DÉBORA LUCIANA MELZER RIBEIRO

**Evidências de eficácia e tolerabilidade da
eletroconvulsoterapia na esquizofrenia resistente à
clozapina**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutora em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Helio Elkis

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Melzer Ribeiro, Débora Luciana

Evidências de eficácia e tolerabilidade da
eletroconvulsoterapia na esquizofrenia resistente à
clozapina / Débora Luciana Melzer Ribeiro. -- São
Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Helio Elkis.

Descritores: 1.Psiquiatria 2.Esquizofrenia
3.Eletroconvulsoterapia 4.Ensaio clínico controlado
5.Método duplo-cego 6.Clozapina/uso terapêutico
7.Antipsicóticos/agonistas & inibidores 8.Eficácia
9.Placebos 10.Resistência a medicamentos

USP/FM/DBD-494/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

A ao meu orientador, o Professor Dr. Helio Elkis, pela disponibilidade, empenho, conhecimento e paciência, sem os quais este estudo não se concretizaria;

A toda equipe do Projesq, fundamental e indispensável para a realização desta pesquisa: Isabel Cristina Napolitano, Josefina Nacaratto, Adriana Barboza Dias Vizzotto, Elaine Scapadicio di Sarno, Maria Alice Saccani Scardoelli, Marisa Fortes, Mônica Lopes, Ana Elisa de Conti Lord, Belquiz Schifnagel Avrichir, Marcos Sabinelli, Maria Cristina Ribeiro Grilli Tissott, Graça Maria Ramos, Joston Adonis de Alencar Sousa e, especialmente, ao amigo Samuel Araújo Leite da Silva;

À colega Ana Cristina de Oliveira Solis, pela ajuda na compreensão dos dados;

A minha família, amigos e meu marido Rafael Bernardon Ribeiro, por compreenderem minha ausência e incentivarem minha jornada;

A toda equipe do ECT, especialmente, Dr. Sérgio Paulo Rigonatti e Fernanda Lopes de Deus, equipe de enfermagem, colegas psiquiatras e anestesistas, em especial, a anestesista Liz Kelli dos Santos Rufino;

À Sra. Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, pelas orientações;

E, sobretudo, a todos os pacientes que participaram deste estudo e suas famílias.

Parte dos dados apresentados na presente tese derivam de estudo em andamento que tem apoio financeiro da FAPESP (2018/19927-0), pelo qual agradecemos.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, 3ª edição. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1-INTRODUÇÃO	1
1.1 Esquizofrenia: Breve Histórico	2
1.2 Epidemiologia	3
1.3 Quadro Clínico	4
1.4 Avaliação da Gravidade dos Sintomas: Escalas de Avaliação.....	8
1.5 Tratamento Farmacológico da Esquizofrenia.....	9
1.6 Esquizofrenia Resistente ao Tratamento	12
1.7 Esquizofrenia Resistente à Clozapina	16
2-REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Eletroconvulsoterapia: princípios gerais	20
2.2 ECT na Esquizofrenia	23
2.3 ECT na Esquizofrenia Resistente a Clozapina	25
3- OBJETIVOS	35
4-MÉTODOS	38
4.1 Métodos: Estudo Randomizado Controlado com placebo para avaliar a eficácia da ECT na ERC.....	39
4.2 População do Estudo	41
4.2.1 Pacientes	41
4.2.2 Cuidadores (familiares) responsáveis	42
4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	42
4.3.1 Critérios de Inclusão	42
4.3.2 Critérios de Exclusão	43
4.4 Dosagem da Clozapina	44
4.5 Dosagem de BDNF.....	44
4.6 Randomização.....	45
4.7 Técnicas do ECT.....	45

4.8 Sham ECT	47
4.9 Procedimento Anestésico Específico	47
4.10 Avaliação da Adesão e abandono do tratamento	48
4.11 Avaliação da eficácia- Desfechos primários e secundários	50
4.12 Avaliação da Segurança e Tolerabilidade	51
4.13 Métodos Estatísticos	51
5-RESULTADOS	52
5.1 Artigo 1: Efficacy of electroconvulsive therapy augmentation for partial response to clozapine: a pilot randomized ECT – sham controlled trial.....	53
5.2 Artigo 2 Efficacy of ECT for patients with clozapine resistant schizophrenia: A reanalysis of the original pilot sham-controlled study based on PANSS factors and the PANSS-6	69
5.3 Resultados Parciais do Projeto em Andamento	89
6-DISSCUSSÃO	95
7-CONCLUSÕES	99
8-ANEXOS	101
9-REFERÊNCIAS	116

LISTAS

SIGLAS E ABREVIATURAS

APA:	<i>American Psychiatric Association</i>
APG:	Antipsicótico de Primeira Geração
APS:	Antipsicótico de Segunda Geração
BDNF:	Brain Derived Neurotrophic Factor
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI SCZ:	Escala de Impressão Global em Esquizofrenia
CINP:	Colégio Internacional de Neuropsychiatric
DSM-5:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Quinta Edição
EAS:	Evento Adverso Sério
ECT:	Eletroconvulsoterapia
EMT:	Estimulação Magnética Transcraniana
ERC:	Esquizofrenia Resistente à Clozapina
ERT:	Esquizofrenia Resistente a Tratamento
ETCC:	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FBIS:	Escala de avaliação da sobrecarga dos familiares de pacientes psiquiátricos
GABA:	Ácido gama-aminobutírico

GAF:	<i>Global Assessment Function</i>
GH:	Hormônio de Crescimento
HHA:	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
IPAP	<i>International Psychopharmacology Algorithm Project</i>
MATRICS:	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>
MCCB:	<i>MATRICS Consensus Cognitive Battery</i>
NGF:	Fator de Crescimento Nervoso
NICE:	<i>Nacional Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS:	Organização Mundial de Saúde
PANSS:	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
SANS:	<i>Scale of Assessment of Negative Symptoms</i>
SAPS:	<i>Scale of Assessment of Positive Symptoms</i>
Sham-ECT:	Tratamento placebo (Simulação de ECT)
SCID:	Structured Clinical Interview para o DSM
TAU:	Tratamento Usual
TCC:	Terapia Cognitivo- Comportamental
TMAP	<i>Texas Medication Algorithm Project</i>
TRRIP:	<i>Treatment Resistant and Response in Psychosis</i>

FIGURAS

Figura 1 -	IPAP (<i>International Psychopharmacology Algorithm Project</i>)	11
Figura 2 -	Consort Atual da Pesquisa em andamento	90

TABELAS

Tabela 1 -	Revisão de estratégias de potencialização da clozapina que incluem ECT	25
Tabela 2-	ECT em esquizofrenia	28
Tabela 3 -	ECT na Esquizofrenia Resistente	29
Tabela 4 -	ECT na Esquizofrenia Resistente à Clozapina	31
Tabela 5 -	Estudos da ECT vs Sham em Esquizofrenia	33
Tabela 6 -	Médias e desvios-padrão baseline	91
Tabela 7 -	Teste de Amostras Independentes Baseline-Teste T / Igualdade de Levene	92
Tabela 8 -	Médias e desvios padrão Endpoint.....	93
Tabela 9 -	Teste de Amostras Independentes Endpoint-Teste T / Igualdade de Levene	94

RESUMO

Melzer Ribeiro DL. *Evidências de eficácia e tolerabilidade da eletroconvulsoterapia na esquizofrenia resistente à clozapina* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A prevalência de pacientes que não respondem à Clozapina apresenta taxas que vão entre 30% e 70%. Tais pacientes, apesar do tratamento com doses adequadas de Clozapina por, pelo menos 6 meses apresentam persistência de sintomas em, pelo menos, uma das cinco dimensões: Positiva, Negativa, Cognitiva, Ansiedade-Depressão e Excitação, sendo denominados respondedores incompletos à Clozapina, ultrarresistentes, superrefratários ou, de acordo com a nova terminologia, portadores de Esquizofrenia Resistente à Clozapina (ERC). Para estes pacientes, diversas estratégias de potencialização vem sendo propostas, como a adição de um segundo antipsicótico, antidepressivos, estabilizadores de humor, terapia cognitivo-comportamental, estimulação magnética transcraniana, estimulação transcraniana por corrente contínua e, entre elas, a eletroconvulsoterapia (ECT), cuja eficácia e tolerabilidade, já foram avaliadas por meio de alguns ensaios clínicos e um estudo, havendo somente um estudo piloto publicado, de autoria da pesquisadora que comparou ECT vs Sham em 19 pacientes com ERC tratados com 12 sessões, não encontrando diferenças significativas entre os grupos avaliados pela escala PANSS e CGI. No entanto, um novo trabalho que utilizou a reanálise dos sintomas pela avaliação dos tamanhos de efeito, bem como pela *individual participant metanalysis*, mostrou que a ECT foi mais eficaz que o Sham. Assim, os objetivos desta tese são os seguintes. **Objetivos:** 1- Revisão sistemática da literatura sobre ECT na esquizofrenia resistente, na ERC com ênfase na identificação dos estudos que utilizaram Sham para identificar a lacuna na literatura que justifica o desenvolvimento dos nossos ensaios clínicos. 2- Apresentar a publicação original do ensaio clínico que avaliou a eficácia e tolerabilidade da ECT em comparação com o Sham na ERC. 3- Apresentar trabalho sob forma de artigo submetido para periódico com fator de impacto acima de 2,5 que apresenta uma reanálise do estudo piloto desta pesquisadora, agora utilizando o método e individual item metanálise dos sintomas individuais da PANSS e 4- Apresentar resultados parciais de estudo randomizado controlado que está em andamento, comparando ECT-Sham em pacientes com ERC com desenho muito semelhante ao estudo piloto publicado, porém, com 20 sessões. **Resultados:** A revisão sistemática da literatura mostra que não há publicações na literatura de ensaio clínico padronizado controlado de ECT vs Sham em ERC, portanto, este é o primeiro estudo com estas características na literatura internacional. A reanálise do estudo piloto mostrou que a ECT foi mais eficaz que o Sham em termos de melhora da conduta alucinatória, e os pacientes que receberam Sham apresentaram piora significativa na maioria dos itens da PANSS, não identificada na análise da publicação original. No estudo que está em andamento, foram analisados os primeiros 17 casos, e que apenas 12 terminaram o protocolo e os demais permanecem realizando os procedimentos. Para manter a checagem adequada, estes dados são apresentados parciais sem identificação dos grupos. **Conclusão:** A eletroconvulsoterapia pode ser um tratamento

