

## Mudança dos índices em subtestes de inteligência em esquizofrênicos crônicos com o uso de clozapina por 18 meses

PAULO S.B. DE ABREU<sup>1</sup>, NATALIA SONCINI<sup>2</sup>, MARIA INÊS LOBATO<sup>3</sup>, HELOÍSA KAEFFER<sup>4</sup> E ANA LÚCIA D. BARON<sup>5</sup>

Foram estudados oito pacientes com diagnóstico de esquizofrenia crônica, refratários ao tratamento com antipsicóticos típicos, em dois períodos: antes e após 18 meses de uso de clozapina. Foi aplicada a Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS), gerando dados relativos aos quocientes de inteligência (QI) total, verbal e de execução, com suas respectivas funções cognitivas. Observou-se que, das 11 funções cognitivas estudadas, oito apresentaram tendência de melhora após o uso de clozapina, sendo três delas na área verbal e cinco na área de execução. Os quocientes de inteligência total e verbal apresentaram tendência a alterações positivas e o QI de execução apresentou melhora estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Os achados sugerem que um dos efeitos da clozapina é melhorar o desempenho em execução de atividades cotidianas através da melhor percepção de detalhes comuns da realidade.

### *Score changes of intelligence subtests after 18 months of clozapine use by chronic schizophrenics*

*Eight patients with diagnosis of schizophrenia, chronic course, were evaluated before clozapine use and 18 months thereafter. They were tested with the Wechsler Adult Intelligence Scale, providing data about their total, verbal and performance intelligence quotients (IQ) and their respective cognitive functions. It was observed that, of the 11 cognitive functions evaluated, eight of them were shown to get better after clozapine use, three of them belonging to the verbal area and five to the performance area. The total and verbal intelligence quotients showed a trend toward positive alterations; performance IQ showed a significant improvement ( $p < 0.05$ ). This suggests that one of the effects of clozapine is on improvement of executive functioning through better perception of common details of daily life.*

Palavras-chave: Clozapina; Esquizofrenia; Mudança cognitiva; Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS).

Key words: Clozapine; Schizophrenia; Cognitive change; Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS).

1. Médico Psiquiatra, MHS, Phd. Coordenador do Programa de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/Prodesq).

2. Psicóloga, Bolsista pela Fapergs, Projeto Cognição em Esquizofrenia, Prodesq.

3. Médica Psiquiatra, Serviço de Psiquiatria HCPA, Mestranda PG em Medicina-Clínica Médica, UFRGS.

4. Psicóloga, Estagiária do Serviço de Psiquiatria HCPA.

5. Médica Psiquiatra, Estagiária do Serviço de Psiquiatria HCPA.

## INTRODUÇÃO

A clozapina é uma droga antipsicótica atípica usada amplamente e com vantagens consagradas sobre os antipsicóticos típicos em esquizofrenia refratária (KANE e col., 1988; MELTZER, 1992). Acredita-se que essa diferença de ação se deve ao diferente perfil farmacológico de ação sobre diferentes sistemas e subsistemas de neurotransmissores. Caracteriza-se farmacologicamente por ter estrutura de dibenzodiazepínico tricíclico e tem atividade moderada nos receptores dopaminérgicos D1 e D2. Além disso, apresenta afinidade pelo receptor D4. Todos os demais neurolépticos apresentam atividade D4 mais baixa ou semelhante à observada em D2 e D3. A clozapina também apresenta atividade anticolinérgica e anti-serotonérgica. Essa atividade maior da clozapina em receptores dopaminérgicos – especialmente D4 – e sua elevada atividade anticolinérgica e anti-serotonérgica podem explicar sua superioridade quando comparada com antipsicóticos típicos no controle de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, tanto em pacientes refratários, quanto não refratários a tais drogas. Sabe-se que faz parte da história natural da esquizofrenia diminuição das capacidades cognitivas em diversas áreas da inteligência, principalmente memória imediata, sensopercepção, atenção e orientação (KAEFFER e col., 1994; BOSCH, 1992). Uma questão clínica que se coloca em relação aos neurolépticos atípicos se concentra em relação a seu possível efeito em reduzir os déficits cognitivos observados nos pacientes esquizofrênicos.

