 9- Mestrado incompleto
- () 10- Mestrado completo
- () 11- Doutorado incompleto
- () 12- Doutorado completo

Anos de estudo: _____anos

Repetência escolaridade: () 0- Não () 1- Sim, _____ anos**Ocupação:**

- () 1 - estudante

- () 2 - com ocupação (remunerada)
 () 3 - sem ocupação (não aposentado) () 4 - dona de casa
 () 5 - em auxílio-doença
 () 6 - aposentado por invalidez
 () 7 - aposentado por tempo de serviço

Sabe ler e Escrever?

- () 0- Não () 1- Sim

Diagnóstico Principal de Transtorno de Humor:

Transtorno de Humor Bipolar: () Tipo I () Tipo II

Episódio atual: _____

Idade de início dos sintomas:

Idade ao diagnóstico:

Outras Comorbidades Psiquiátricas Diagnosticadas (listar e indicar se atual ou passada)

- | | | |
|-----------|--------------------------------|----------------------------------|
| 1. _____. | <input type="checkbox"/> atual | <input type="checkbox"/> passada |
| 2. _____. | <input type="checkbox"/> atual | <input type="checkbox"/> passada |
| 3. _____. | <input type="checkbox"/> atual | <input type="checkbox"/> passada |
| 4. _____. | <input type="checkbox"/> atual | <input type="checkbox"/> passada |

Primeiro episódio:

- () 1-Depressivo () 2-Hipomaníaco () 3-Maníaco

Presença de sintomas psicóticos no primeiro episódio:

- () 0- Não () 1- Sim

Idade do primeiro episódio: _____

Hospitalização no primeiro episódio: () 0- Não () 1- Sim

Induzido por substância: () 0- Não () 1- Sim

Se sim, qual? _____

Idade em que recebeu diagnóstico/tratamento específico: _____(anos)

Número de episódios:

- () 1-depressivos () 2-Maníacos () 3-Hipomaníacos

História familiar de 1o grau: () 0- Não () 1- Sim

Caso sim, qual transtorno?

Transtorno: _____ Parentesco: _____
 Transtorno: _____ Parentesco: _____

Transtorno: _____ Parentesco: _____

História familiar de suicídio? () 0- Não () 1- Sim

Caso sim, qual parentesco? _____

Número de internações (com a atual): _____

Idade da primeira internação: _____ anos

Tentativa de suicídio? () 0- Não () 1- Sim

Caso sim, quantas :

Antes clozapina _____. **Posterior Clozapina** _____

Tipos de tentativa:

- () 1-Arma fogo
- () 2-Enforcamento
- () 3-Cortar pulsos
- () 4-Medicação
- () 5-Pular de local alto
- () Outro. Qual? _____

Algum problema de saúde: () 0- Não () 1- Sim

Qual?:

- () Dislipidemia
- () HAS
- () Obesidade
- () Diabetes
- () Doença cardiovascular
- () Doença cerebrovascular
- () Insuficiência renal
- () Insuficiência hepática
- () Neoplasias
- () Doenças auto imunes. Qual? _____
- () Hepatite B
- () Hepatite C
- () HIV
- () Outros. Qual? _____

Possui filhos? () 0- Não () 1- Sim

Se sim quantos filhos:

- 1) Sexo: () M () F Data de nascimento: __/__/__
- 2) Sexo: () M () F Data de nascimento: __/__/__
- 3) Sexo: () M () F Data de nascimento: __/__/__
- 4) Sexo: () M () F Data de nascimento: __/__/__
- 5) Sexo: () M () F Data de nascimento: __/__/__

Medicações em uso (clínicas e psiquiátricas) Dosagem atual

Data de início do uso de clozapina:

Dose atual de clozapina:

Medicações de uso prévio à clozapina:

- Lítio Ácido Valproico
 Haloperidol Risperidona
 Olanzapina Aripiprazol
 Lurasidona Lamotrigina
 Quetiapina Clorpromazina
 Bupropiona Metilfenidato (Ritalina)
 Sulpirida. Oxycarbamazepina
 Carbamazepina Benzodiazepínicos
 Antidepressivos ISRS (Fluoxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram, Venlafaxina, desvenlafaxina)
 Antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina, Nortriptilina, Clomipramina)
 Outros _____

Efeitos adversos à clozapina (sublinhar o efeito relatado):

- Cardiovascular Comuns: Taquicardia, hipotensão, hipertensão
 Sistema Nervoso Central: Sonolência, tontura, insônia, vertigem
 Gastrointestinal: Sialorreia, ganho de peso, constipação, náuseas, vômitos, dispepsia
 Febre
 Síncope
 Sistema nervoso central (cefaleia, agitação, distúrbio do sono, Pesadelos, acatisia, confusão mental, convulsão)
 Dermatológico (Diaforese, rash)
 Hematológico e oncológico (leucopenia, neutropenia, eosinofilia)
 Geniturinário
 Sem efeitos relatados

Realizou ECT prévio à Clozapina: () 0- Não () 1- Sim

Se sim, quantas séries:

Realizou ECT posterior à Clozapina: () 0- Não () 1- Sim

Se sim, quantas séries:

Data de término da última série:

Internações anteriores ao uso de Clozapina (dias internação/motivo/data):

Mania:

Hipomania:

Depressão:

Outros motivos:

Internações posteriores ao uso de Clozapina (dias internação/ motivo/data)

Mania:

Hipomania:

Depressão:

Outros motivos:

ANEXO 3

Impressão Clínica Global - Gravidade (CGI-S)

Considerando sua experiência clínica geral com esse tipo particular de população, quão mentalmente doente está o paciente nesse momento?

- 1) Normal, não doente (sem sintomas, nenhuma evidência de doença)
- 2) Minimamente doente (sintomas mínimos, mantém bom funcionamento)
- 3) Levemente doente (baixo nível de sintomas, sofrimento subjetivo, pouco ou nenhum prejuízo funcional)
- 4) Moderadamente doente (alguns sintomas proeminentes, moderado prejuízo funcional)
- 5) Acentuadamente doente (sintomas significativos, importante prejuízo funcional)
- 6) Gravemente doente (sintomas muito evidentes, incapaz de funcionar na maioria das áreas)
- 7) Entre os doentes mais graves (extremamente sintomático, completamente incapacitado, necessita de cuidados adicionais)

ANEXO 3

SUBMISSÃO DO ARTIGO

O artigo deste trabalho foi submetido ao *Journal of Affective Disorders*. Abaixo segue confirmação da submissão.

This message was sent automatically.

Ref: JAD_2020_560

Title: Clozapine add-on treatment reduces hospitalizations and suicide attempts in bipolar disorder: A mirror-image study.

Journal: Journal of Affective Disorders

Dear Dr. Biazus,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Journal of Affective Disorders. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=JAD and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Journal of Affective Disorders