complementar eficaz e seguro nos pacientes com ERC, porém ainda são necessários estudos com um número maior de indivíduos, para que as evidências apresentem um maior poder estatístico. O estudo piloto publicado e o que está em andamento são os únicos na literatura que compararam o tratamento ativo (ECT) com placebo (Sham).

Descritores: Psiquiatria; Esquizofrenia; Eletroconvulsoterapia; Esquizofrenia Resistente à Clozapina, Ensaio clínico controlado; Método duplo-cego; Clozapina/uso terapêutico; Antipsicóticos/agonistas; Eficácia; Placebos; Resistência a medicamentos.

ABSTRACT

Melzer Ribeiro DL. *Evidence of efficacy and tolerability of electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: The prevalence of patients who do not respond to clozapine has rates ranging from 30% to 70%. These patients, despite treatment with adequate doses of clozapine for at least six months, have persistent symptoms in at least one of the five dimensions: Positive, Negative, Cognitive, Anxiety-Depression, and Excitation. There are called incomplete responders to clozapine, ultra-resistant, super refractory or, according to the new terminology, carriers of Clozapine Resistant Schizophrenia (CRS). For these patients several potentiation strategies have been proposed, such as the addition of a second antipsychotic, antidepressants, mood stabilizers, cognitive behavioral therapy, transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation and, among them, electroconvulsive therapy (ECT), whose efficacy and tolerability have already been evaluated by some clinical trials and one study, with only one published pilot study of our own, comparing ECT vs Sham in 19 patients with CRS treated with 12 sessions, finding no significant differences between the groups evaluated by the PANSS and CGI scale. However, new work that used symptom reanalysis to evaluate effect sizes as well as individual participant metaanalysis showed that ECT was more effective than Sham. Thus the objectives of this thesis are as follows. Objectives: 1- Systematic review of the literature on ECT in resistant schizophrenia in the CRS with emphasis on identifying the studies that used Sham to identify the literature gap that justifies the development of our clinical trials. 2- Submit the original publication of our clinical trial that evaluated the efficacy and tolerability of ECT compared to Sham in ERC. 3- Present work in the form of an article submitted to a journal with an impact factor above 2.5 that presents a reanalysis of our pilot study now using the method and individual item meta analysis of the individual symptoms of PANSS and 4- Present partial study results. randomized controlled trial that is underway comparing ECT-Sham in patients with CRS with a design very similar to the published pilot study, but with 20 sessions. Results: The systematic literature review shows that there are no publications in the ECT vs Sham controlled randomized clinical trial literature in CRS so this is the first study with these characteristics in the international literature. Reanalysis of the pilot study showed that ECT was more effective than Sham in terms of improving hallucinatory conduct and that patients receiving Sham showed significant worsening in most PANSS items, not identified in the analysis of the original publication. In the ongoing study, the first 17 cases were analyzed, with only 12 completing the protocol and the others remaining performing the procedures. To maintain adequate blindness we present these partial data without identifying the groups. Conclusions: Electroconvulsive therapy may be an effective and safe complementary treatment in patients with CRS, but studies with a larger number of individuals are still necessary for the evidence to have greater statistical power. The pilot study we have published and what is underway are the only ones in the literature comparing active treatment (ECT) with placebo (Sham).

Keywords: Psychiatry; Schizophrenia; Electroconvulsive therapy; Clozapine Resistant Schizophrenia, Controlled Clinical Trial; Double-blind method; Clozapine / therapeutic use; Antipsychotics / agonists; Efficiency; Placebos; Drug resistance.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia: Breve Histórico

Desde a Grécia antiga, são descritos quadros que muito se assemelham ao que, hoje, denomina-se esquizofrenia, porém somente a partir do século XIX estas descrições passaram a ser sistematizadas.

Em 1856, o psiquiatra francês Benedict Augustin Morel (1809-1873) descreveu o quadro de um jovem brilhante que, progressivamente, evoluiu para apatia e empobrecimento, utilizando o termo *démence précoce*. A partir de então, diversas descrições de quadros e sintomas psicóticos foram sendo feitas pelos estudiosos, até que Emil Kraepelin (1856-1926), em 1896, resolveu reunir os quadros catatonia, hebefrenia e *dementia paranoides* sob a designação latina do termo de Morel: *dementia praecox*, o que permitiu uma delimitação clara dos quadros de psicose maníaco-depressiva, pacientes estes que podiam ter uma vida normal entre as crises, muito diferente daqueles com *dementia praecox* que evoluíam para uma progressiva deterioração da personalidade.

Em 1908, Eugen Bleuler (1857-1939) propôs a distinção entre sintomas fundamentais (distúrbios das associações do pensamento, autismo, ambivalência, embotamento afetivo, avolição e distúrbios da atenção) e sintomas secundários, ou acessórios: alucinações, delírios e catatonia, sendo estes, não característicos da doença.

Kurt Schneider (1887-1967) foi o primeiro a hierarquizar os sintomas da esquizofrenia em de primeira e segunda ordem, sendo estes não específicos da doença, e sim, acessórios.

Estes conceitos influenciaram os principais critérios diagnósticos da esquizofrenia ⁽¹⁾ como os atuais CID-10 ⁽²⁾ e o DSM-5 ⁽³⁾.

1.2 Epidemiologia

A prevalência da Esquizofrenia ao longo da vida é muito variável mas, de modo geral, é menor que 1% na população mundial, sendo responsável por uma enorme carga de cuidados de saúde, com custos nos Estados Unidos da América estimados em mais de US\$ 150 bilhões ⁽⁴⁾. Esta prevalência pode variar geograficamente, em razão de disparidades na urbanidade e nos padrões de imigração. O quadro também está associado a uma redução da expectativa de vida, entre 20 e 15 anos a menos que a população geral, e a um risco de suicídio entre 5 e 10% maior ^(5, 6, 7, 8).

Embora a esquizofrenia, geralmente, apareça no início da fase adulta, múltiplas evidências indicam que sua patogênese começa no início do neurodesenvolvimento ⁽⁶⁾. Estas evidências incluem taxas aumentadas de adversidade no útero, como infecções respiratórias maternas e desnutrição durante a gravidez, incluindo deficiências de ácido fólico e vitamina D e complicações obstétricas, como parto prematuro e pré-eclâmpsia. Também há evidências mostrando possível relação com a idade paterna avançada, assim como relação maior com pessoas nascidas em áreas urbanas do que em zonas rurais e taxas aumentadas em indivíduos vítimas de adversidades na infância, como abuso físico, psicológico, sexual e maus tratos ⁽⁶⁾.

1.3 Quadro Clínico

É uma síndrome complexa, com uma heterogênea combinação de sintomas, que podem ser divididos a princípio: em positivos, negativos e cognitivos. Sintomas positivos são comportamentos e pensamentos que, normalmente, não estão presentes como, por exemplo, delírios, alucinações, perda de contato com a realidade e discurso desorganizado. Os sintomas negativos incluem retraimento social, achatamento afetivo, anedonia e menor iniciativa. Já os cognitivos são caracterizados por um conjunto amplo de disfunções cognitivas. Também podem ser destacados cinco dimensões psicopatológicas distintas: psicótica ou positiva, negativa, desorganização do pensamento e/ou da conduta motora, afetiva e cognitiva ⁽³⁾.