A partir de melhora clínica observada em pacientes usuários de clozapina, objetivou-se avaliar possíveis alterações das diversas funções cognitivas (memória remota e imediata, juízo crítico, capacidade de abstração, conceitualização verbal, concentração para a atenção, percepção para detalhes comuns (percepção visual), orientação temporal e espacial, síntese perceptiva e ritmo de execução visomotor) em oito pacientes com diagnóstico de esquizofrenia curso crônico, refratários ao tratamento com antipsicóticos típicos (DSM-III-R, APA, 1987), antes e após 18 meses do uso deste neuroléptico, através da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS) (WECHSLER, 1955). A questão básica é de determinar quais os tipos específicos de déficits cognitivos que mais sofrem modificação com o uso prolongado de clozapina.

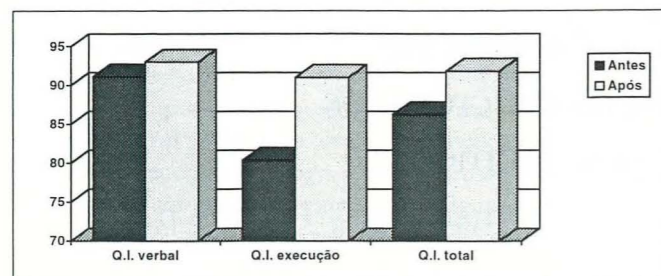


Fig. 1 - Escores de inteligência antes e após 18 meses de uso de clozapina em oito pacientes esquizofrênicos

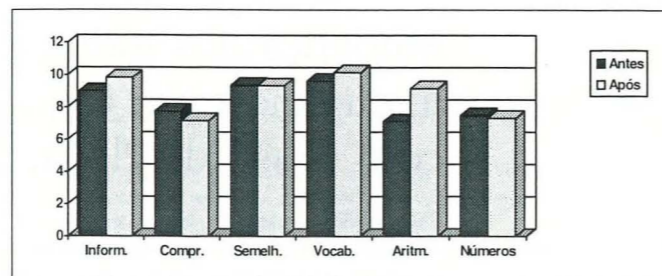


Fig. 2 - Mudanças na área verbal de inteligência após 18 meses de uso de clozapina em oito pacientes esquizofrênicos

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados oito pacientes (seis homens e duas mulheres) com diagnóstico de esquizofrenia curso crônico, segundo critérios do inventário DSM-III-R, com idades que variavam entre 18 e 38 anos (média de 30,6 anos). Todos os pacientes vinham sendo acompanhados pelo Ambulatório de Esquizofrenia do HCPA e haviam usado, anteriormente ao tratamento com clozapina, pelo menos dois cursos de medicação típica em dose alta (haloperidol 15mg/dia VO ou equivalente, por quatro semanas), não obtendo resposta satisfatória. Os oito pacientes receberam exclusivamente clozapina como esquema terapêutico.

Aplicou-se a Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS) (WECHSLER, 1955), antes e 18 meses depois de tratamento farmacológico com clozapina, gerando dados relativos a três quocientes de inteligência: total, verbal e de execução, com seus respectivos subescores. Os dados foram avaliados de forma isolada e global através do sistema Epi-Info, utilizando-se o teste *t* para verificar as eventuais diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). A Escala Wechsler tem seis itens da área verbal, cada um medindo uma característica cognitiva (1. informação: memória remota; 2. compreensão: juízo crítico; 3. vocabulário: conceituação verbal; 4. aritmética: concentração e atenção; 5. semelhanças: capacidade de abstração; 6. números: memória imediata); e da área de execução (1. complemento de figuras: percepção para detalhes; 2. arranjo de figuras: orientação temporal; 3. cubos: orientação espacial e simbolização não-verbal; 4. armar objetos: síntese perceptiva; 5. código: ritmo de execução visomotor).

Durante todo o período de avaliação, os pacientes seguiram em acompanhamento ambulatorial continuado no Serviço de Psiquiatria do HCPA.

## RESULTADOS

Observou-se que, das 11 funções cognitivas estudadas, oito apresentaram melhoras após o uso de clozapina, sendo três na área verbal (memória remota, conceituação verbal e concentração para a atenção) e cinco (todas) na área de execução. Uma destas, a relativa ao complemento de figuras, fun-

ção que mede a percepção para detalhes comuns, foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), mesmo com o pequeno tamanho da amostra apresentada.