Critérios Diagnósticos: DSM -5 e CID 10

- A. Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de 1 mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles, deve ser (1), (2) ou (3): 1. Delírios. 2. Alucinações. 3. Discurso desorganizado. 4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico e 5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia);
- B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na

adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional);

- C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, 6 meses. O período de 6 meses deve incluir, no mínimo, 1 mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante os períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A, presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns);
- D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença;
- E. A perturbação pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica; e
- F* Se há história de transtorno do espectro autista ou um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por, pelo menos, 1 mês (ou menos, se tratados com sucesso). Especificar se: Os especificadores de curso, a seguir, devem somente ser usados após 1 ano de duração do transtorno e se não estiverem em contradição com os critérios de curso diagnóstico ⁽³⁾.

O DSM-5 aboliu os tradicionais subtipos de esquizofrenia (paranoide, hebefrênico, catatônico etc.) em razão da falta de valor preditivo dos mesmos, substituindo-os por *dimensões psicopatológicas* que devem ser investigadas, de acordo com seu nível de gravidade, a saber: positivo (alucinações, delírios), desorganização (do pensamento e da conduta motora), sintomas negativos (embotamento afetivo e avolição), sintomas afetivos (depressão e mania) e sintomas cognitivos (déficit da capacidade de abstração e comprometimento das funções cognitivas).

De acordo com as diretrizes diagnósticas da Classificação Internacional de Doenças em sua 10ª edição (CID10), para o diagnóstico de esquizofrenia, é necessário a existência de, no mínimo, um sintoma do grupo listado abaixo como (a) e (d), ou sintomas de, pelo menos, dois dos grupos referidos como (e) a (h) que devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um período de 1 mês ou mais.

- (a) eco do pensamento, inserção ou roubo do pensamento, irradiação do pensamento;
- (b) delírios de controle, influência ou passividade, claramente, referindo-se ao corpo ou aos movimentos dos membros ou pensamentos específicos, ações ou sensações percepção delirante;
- (c) vozes alucinatórias, comentando o comportamento do paciente ou discutindo sobre o paciente ou outros tipos de vozes alucinatórias vindos de alguma parte do corpo;
- (d) delírios persistentes de outros tipos que são, culturalmente, inapropriados e completamente impossíveis, tais como, identidade política ou religiosa ou poderes e capacidades sobre-humanas (p. ex., ser capaz de controlar o tempo ou de se comunicar com alienígenas de outro planeta);

- (e) alucinações persistentes de qualquer modalidade, quando acompanhadas por delírios "superficiais" ou parciais, sem claro conteúdo afetivo, ou por ideias sobrevaloradas persistentes ou quando ocorrem todos os dias durante semanas ou meses continuamente;
- (f) intercepções ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente, irrelevante ou neologismos;
- (g) comportamento catatônico, tal como, excitação, postura inadequada ou flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor;
- (h) sintomas "negativos", tais como, apatia marcante, pobreza do discurso e embotamento ou incongruência de respostas emocionais, usualmente resultando em retraimento social e diminuição do desempenho social; deve ficar claro que estes sintomas não são decorrentes de depressão ou medicação neuroléptica; e
- (i) uma alteração significativa e consistente na qualidade global de alguns aspectos do comportamento pessoal, manifestada por perda de interesse, falta de objetivos, inatividade, uma atitude ensimesmada e retraimento social ⁽²⁾. A CID-10 mantém os tradicionais subtipos da esquizofrenia.

Para um adequado e confiável diagnóstico da esquizofrenia são utilizados instrumentos, tais como, a Entrevista Clínica Estruturada (*Structured Clinical Interview*) SCID-5 ⁽⁹⁾, que é um instrumento destinado à elaboração do diagnóstico de transtornos mentais, entre eles, a esquizofrenia, de acordo com os critérios diagnósticos da DSM-5 (American Psychiatric Association) ⁽⁹⁾.

1.4 Avaliação da Gravidade dos Sintomas da Esquizofrenia: Escalas de Avaliação

Escalas de avaliação são instrumentos padronizados compostos por conjuntos de itens que permitem identificar, quantificar características psíquicas e comportamentais com o objetivo de estimar a intensidade e frequência de sintomas e comportamentos. Não devem ser usadas com o objetivo de fazer diagnóstico, e sim, de avaliar as mudanças de determinados sintomas de forma padronizada, documentando e uniformizando a linguagem e assim melhorar a comunicação entre os profissionais.

A Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale-BPRS) ⁽¹⁰⁾, publicada em 1962, foi o primeiro instrumento de avaliação da gravidade das psicoses, por meio de 18 sintomas. Já a Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia (Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia-CDRS)(11), é indicada especificamente para a avaliação dos sintomas depressivos em pacientes com esquizofrenia. Foram criadas escalas para dimensões específicas da esquizofrenia, tais como, a Scale of Assessment of Positive Symptoms (SAPS) ⁽¹²⁾, a Auditory Hallucinations Rating Scale, a Scale of Assessment of Negative Symptoms (SANS) ^(12, 13). No entanto, a escala mais utilizada em todo mundo para avaliação da gravidade dos sintomas da esquizofrenia é a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ⁽¹⁴⁾, que tem 30 sintomas, subdivididos em três subescalas: positiva, negativa e psicopatologia geral.

Por sua vez, diversas análises fatoriais mostraram que a PANSS está organizada em cinco dimensões ou fatores, ou domínios, a saber ⁽¹⁵⁾: Positivo,

Negativo, Cognitivo, Ansiedade-Depressão e Excitação ⁽¹⁵⁾ que, como se pode observar, são muito semelhantes àsquelas descritas na DSM-5.

1.5 Tratamento Farmacológico da Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença crônica que necessita de um tratamento multiprofissional, combinando as abordagens farmacológica e psicossocial a medidas para melhorar a adesão ao tratamento, evitando assim novas crises e hospitalizações.

As principais diretrizes (ou guidelines) de tratamento da esquizofrenia (APA, WFSBP, RANZP) ^(16, 17, 18), estão de acordo que, do ponto de vista farmacológico, pacientes com esquizofrenia devam ser tratados com antipsicóticos em monoterapia por um período médio entre 4 e 8 semanas, como tratamento de primeira linha, e em caso de resposta insatisfatória após duas tentativas, sendo uma delas um antipsicótico de segunda geração, receberem tratamento com Clozapina.

As etapas do tratamento farmacológico da esquizofrenia podem ser sintetizadas por meio de alguns algoritmos propostos e que servem para guiar o clínico, tais como, o TMAP (*Texas Medication Algorithm Project*) ⁽¹⁹⁾ e o IPAP (*International Psychopharmacology Algorithm Project*) ⁽²⁰⁾ - Figura 1.

O IPAP foi desenvolvido com o apoio do *Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* (CINP), é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como base para o tratamento da esquizofrenia.

O IPAP está em consonância com todos os guidelines do tratamento da esquizofrenia que recomendam que os pacientes devam ser tratados sempre com monoterapia antipsicótica por meio de uma série de passos (de 1 a 11) (Figura 1).

Como pode ser observado dos dados da Figura 1, em cada passo do tratamento devem ser considerados vários aspectos inerentes ao tratamento de pacientes com esquizofrenia, tais como, entre outros, risco de suicídio, episódios de agitação ou violência, adesão ao tratamento para que medidas específicas possam ser tomadas.

Algoritmo de esquizofrenia

© Copyright 2004 International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) www.ipap.org

FONTE: Meltzer and Elkins 2007 ⁽²¹⁾

Figura 1 - International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP)

De acordo com o algoritmo do IPAP, pacientes que respondem ao primeiro e ao segundo tratamento com antipsicóticos em monoterapia são considerados respondedores (pontos 5 e 8) que devem seguir com manutenção com antipsicóticos de primeira ou segunda gerações. Os pacientes que não respondem a dois tratamentos são considerados portadores da Esquizofrenia Refratária ou Resistente e têm indicação precípua de Clozapina (pontos 8 e 9). Aqueles pacientes que não respondem à Clozapina são denominados resistentes à Clozapina (pontos 10 e 11).

1.6 Esquizofrenia Resistente ao Tratamento

Os antipsicóticos representam o principal meio de tratamento da esquizofrenia e, apesar de ser uma doença crônica, pacientes com esquizofrenia respondem ao tratamento com antipsicóticos, quer de primeira geração (APG) ou típicos ou de segunda geração (ASG) ou atípicos ^(22, 23).

Entende-se por *resposta* uma redução da sintomatologia, que pode variar, desde acordo com limites previamente estabelecidos (e.g. 20%-50%), mensurados por escalas com a BPRS ou a PANSS. A ausência de sintomas significativos por um período de tempo (e.g. 6 meses ou mais) é definida como *remissão* ^(24, 25).

Estima-se que entre 30% e 55% dos pacientes com esquizofrenia não apresentem uma resposta aos dois tratamentos adequados com antipsicóticos, como acima descritos, apresentando persistência de sintomas psicóticos e, tais pacientes, são denominados resistentes ao tratamento antipsicótico, refratários ou portadores de Esquizofrenia Resistente a Tratamento (ERT), sendo elegíveis para tratamento com

Clozapina, que é o único antipsicótico que apresenta evidências de eficácia suficientes para ser considerada a medicação de escolha para tal condição ^(17, 26, 27).

Os pacientes com Esquizofrenia Resistente apresentam altas taxas de tabagismo (56%), abuso de álcool (51%), abuso de substâncias (51%) e ideação suicida (44%). A incidência de eventos adversos graves do tratamento foi 4%. A média de qualidade de vida para pacientes que não respondem ou que foram intolerantes ao tratamento foi cerca de 20% menor que os pacientes que apresentaram remissão ⁽²⁸⁾.

Diversas revisões sistemáticas, metanálises e estudos populacionais mostram que a Clozapina é o antipsicótico mais eficaz para o tratamento da ERT ^(29, 30, 31), com impacto importante em variáveis de desfecho, como redução do tempo de hospitalizações ^(32, 33), de agressividade ⁽³⁴⁾, risco de suicídio ⁽³⁵⁾ e de mortalidade ^(36, 37), embora seu uso esteja associado a um maior risco de leucopenia e agranulocitose, mas, que é significativamente reduzido com controle hematológico feito nas 18 semanas, nas primeiras semanas e mensalmente, subsequentemente ⁽²⁷⁾.

A Clozapina é um fármaco que apresenta um dos mecanismos mais completo da psicofarmacologia, bloqueia a estimulação do receptor da serotonina 2A (5 - HT2A), especialmente, quando associada com o fraco bloqueio de receptores D2 da dopamina, sua ação não está limitada aos receptores de 5 - HT2 (em particular, 5 - HT2A e 5 - HT2C) e, em menor grau, aos receptores D2, mas também atua nos outros receptores (D1, D3, D4), histaminérgicos, adrenérgicos e receptores colinérgicos, sendo eleita como tratamento de escolha para os casos de esquizofrenia refratária. Foi desenvolvida nos anos de 1960, porém, nos anos seguintes, acabou por sair do mercado depois de ocorrerem mortes por agranulocitose na Escandinávia, retornando apenas,

em 1988, após os estudos de Meltzer e cols. estabelecerem os padrões hematológicos de monitoramento que são usados hoje.

As doses médias necessárias para a obtenção de um nível sérico terapêutico variam entre 300 e 900 mg, dependendo de fatores como interações medicamentosas e uso de tabaco, já que a nicotina é um fator de indução de metabolismo no citocromo P450, diminuindo, desta forma, o nível plasmático da Clozapina, assim como o ácido Valproico ou Valproato de sódio, já que este reduz em 15% os níveis de Clozapina e 65% de Norclozapina. A janela terapêutica ideal do nível sérico da clozapina está em torno de 350 ng/ml ⁽³⁸⁾.

A primeira definição operacional proposta para ERT foi elaborada para selecionar pacientes no primeiro estudo que introduziu a Clozapina no arsenal terapêutico da esquizofrenia ⁽³⁹⁾. Esta definição incluía três dimensões:

- **Histórica:** Mau funcionamento psicossocial nos últimos 5 anos. História de três tratamentos antipsicóticos (sendo dois de diferentes classes químicas) de duração mínima de 6 semanas com doses equivalentes a 1.000 mg de Clorpromazina/dia (e.g. 20 mg de Haloperidol)
- **Atual:** níveis de gravidade moderada (=4) pela CGI (Escala de Impressão Global) ⁽⁴⁰⁾ e BPRS com total mínimo de 45 pontos, e os sintomas psicóticos (i.e. alucinações, delírios, desconfiança e desorganização conceitual) deveriam ter gravidade mínima de 4,
- **Prospectivo:** não apresentar melhora após tratamento com Haloperidol em doses de até 60 mg/dia, de acordo com os seguintes critérios: não alcançar redução em,

pelo menos, 20% do BPRS, ou não atingir um total de 35, ou não atingir redução do CGI para o nível 3 (levemente doente).

Diante da complexidade desta definição operacional, diretrizes de tratamento (guidelines) e algoritmos internacionais de tratamento como o IPAP, por exemplo, simplificaram a definição da ERT e, em sua grande maioria, passaram a propor que seriam considerados refratários aqueles pacientes que preenchessem somente o critério histórico, isto é, persistência de sintomas psicóticos, embora tenham recebido dois tratamentos, com antipsicóticos de primeira ou de segunda geração, em doses adequadas, por um período entre 4 e 8 semanas cada ^(17, 20, 41, 42, 43, 44). No entanto, Howes, Correll e Kane ⁽³⁸⁾ com um grupo internacional de 50 especialistas em ERT promoveram o consenso denominado TRRIP (*Treatment Response and Resistance in Psychosis*) com o objetivo de aprimorar os critérios operacionais do ERT. Este consenso resultou em uma publicação que define critérios mínimos e ideias para ERT. Nesta publicação, são considerados os critérios mínimos:

- **Sintomas atuais:** devem ser avaliados pelas escalas BPRS ou PANSS, que precisam ter gravidade moderada (=4), estando presentes há, pelo menos, 12 semanas, acompanhados de comprometimento funcional moderado, medido por alguma escala específica;
- **Resposta ao tratamento anterior:** avaliação adequada da resposta aos tratamentos anteriores que devem ter, o mínimo, de 6 semanas cada um. Os pacientes devem ter sido tratados com dois ou mais tipos diferentes de antipsicóticos, com doses iguais ou maiores que 600mg/dia em equivalentes de Clorpromazina, com boa adesão comprovada por vários métodos;

- **Tempo de aparecimento:** precoce (no primeiro ano de tratamento), intermediário (1-5 anos do início do tratamento) e tardio (após 5 anos do início do tratamento); e
- **Dimensões sintomatológicas:** Positivo, Negativo, Desorganização/Cognitivo, Excitação/Hostilidade, Ansiedade/ Depressão.

1.7 Esquizofrenia Resistente à Clozapina

Não se conhece a real prevalência de pacientes que não respondem à Clozapina, sendo estimadas taxas que vão entre 30% e 70% ^(45, 46). Tais pacientes, apesar do tratamento com doses adequadas de Clozapina por, pelo menos, 6 meses apresentam sobretudo persistência de sintomas psicóticos, sendo denominados respondedores incompletos à Clozapina, ultrarresistentes, super-refratários ERC ^(47, 48) ou, de acordo com a nova terminologia, Esquizofrenia Resistente à Clozapina ⁽³⁸⁾.

De modo geral, são definidos como portadores de ERC aqueles pacientes com persistência de sintomas psicóticos apesar do tratamento adequado com doses adequadas de Clozapina por, pelo menos, 6 meses ⁽⁴⁸⁾.

Uma definição operacional foi proposta por Mouaffak ⁽⁴⁶⁾ inclui quatro itens:

- 1- Pelo menos, 8 semanas de tratamento com Clozapina, com níveis plasmáticos ≥ 350 ng/L e falha na melhora de, pelo menos, 20% do total da BPRS;
- 2- Sintomas psicóticos persistentes definidos como ≥ 4 (moderado) em, pelo menos, dois dos quatro sintomas psicóticos do BPRS;
- 3- Gravidade dos sintomas definida como: total do BPRS ≥ 45 e CGI ≥ 4 ; e

- 4- Persistência da doença, como ausência de um período estável de bom funcionamento social e/ ou ocupacional nos últimos 5 anos (incapacidade de manter um trabalho e relacionamentos), e um *Global Assessment Function* (GAF)⁽⁴⁹⁾.

De acordo com o grupo TRRIP⁽³⁸⁾, as novas diretrizes para a ERC são:

- 1- O paciente deve preencher os critérios acima para ERT, porém apresenta resposta inadequada ou incompleta à Clozapina.
- 2- O paciente deve apresentar níveis plasmáticos de Clozapina iguais ou maiores que 350 ng/ml ou (na ausência de possibilidade de dosagem), deve estar sendo tratado com doses de Clozapina iguais ou maiores que 500 mg/dia.

Para o tratamento farmacológico de pacientes com ERC, várias estratégias farmacológicas de potencialização da Clozapina foram testadas, tais como, adição de antipsicóticos convencionais ou de segunda geração⁽⁵⁰⁾, estabilizadores do humor, como a lamotrigina⁽⁵¹⁾ ou agentes glutamatérgicos⁽⁵²⁾ porém nenhuma destas estratégias mostrou ser mais eficaz que o placebo⁽⁵³⁾.

Algumas estratégias não farmacológicas, como a Estimulação Magnética Transcraniana⁽⁵⁴⁾ mostraram certa evidência de eficácia na melhora de sintomas psicóticos em casos de pacientes com ERC com predominância de alucinações auditivas⁽⁵⁵⁾, assim como a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC)⁽⁵⁶⁾.