Os quocientes de inteligência (QI) total e verbal apresentaram tendência a alterações positivas ( $p > 0,05$ ). No entanto, o QI de execução teve melhora estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

De maneira geral, houve tendência global de melhora de desempenho cognitivo medido pelo WAIS após 18 meses de uso de clozapina (oito funções melhoraram e três pioraram), apesar de somente uma destas apresentar significância estatística (1 em 11). Além disso, houve melhora significativa no QI de execução (figura 1).

A função cognitiva que apresentou melhora significativa foi a referente à percepção para detalhes comuns. Isso faz-nos pensar em possível melhora na capacidade desses pacientes de perceber detalhes da realidade. Nesse subteste são apresentados ao sujeito 21 cartões com figuras/desenhos, nos quais falta algo importante que ele deverá apontar, num tempo máximo de 20 segundos. É um subteste não-lingüístico de informação geral, que exige tanto atenção como concentração.

De acordo com Wechsler (PORTUONDO, 1970), o subteste mede, em sentido amplo, a habilidade do sujeito para diferenciar detalhes essenciais dos não-essenciais, requerendo a identificação visual de objetos, formas e utensílios familiares. Isso reforça os achados de que clozapina apresenta, mais do que os antipsicóticos típicos, melhor resultado quanto à sintomatologia negativa, representando, assim, melhor qualidade de vida (MELTZER e col., 1990). É possível que a evolução de percepções de detalhes comuns contribua para melhor teste de realidade e, conseqüentemente, o progresso do relacionamento com o ambiente.

Chama a atenção a alteração encontrada entre os QIs de execução antes e após a avaliação, o que diz respeito à melhora das condições da inteligência não-verbal.

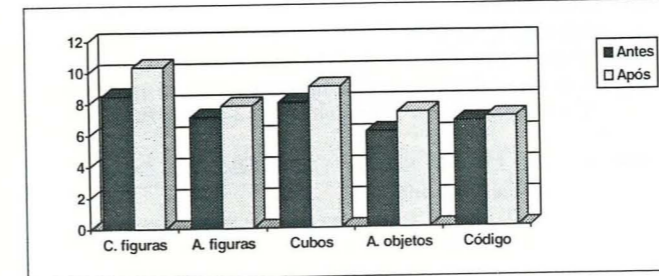


Fig. 3 - Mudanças na área de execução de inteligência após 18 meses de uso de clozapina em pacientes esquizofrênicos

Pode ser colocada uma questão a respeito da validade da área verbal da WAIS, pois constitui tradução da produção norte-americana e, assim, mais sujeita a variações culturais. Dentro desse raciocínio, o subteste menos afetado por questões culturais (da área de execução) foi justamente aquele que mostrou melhora significativa ao longo de 18 meses de uso de clozapina (figura 3). Isso reforça que a droga clozapina, ao longo do tempo, pode melhorar o desempenho na capacidade executiva dos pacientes. Uma possível correlação pode ser vista nas melhoras de capacidade de autocuidado e desempenho de funções simplificadas no lar.

As funções cognitivas que aparecem neste estudo como refratárias ao tratamento com clozapina são as que medem o juízo crítico, a memória imediata e a simbolização verbal (tabela 1). A memória, função das mais prejudicadas com o percurso da doença, aparece diminuída em relação às demais, mostrando que a clozapina não consegue alterar essa deterioração, possivelmente causada pelo curso da doença.

Cabe salientar que os pacientes, no período de avaliação, sempre estiveram em atendimento no Ambulatório de Esquizofrenia do HCPA por uma equipe multidisciplinar, o que pode, também, ter ajudado em sua melhora. Para que possa haver

TABELA 1 - Mudanças de escores WAIS em oito esquizofrênicos antes e após 18 meses de uso de clozapina

Variável	Antes clozapina	Após clozapina	Mudança absoluta	Mudança %	p
Informação	9	9,83	0,83	9,22	> 0,05
Compreensão	7,75	7,16	-0,59	-7,61	> 0,05
Semelhança	9,37	9,33	-0,04	-0,42	> 0,05
Vocabulário	9,62	10,16	0,54	5,61	> 0,05
Aritmética	7,12	9,16	2,04	28,65	> 0,05
Números	7,5	7,33	-0,17	-2,26	> 0,05
Comp. figuras	8,5	10,33	1,83	21,52	< 0,05
Arranjo figuras	7,12	7,83	0,71	9,97	> 0,05
Cubos	8	9	1	12,5	> 0,05
Armar objetos	6,12	7,33	1,21	19,77	> 0,05
Código	6,75	7	0,25	3,70	> 0,05
QI verbal	91,12	93	1,88	2,06	> 0,05
QI execução	80,37	91	10,63	13,22	< 0,05
QI total	86,25	91,83	5,58	6,46	> 0,05