Uma revisão sistemática e metanálise publicada recentemente⁽⁵⁵⁾ identificou 46 estudos de 25 intervenções, mostrando que a melhor evidência nos casos da ERC é o uso de Aripiprazol, Fluoxetina E Valproato de sódio, como agentes de potencialização para sintomas positivos e Memantina para sintomas negativos. Também certos antipsicóticos (Penfluridol), antidepressivos (Paroxetina, Duloxetina),

Lítio e Ginkgo Biloba mostraram potencial, e a ECT foi altamente promissora. No entanto, estas conclusões são baseadas em estudos curtos e de baixa qualidade ⁽⁵⁵⁾. São necessários ensaios clínicos de alta qualidade para avaliar a eficácia de tratamentos complementares para melhoria dos sintomas em pacientes com ERC. A potencialização com antipsicóticos de segunda geração e antipsicóticos de primeira geração pode ser benéfica, mas a evidência de suporte é de estudos de baixa qualidade. A ECT pode ser eficaz para sintomas positivos resistentes à Clozapina ⁽⁵⁷⁾.

Outra metanálise que avaliou a ECT como potencializador da Clozapina nos pacientes com ERC indica que a ECT adicionada à Clozapina nestes casos é eficaz, relativamente segura e tolerável. Superior à monoterapia, produzindo tamanhos de efeito médios a grandes nas avaliações pós-ECT e final. O comprometimento da memória e a dor de cabeça foram os principais efeitos adversos, mas estes sintomas estavam presentes em não mais do que 24,2% e 14,5% dos pacientes que receberam a ECT e foram leves e transitórios. Estudos adicionais de alta qualidade são necessários para determinar a utilidade do aumento da ECT em pacientes com ERC ⁽⁵⁸⁾.

Como se pôde mostrar nesta revisão, não existem robustas evidências da eficácia de potencialização Clozapina, tanto com agentes farmacológicos como não farmacológicos, porém, o uso da ECT vem sendo preconizado há décadas nos casos de esquizofrenia resistente ⁽⁵⁹⁾.

2 Revisão da Literatura

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Eletroconvulsoterapia: princípios gerais

Dentre os métodos não farmacológicos para a potencialização do tratamento da ERC, destaca-se a Eletroconvulsoterapia (ECT), cujo mecanismo de ação baseia-se na deflagração de uma crise convulsiva generalizada a partir de um estímulo elétrico do sistema nervoso central.

A ECT é o tratamento biológico mais antigo em psiquiatria ainda disponível. Seu mecanismo de ação não é completamente elucidado e um conjunto de teorias o embasam.

A primeira é a hipótese neuroendócrina, que indica que a ECT promove liberação de hormônios hipotalâmicos e hipofisários, alterando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), nesse eixo, as alterações estariam envolvidas nas mudanças do sono, apetite e disfunções sexuais que ocorrem nos transtornos de humor, particularmente. Aumento de cortisol e do tônus do eixo HHA, em situações de estresse e sua desregulação durante a depressão, mostram a possibilidade de envolvimento do eixo na regulação do humor, além disso, as monoaminas estão envolvidas na regulação deste eixo. Os níveis de cortisol, assim como o teste de supressão com Dexametasona tendem a normalizar após um curso efetivo de sessões de ECT em pacientes com transtorno depressivo ⁽⁶⁰⁾. A ECT também pode elevar endorfinas, diminuir os níveis de hormônio de crescimento (GH) e proporcionar a liberação de oxitocina, substância que tem relação com a capacidade de interação e

ligação social. Alterações em fatores neurotróficos como o aumento da liberação do BDNF (fator de crescimento derivado do cérebro) e aumento do fator de crescimento nervoso (NGF) após a ECT, também já foram demonstrados em modelos animais, promovendo efeitos sobre a plasticidade, proliferação sináptica com uma possível ação positiva sobre a psicose ⁽⁶¹⁾. Estudos de neuroimagem funcional mostram mudanças no fluxo sanguíneo em diversas estruturas cerebrais pós-ECT.

A ECT também é implicada a ativar a resposta imunológica inata, aumentando a atividade das células *natural killers* (NK), os níveis plasmáticos de interleucina-6 (IL-6) e interleucina 1 β , normalizando os níveis de TNF- α e diminuindo o de Interferon- γ ⁽⁶¹⁾.

Finalmente em relação aos neurotransmissores, a ECT leva a alterações de várias redes e sistemas, como o serotoninérgico e noradrenérgico, por exemplo. Em relação ao sistema dopaminérgico, alguns modelos animais demonstraram maior capacidade de ligação dos receptores D1 após a ECT. Mas, o mais interessante é que estudos em humanos apontam uma melhora da transmissão dopaminérgica, o que seria um contrassenso se pensarmos apenas na teoria dopaminérgica, como melhor explicação para a esquizofrenia. Pouca investigação concentra-se, especificamente, nos efeitos antipsicóticos da ECT, talvez refletindo a prática clínica no tratamento, pois, para a maior parte do hemisfério ocidental, a ECT é amplamente considerada tratamento para depressão maior e transtorno bipolar, sendo raramente usada no tratamento da esquizofrenia, diminuindo seu uso desde década de 1960, com o advento de medicamentos antipsicóticos eficazes.

A teoria anticonvulsivante propõe que a convulsão é o fenômeno essencial para a eficácia da ECT e promove um aumento dos níveis de neurotransmissores inibitórios, especialmente, o ácido Gama-aminobutírico GABA.

Existe inconsistência entre os grupos de especialistas sobre o uso da ECT e suas indicações. A American Psychiatric Association recomenda o uso da ECT na esquizofrenia nas seguintes circunstâncias: quando os sintomas psicóticos no presente episódio apresentam um início abrupto ou recente, quando a esquizofrenia é do tipo catatônico, ou quando houver histórico de resposta favorável à ECT ⁽⁶²⁾. O Royal College of Psychiatrists declara que 1) enquanto o tratamento de escolha para a esquizofrenia é a terapia medicamentosa, a ECT pode ser considerada para casos resistentes ao tratamento e catatonia, 2) embora exista alguma evidência que comprove a eficácia a curto prazo da ECT, para evidências de sustentação a médio e longo prazo faltam benefícios ⁽⁶³⁾. O *Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda apenas a ECT para doença depressiva, episódio prolongado ou grave de mania ou catatonia (que também pode ocorrer em outros distúrbios, como depressão) ^(64, 65).

Uma revisão incluindo 15 estudos e 1.285 participantes com o objetivo de avaliar os efeitos da ECT em pacientes resistentes à Clozapina mostrou que carece de evidências para apoiar ou desencorajar, como tratamento complementar. São necessários ensaios clínicos mais rigorosos, bem projetados, grandes e em outras regiões do mundo. Sendo assim, o presente estudo tem por principal objetivo ocupar esta lacuna da literatura.

O estudo de Petrides ⁽⁴⁵⁾ e colaboradores é o único estudo randomizado controlado de potencialização da clozapina em pacientes com ERC. Neste estudo

cross-over, os pacientes foram alocados ao grupo ECT ou para o grupo de “tratamento usual” (TAU), isto é, pacientes que foram seguidos somente usando Clozapina. Como o esperado em estudos que usem o tratamento usual como comparador, o grupo que recebeu Clozapina e ECT mostrou melhora significativamente maior que o recebeu TAU ⁽⁴⁵⁾.

O efeito colateral mais comum da ECT é de natureza cognitiva, particularmente, em termos de distúrbios mnêmicos que, na maioria das vezes, são de caráter transitório e nunca relacionado à memória autobiográfica do doente. No entanto, vários estudos mostraram que a ECT melhora a cognição ⁽⁶⁶⁾.

Sabe-se que a dosagem do estímulo a ser aplicada em cada paciente deve ser aquela mais próxima a seu limiar convulsivo, pois dosagens muito acima deste, levam a uma maior chance de prejuízo cognitivo não proporcional à melhora clínica.

Diversos fatores influenciam o limiar convulsivo, incluindo idade, sexo, posicionamento dos eletrodos, agente anestésico utilizado e o uso concomitante de psicotrópicos. Parâmetros como a localização dos eletrodos, o comprimento de onda, a intensidade dos estímulos e a frequência dos tratamentos também influenciam a resposta e o comprometimento cognitivo resultante do tratamento. O posicionamento bilateral, o pulso ultrabreve (até 0,5 ms) e a frequência de 2 a 3 x por semana, proporcionam resposta adequada e baixo prejuízo mnêmico ⁽⁶⁶⁾.

2.2 ECT na Esquizofrenia

Até o desenvolvimento do primeiro neuroléptico, a Clorpromazina, em meados da década de 1950, a ECT era uma das únicas opções de tratamento para a

esquizofrenia. Atualmente, a maioria das publicações indica a ECT nos seguintes casos: catatonia, história pregressa de boa resposta à ECT, risco iminente de suicídio e resposta insuficiente a neurolépticos ^(66, 67, 68, 69, 70, 71).

No caso da esquizofrenia crônica, uma revisão sistemática mostrou ser a ECT superior ao placebo (Sham-ECT), em termos de diminuição de recaídas e aumento da probabilidade de receber alta hospitalar, porém inferior quando comparada ao tratamento com antipsicóticos isoladamente. No entanto, a combinação da ECT com antipsicóticos apresenta evidência de eficácia discretamente maior quando comparada com o uso de antipsicóticos isoladamente ⁽⁷²⁾.

No caso de pacientes com ERT, uma metanálise recente mostrou que a adição da ECT aos antipsicóticos diferentes da Clozapina, foi superior ao tratamento baseado no uso de antipsicóticos em monoterapia em termos da redução da gravidade dos sintomas medidos pelas subescalas positiva e geral da PANSS ⁽⁷³⁾.

As diretrizes de tratamento da esquizofrenia ⁽¹⁷⁾ propõem que a ECT seja usada como alternativa em pacientes com esquizofrenia intolerante ou em adição ao uso de antipsicóticos ⁽⁴³⁾; sendo duas revisões sistemáticas concluíram haver evidências de que a ECT é capaz de potencializar o efeito de qualquer tipo de antipsicótico, que não a Clozapina, em pacientes que não respondem a estes agentes ^(66, 73).

Alguns parâmetros de neuroimagem ou substâncias, como a oxitocina, foram investigados na tentativa de se estabelecer marcadores biológicos de resposta ao ECT, sem achados conclusivos ⁽⁶⁶⁾. Chama atenção que o aumento do Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) é um achado consistente de resposta ao tratamento da Depressão Maior com ECT ⁽⁷⁴⁾, mas este marcador ainda não foi estudado na esquizofrenia.

2.3 ECT na Esquizofrenia Resistente à Clozapina

Max Fink foi o primeiro a propor o uso da ECT adicionada à Clozapina ⁽⁵⁹⁾, desde então vários estudos foram publicados, em sua grande maioria, sob a forma de relatos de casos ou séries de casos, mostrando ser tal procedimento eficaz e seguro ⁽⁷⁵⁾.

Antigas revisões sistemáticas com somente seis publicações totalizando 22 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo em pacientes que receberam ECT, concomitantemente, à Clozapina, mostraram que 16 deles (72,7%) melhoraram substancialmente e só seis (27,3%) tiveram melhora mínima, moderada, ou nula, concluindo que o tratamento combinado parece ser efetivo aos pacientes ⁽⁷⁶⁾.

No entanto, uma revisão sistemática recente seguida de metanálise ⁽⁷⁷⁾ observou que mais estudos são necessários para se recomendar a ECT, uma vez que foram encontrados somente cinco estudos de potencialização da clozapina com ECT, sendo quatro deles abertos ^(78, 79, 80, 81) e só um randomizado controlado ⁽⁴⁵⁾ e seu controle ⁽⁸²⁾.

Nos dados das tabelas de 1 a 5, são apresentadas as principais estratégias de potencialização da Clozapina (incluindo ECT) classificadas do seguinte modo: Primeiro, os principais artigos de potencialização da Clozapina que incluem ECT como uma das estratégias, depois ECT na esquizofrenia seguida por ECT na esquizofrenia resistente e finalmente, ECT na ERC.

A Tabela 5 mostra os únicos nove artigos publicados com ensaios clínicos randomizados com placebo de ECT, sham-ECT na esquizofrenia, o número de participantes em cada braço do trabalho, o número de sessões de ECT e os antipsicóticos utilizados

Tabela 1 - Revisão de estratégias de potencialização da Clozapina que incluem ECT

Título, autor, periódico e ano	Dados apresentados	Conclusões dos autores
Augmentation Strategies in Clozapine-Resistant Schizophrenia, Remington G et al., CNS Drugs 2005 ⁽⁸³⁾ .	Primeira grande revisão de estratégia de potencialização da clozapina. Descreve estudos realizados, uma metanálise e séries de casos de Clozapina+ECT	Sem conclusões sobre a indicação da ECT.
Optimizing clozapine treatment, Nielsen J. Acta Psychiatr Scand, 2011 ⁽⁸⁴⁾ .	Revisão de estratégias de potencialização da Clozapina, mais voltada a efeitos colaterais do que a resposta efetivamente.	Conclui que a ECT deve ser indicada como potencialização da Clozapina para redução dos sintomas positivos, como agressão, pensamento delirante e alucinações e em catatonia.
Augmentation strategies in partial responder and/or treatment resistant schizophrenia patients treated with clozapine Muscatello MR et al., Expert Opin. Pharmacother. 2014 ⁽⁸⁵⁾ .	Revisão de vários estudos de potencialização farmacológica da Clozapina (Antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores do humor). Menciona, não apresenta estudos da ECT.	Não há estudos da ECT suficientes para conclusões, havendo necessidade de mais pesquisas
Treatment resistant schizophrenia: a comprehensive survey of randomised controlled trials. Sinclair D. et al., BMC Psychiatric, 2014 ⁽⁸⁶⁾ .	Seleção de ECR comparando ECT, antipsicóticos, EMT e TCC. Investiga as intervenções sem se aprofundar nos resultados	Mostra só um panorama das pesquisas somente.
Combined use of clozapine and ECT: a review, Grover S, Acta Neuropsychiatrica, 2015 ⁽⁸⁷⁾ .	Revisão de literatura de vários estudos incluindo ECT, Clozapina, Esquizofrenia e outros diagnósticos como Transtorno Bipolar e Esquizoafetivo.	Mostra que embora existam evidências estas são frágeis e há necessidade de mais estudos além da psicopatologia, os estudos também devem avaliar outras medidas de resultado, como qualidade de vida e funcionamento sociocupacional. Também refere que há necessidade de estudos multicêntricos em mais de um país com o mesmo modelo para reforçar futuras evidências.
Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Siskind DJ et al., Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2018 ⁽⁵⁵⁾ .	Revisão de vários estudos de potencialização farmacológica da clozapina (Antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores do humor) bem como psicoterapia, TMS só mencionando um estudo com ECT (Petrides et al., 2015)	Não há estudos de ECT suficientes para conclusões, havendo, necessidade de mais estudos. A ECT é considerada uma grande perspectiva

Continua

Tabela 1 - Revisão de estratégias de potencialização da Clozapina que incluem ECT (conclusão)

Título, autor, periódico e ano	Dados apresentados	Conclusões dos autores
Clozapine augmentation strategies – a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. Wagner E. et al., 2019 ⁽⁵⁷⁾ .	Revisão de vários estudos de potencialização da Clozapina: farmacológica antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores do humor e não farmacológicos: TCC (Terapia Cognitivo Comportamental), EMT (Estimulação Magnética Transcraniana), ETCC (Estimulação Transcraniana por corrente contínua).	A ECT parece ser uma estratégia complementar não farmacológica eficaz como potencializadora da Clozapina, no entanto, isto é baseado em apenas um estudo de alta qualidade de Petrides et al. Não há estudos da ECT suficientes para conclusões, havendo necessidade de mais estudos. A ECT é considerada uma grande perspectiva.

Tabela 2 - ECT em esquizofrenia

Título, autor periódico e ano	Dados Apresentados	Conclusão dos Autores
Electroconvulsive therapy for schizophrenia (Review). Tharyan P et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 ⁽⁷²⁾ .	Revisão de ensaios clínicos controlados randomizados que compararam a ECT com o placebo, o Sham ECT (n=382), as intervenções não farmacológicas e os medicamentos em pacientes com esquizofrenia, transtorno esquizofrênico ou transtorno mental crônico.	O uso da ECT foi superior ao Sham-ECT. Os estudos são de baixa qualidade, em sua maioria, heterogêneos. Aponta para a necessidade de estudos grandes e bem projetados.
Somatic therapies for treatment-resistant psychiatric disorders. Braga R. and Petrides G. Revista Brasileira de Psiquiatria, 2007 ⁽⁶⁹⁾ .	Revisão de diversos tratamentos como ECT, EMT, terapia magnética convulsiva, estimulação do nervo vago e a estimulação cerebral profunda para quadros psiquiátricos como depressão, transtorno obsessivo compulsivo e mania bipolar	A eficácia da ECT na esquizofrenia é menos clara. Os resultados de nove estudos controlados, duplos-cegos são confusos e difíceis de interpretar. A maioria dos estudos utilizou um número limitado de sessões da ECT e não incluiu pacientes resistentes ao tratamento. A ECT pode ser indicada sobretudo para pacientes ERT.
Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia : A Review of recente literature. Sanghani SN. Co-psychiatry.com, 2018 ⁽⁶⁶⁾ .	Revisão de publicações da ECT em esquizofrenia (estudos retrospectivos, prospectivos e metanálises).	ECT é efetiva na potencialização do tratamento com antipsicóticos, porém não há descrição da ação em sintomas separadamente. Indica a necessidade de estudos maiores, inclusive, o uso de biomarcadores.
Maintenance ECT in schizophrenia: A systematic review. Ward WD, Psychiatry Research, 2018 ⁽⁷⁰⁾ .	Revisão sistemática avaliando o uso da ECT de manutenção na esquizofrenia.	Eficaz na prevenção de recaídas com efeitos colaterais cognitivos, persistentes são mínimos.
Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review. Ali AA et al. Mol Neuropsychiatry 2019 ⁽⁷¹⁾ .	Revisão da literatura, ECT e esquizofrenia.	Alguns estudos indicam que a adição da ECT é uma opção de tratamento seguro e eficaz para pacientes resistentes e apresenta efeitos colaterais cognitivos mínimos e, em alguns casos, até melhora na cognição. Indica a necessidade de estudos maiores e sugere o uso de biomarcadores na avaliação.