TABELA 2 - Perfil da amostra de pacientes

Variáveis	Número	%
Sexo: Masculino	6	75
Feminino	2	25
Estado civil: Solteiro	8	100
Casado	0	0
Outros	0	0
Escolaridade: 1º Grau	1	12,5
2º Grau	4	50
3º Grau	3	37,5
Faixa etária: < 21 anos	1	12,5
21-40 anos	7	87,5
Procedência: P. Alegre	6	75
Grande P. Alegre	2	25
n	8	

TABELA 3 - Características clínicas dos pacientes avaliados

Caso	Sexo	Idade (anos)	Início doença	Principais sintomas	Dosagem clozapina (mg/dia)
1	M	25	16 anos	DP, I, A, EA	700
2	M	36	18 anos	DP, AA, A	300
3	M	32	18 anos	DP, I, EA, AA	700
4	M	40	30 anos	RI, EA, A, AV	500
5	M	30	18 anos	DPM, AA, AV	600
6	F	18	14 anos	A, CB, DP, AA, RI	700
7	F	36	20 anos	AA, DP, RI, EA	700
8	M	40	27 anos	DP, A, I	500

DP: delírios paranoides; DPM: delírios paranoides e místicos; I: isolamento; A: agressividade; EA: embotamento afetivo; AA: alucinações auditivas; AV: alucinações visuais; RI: risos imotivados; CB: comportamento bizarro.

confirmação mais precisa do valor dos resultados aqui obtidos, seria necessária a comparação com um grupo-controle de pacientes diagnosticados com esquizofrenia, usuários de antipsicóticos típicos, em delineamento duplo-cego, utilizando amostra de maior tamanho. No entanto, os achados do presente estudo já representam evidência de benefício em área de desempenho (execução) e na capacidade de perceber detalhes comuns da realidade. Além disso, é possível que o estudo tenha sofrido um erro do tipo II, de não encontrar diferença quando esta na realidade existe. Isso, pelo pequeno número de sujeitos observados. Talvez com amostra maior, algumas das diferenças percentuais se apresentassem significativas, especialmente aquelas de mudança superior a 10% (aritmética, cubos e armar objetos).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREU, P.; SCHESTATSKY, S.; LOBATO, M.I. e col. (1995). "O uso da clozapina em pacientes esquizofrênicos". *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 44: 59-62.

2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA) (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*. American Psychiatric Association, Washington, DC.
3. BOSCH, R. (1992). "Coping style and cognitive dysfunction in schizophrenic patients". *British Journal of Psychiatry* 161 (Suppl 18).
4. CUNHA, J. (1993). "Escala Wechsler". Em: J. Cunha *Psicodiagnóstico-R*, Artes Médicas, Porto Alegre. Cap. 10, pp. 278-353.
5. GOLDBERG, T.; GREENBERG, R.; GRIFFIN, S. e col. (1993). "The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia". *British Journal of Psychiatry* 162: 43-48.
6. KAEFER, H.; ABREU, P.; MACHADO, M.H. e col. (1994). "Estudo da inteligência em esquizofrênicos, medida pela escala Wechsler". *ABP-APAL* 16: 143-148.
7. KANE, J.; HONIGFELD, G.; SINGER, J. e MELTZER, H. (1988). Clozaril collaborative Study Group. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine". *Archives of General Psychiatry* 45: 789-796.
8. MELTZER, H. (1992). *Novel Antipsychotic Drugs*, Raven Press, New York. Cap. 1, pp. 1-13.
9. MELTZER, H.; BRUNETT, S.; BASTANI, B. e col. (1990). "Effects of six month of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients". *Hospital and Community Psychiatry* 41: 892-897.
10. PORTUONDO, J. (1970). *Escala Wechsler-Bellevue, su Enfoque Clínico*, Bibl. Nueva, Madrid.
11. WECHSLER, D. (1955). *Test de Inteligencia para Adultos (WAIS) – Manual*, Paidós, Buenos Aires.

---

Paulo S. Belmonte de Abreu  
Rua Álvaro Nunes Pereira, 400/802  
Moinhos de Vento  
90570-110 – Porto Alegre, RS

---