Tabela 3 - ECT na Esquizofrenia Resistente

Título, autor periódico e ano	Dados Apresentados	Conclusão dos Autores
Concurrent administration of clozapine and ECT: a successful therapeutic strategy for a patient with treatment-resistant schizophrenia. Bhatia SC et al., JECT, 1998 ⁽⁸⁸⁾ .	Relato de caso de paciente resistente com diagnóstico de Esquizofrenia resistente que obteve melhora na combinação ECT e Clozapina.	Segurança e eficácia da combinação
Combined Electroconvulsive Therapy And Clozapine In Treatment -Resistant Schizophrenia, Kales HC, Prog. Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat. 1999 ⁽⁸⁹⁾ .	Revisão de quatro casos de pacientes com ERT.	A combinação clozapina e ECT bilateral foi segura, e sendo eficaz em alguns pacientes; no entanto, seus efeitos benéficos duraram pouco. O impacto a longo prazo da ECT no curso da esquizofrenia em pacientes com ERC não foi totalmente elucidado.
ECT for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Response from the Far East to the UK. NICE Report. Chanpattana W. Journal of ECT, 2006 ⁽⁹⁰⁾ .	Revisão da literatura com o objetivo de avaliar o real papel da ECT na ERT.	Crítica do relatório NICE, diz que são necessários mais estudos para que o papel da ECT na Esquizofrenia fique mais claro.
Comparative Study of Clozapine, Electroconvulsive Therapy (ECT), and the Combination of ECT with Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenic Patients Masoudezadeh A. et al., Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences 2007 ⁽⁹¹⁾ .	O estudo comparou três grupos com seis pacientes em cada, um grupo recebeu só ECT, o outro apenas Clozapina e o terceiro ECT e Clozapina. A resposta foi avaliada pela aplicação da PANSS. A redução dos escores da PANSS foi 46% no grupo da clozapina, 40% no grupo só ECT e 71% no grupo da combinação. A diferença entre o grupo de combinação e os outros grupos foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$). Não houve efeitos adversos significativos com o tratamento combinado ECT e Clozapina.	A Combinação de Clozapina e ECT foi segura e eficaz para todos os sintomas dos pacientes, sobretudo aos sintomas negativos e aos distúrbios individuais, ocupacionais, funcionais e sociais dos pacientes. Portanto, é um tratamento alternativo adequado para a esquizofrenia resistente.
The efficacy of ECT in the treatment of schizophrenia. A systematic review. Poublon NA, Erasmus Journal of Medicine, 2011 ⁽⁹²⁾ .	Pesquisa de ECR de ECT e Sham-ECT : 6 ERC e todos relataram uma tendência de diminuição da gravidade da doença tanto na ECT como em sham-ECT.	Há evidências para a eficácia da ECT em comparação à Sham- ECT, no entanto existe papel do efeito placebo.

Continua

Tabela 3 - ECT na Esquizofrenia Resistente (conclusão)

Título, autor periódico e ano	Dados Apresentados	Conclusão dos Autores
Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. Wang W. et al., Shanghai Archives of Psychiatry, 2015 ⁽⁹³⁾ .	Revisão sistemática e metanálise da literatura disponível em inglês e chinês sobre ECT no tratamento da esquizofrenia refratária.	Há poucos ensaios clínicos randomizados controlados de alta qualidade sobre a combinação de medicamentos antipsicóticos e ECT no tratamento da esquizofrenia refratária. Esta combinação poderá melhorar os sintomas, mas as informações metodológicas são incompletas na maioria dos estudos, viés de publicação (favorecendo estudos com melhores resultados no grupo de tratamento combinado), e a baixa qualidade das evidências sobre os resultados adversos, o comprometimento cognitivo e o funcionamento geral levanta questões sobre a validade dos resultados.
Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics (both clozapine and non-clozapine) in treatment resistant schizophrenia: A comparative meta-analysis. Ahmed S. Heliyon, 2017 ⁽⁹⁴⁾ .	Revisão de 23 estudos com 1179 pacientes no total avaliando ECR e estudos abertos com a ECT como adjuvante no tratamento da ERT. Pacientes em uso de Clozapina e /ou outros antipsicóticos.	ECT mostrou-se eficaz na redução dos escores das escalas de forma significativo. A Clozapina manteve sua posição como o tratamento mais eficaz para Esquizofrenia resistente ao tratamento, seguida de flupentixol.
Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia (Review), Sinclair DMJ et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2019 ⁽⁶⁵⁾ .	Revisão de 15 estudos envolvendo 1.285 participantes (1.264 participantes com idade média entre 18 e 46 anos) com esquizofrenia resistente ao tratamento e uso de diversos antipsicóticos.	Evidências de qualidade moderada indicam que, em relação ao tratamento padrão, a ECT tem um efeito positivo na resposta clínica de médio prazo para ERC.

Tabela 4 - ECT na esquizofrenia Resistente à Clozapina

Título, autor periódico e ano	Dados Apresentados	Conclusões dos autores
Concurrent Administration of Clozapine and Electroconvulsive Therapy in Clozapine-Resistant Schizophrenia, Havaki-Kontaxaki B.J, Clin Neuropharmacol 2006 ⁽⁷⁶⁾ .	Revisão de estudos sobre a eficácia e segurança da administração da Clozapina e ECT em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo resistentes à CLZ.	Existem evidências preliminares da combinação ser segura e efetiva nos pacientes com ERC; no entanto, as deficiências metodológicas dos casos analisados limitam o impacto das evidências fornecidas. Mais estudos cuidadosamente projetados são necessários para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento combinado a curto e a longo prazos.
Schizophrenia: when a Clozapine fails. Miyamoto S. co-psychiatry.com, 2015 ⁽⁹⁵⁾ .	Revisão de evidências de potencialização da Clozapina com medicamentos, ECT e EMT.	Refere que pode ser uma opção promissora, cita 2 ECR, sendo um deles Petrides et al 2015. Cita que ECT pode ser uma estratégia promissora na potencialização porém, refere sobre a necessidade de mais estudos
Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Lally J. et al. Schizophrenia Research, 2016 ⁽⁷⁷⁾ .	Revisão da literatura para avaliar a eficácia da ECT nos pacientes resistentes à Clozapina.	Escassez de estudos controlados publicados na literatura, apenas um ERC, Petrides, et al., 2015. Sugerem que a ECT pode ser eficaz e segura, porém apontam a necessidade de mais estudos.
Is electroconvulsive therapy effective as augmentation in clozapine-resistant schizophrenia? Kittsteiner Manubens L. et al., Medwave 2016 ⁽⁹⁶⁾ .	Revisão da literatura para avaliar a eficácia da ECT nos pacientes resistentes à clozapina: 6 revisões sistemáticas, incluindo 55 estudos (N=368), entre eles seis ensaios clínicos randomizados com ERC.	Refere que a ECT pode ser eficaz na potencialização da Clozapina nos pacientes com ERC, mas, de forma global as evidências são de baixa qualidade.
ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials, Wang G. Journal of Psychiatric Research, 2018 ⁽⁵⁸⁾ .	Meta-análise e revisão da literatura de publicações sobre ECT na ERC.	A ECT adicionada à Clozapina para a ERC é eficaz, relativamente segura e tolerável. A melhora dos sintomas mostrou que a adição de ECT à Clozapina era superior à monoterapia, produzindo tamanhos de efeitos médio a grande na avaliação pós-ECT e na avaliação do endpoint. O comprometimento da memória e a cefaleia foram os principais efeitos adversos, mas estes sintomas estavam presentes em não mais de 24,2% e 14,5% dos pacientes que receberam a intervenção. Estudos adicionais de alta qualidade são necessários.

Continua

Tabela 4 - ECT na esquizofrenia Resistente a Clozapina (conclusão)

Título, autor periódico e ano	Dados Apresentados	Conclusões dos autores
Long-term clinical efficacy of maintenance electroconvulsive therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia on clozapine. Youn T. et al., Psychiatric Research, 2019 ⁽⁹⁷⁾	<p>Estudo retrospectivo de 2 anos de observação foi realizado para explorar a ECT de manutenção é benéfica para longo prazo na remissão dos sintomas. Foi usada a PANSS plotada para cada paciente e comparada, usando um modelo de efeito misto linear.</p> <p>Cerca de 38 pacientes foram acompanhados e classificados em três grupos: (1) Clozapina isolada (CZP, n = 15), (2) ECT agudo (A-ECT, n = 11) e (3) ECT agudo com M-ECT (M-ECT, n = 12). O número médio e o intervalo de sessões da ECT, durante o período de manutenção no grupo M-ECT, foi $39,0 \pm 26,7$ e $15,6 \pm 8,4$ dias, respectivamente.</p>	<p>Não foram observados efeitos adversos persistentes ou graves. Em conclusão, A A-ECT aumentou o efeito da Clozapina, mas a M-ECT foi necessária para sustentar a melhora dos sintomas.</p>

Tabela 5 - Estudos de ECT vs Sham em Esquizofrenia

Publicação: Título, autor periódico e ano	N ECT	N Sham	Número de sessões	Antipsicótico	Resultados
ECT for Schizophrenia. Taylor P, The Lancet, 1980 ⁽⁹⁸⁾ .	10	10	8-12	Clorpromazina (300 mg) ou Trifluoperazina (15 mg)	Ambos os grupos melhoraram, mas no grupo ECT foi maior que a dos controles, após seis tratamentos (p = 0,02) e no final do tratamento (p = 0,0004)
Role of ECT phenothiazine combination in schizophrenia. Agarwal AK. Indian Journal of Psychiatry, 1985 ⁽⁹⁹⁾ .	15	15	8	Clorpromazina 600 mg a 1.200 mg	Não houve diferenças significativas entre os grupos.
Leicester ECT Trial: Results in Schizophrenia. Brandon S. et al, British Journal of Psychiatry, 1985 ⁽¹⁰⁰⁾ .	9	8	8	Clorpromazina cerca de 300 mg	Melhora no grupo que recebeu a ECT e sugere estudos maiores.
The Efficacy of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Schizophrenia A Comparative Study. Abraham KR et al., British Journal of Psychiatry, 1987 ⁽¹⁰¹⁾ .	11	11	8	Trifluoperazina 20 mg	Os grupos não apresentaram diferenças significativas. A superioridade da ECT real não foi confirmada ao final de 6 meses.
An Exploratory Evaluation of ECT in Haloperidol-Treated DSM-IIR Schizophreniform Disorder. Sarkar P. Convulsive Therapy, 1994 ⁽¹⁰²⁾ .	15	15	6	Haloperidol 15 mg	Não houve diferenças entre os grupos.
Efficacy of combined ECT after two weeks of neuroleptics in schizophrenia: A double blind controlled study. Sarita EP et al. Nimhans J. 1998 ⁽¹⁰³⁾ .	24	12	Sem informação	Haloperidol Cerca de 15 mg	Houve uma redução no Escore BPRS de ambos os grupos. No entanto, sem diferenças significativas.

Continua

Tabela 5 - Estudos de ECT vs Sham em Esquizofrenia (conclusão)

Publicação: Título, autor periódico e ano	N ECT	N Sham	Número de sessões	Antipsicótico	Resultados
A controlled trial of modified electroconvulsive therapy in schizophrenia in a Nigerian teaching hospital. Ukpong DI. West Afr J Med, 2002 ⁽¹⁰⁴⁾ .	9	7	6	Clorpromazina cerca de 300 mg	Redução da BPRS em ambos os grupos.
Efficacy of Electroconvulsive Therapy in Treatment Resistant Schizophrenia: A double-blind study. Goswami U. Indian Journal of Psychiatry. 2003 ⁽¹⁰⁵⁾ .	15	10	6	Clorpromazina 1000 mg	Os pacientes tratados com ECT melhoraram ($p < 0,002$) após 6 ECTs, e o grupo que recebeu ECT simulado não o fez. Em ambos os grupos, no entanto, os escores CGI não mudaram significativamente, sugerindo um padrão de resposta dissociado.
Efficacy of electroconvulsive therapy augmentation for partial response to clozapine: a pilot randomized ECT – sham controlled trial. Melzer-Ribeiro et al. Arch Clin Psychiatry. 2017 ⁽¹⁰⁶⁾	12	7	12	Clozapina cerca de 500 mg	Não houve diferenças entre os grupos

Com esta revisão, foi possível concluir que ainda não existem evidências suficientes para indicar a ECT na esquizofrenia resistente à Clozapina, pois existe apenas uma ERC com placebo ⁽¹⁰⁶⁾ em pacientes usando Clozapina em tempo e dose adequada conforme as novas diretrizes para ERC ⁽³⁸⁾.

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

- 1- Apresentar o primeiro estudo piloto publicado pela pesquisadora, comparando pacientes ERC que receberam ECT vs Sham;
- 2- Apresentar uma reanálise deste mesmo estudo agora, utilizando o método e individual, item metaanálise por meio de artigo submetido;
- 3- Apresentar resultados parciais de estudo randomizado controlado que está em andamento comparando ECT-Sham em pacientes com ERC com desenho muito semelhante ao estudo piloto publicado, porém com metodologia aperfeiçoada. Portadores da ERC estão incluídos, definidos por critérios bem estabelecidos e submetidos à dosagem de Clozapina. Os pacientes estão sendo randomizados para dois grupos: ECT ou de Sham-ECT (placebo). Ambos os grupos recebem Clozapina. O grupo ativo recebe 20 sessões da ECT antecedida de procedimento anestésico padrão e o grupo Sham recebe igual número de sessões, mas somente com procedimentos anestésicos leves para sedação. O desfecho primário é a melhora na escala PANSS, e os desfechos secundários são melhora em outras escalas, tais como: a CGI-Esquizofrenia (GCI-SCH) e Calgary. Os outros desfechos secundários incluem melhora da cognição pela Bateria Consensual Cognitiva MATRICS, bem como da qualidade de vida do paciente (QoL) e da sobrecarga do cuidador principal (FBIS). Será utilizado também o Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) como marcador biológico de melhora da ECT. Os pacientes estão sendo

avaliados na linha de base e após o tratamento. O método estatístico para análise dos resultados será o de modelos mistos (Mixed Model), bem como avaliação do tamanho de efeito pelo d de Cohen. A seleção de pacientes está sendo realizada no Programa de Esquizofrenia do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP (Projesq) e os procedimentos de ECT e Sham-ECT no Serviço de Eletroconvulsoterapia do IPq-HC- FMUSP.

4 Métodos

4 MÉTODOS

4.1 Método: Estudo randomizado controlado com placebo para avaliar a eficácia da ECT na ERC

Procedimentos gerais:

Os pacientes, após a triagem, assinam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e são submetidos à avaliação rotineira do Serviço de ECT do Instituto de Psiquiatria da FMUSP que consiste em avaliação clínica e odontológica, bem como na realização de exames subsidiários que devem estar dentro dos padrões de normalidade.

Sendo diagnosticados como portadores de esquizofrenia, de acordo com os critérios da DSM-5 ⁽³⁾, mediante aplicação de SCID-CV(9), realizam dosagem de nível sérico de Clozapina para verificar se apresentam níveis terapêuticos adequados (≥ 350 ng/ ML) ⁽¹⁰⁷⁾.

Instrumentos de avaliação:

Os pacientes são avaliados na linha de base e no final do estudo por meio das seguintes escalas:

1-PANSS e CGI para esquizofrenia (CGI-SCZ). Escala de Calgary para avaliar a depressão na esquizofrenia (Calgary) ⁽¹¹⁾. Qualidade de Vida na esquizofrenia, FBIS ⁽¹⁰⁸⁾ e bateria neuropsicológica específica para avaliação de esquizofrenia (MATRICS) ⁽¹⁰⁹⁾, antes do início do ciclo de ECT e, novamente após o término da série e 6 meses após seu término.

A segurança é garantida pelo seguimento rígido dos protocolos de exames e avaliações pré-ECT de nosso serviço e pelos exames periódicos exigidos pelo uso de Clozapina, e pela avaliação neuropsicológica que mostrará a segurança cognitiva do tratamento.

Após a realização de todas as avaliações, os pacientes recebem um ciclo de 20 aplicações da ECT, ao longo de 5 semanas (duas vezes por semana), ou o *Sham* ECT, de acordo com o esquema de randomização, além da Clozapina.

Todos os pacientes realizam exames hematológicos mensais, como preconizados aos pacientes que fazem uso da Clozapina ⁽¹¹⁰⁾. A dosagem sérica da Clozapina é realizada na visita basal. Caso o paciente apresente nível sérico abaixo do terapêutico ao acima deste (nível tóxico) sua medicação é reajustada e a Clozapina dosada novamente, estando então em nível terapêutico, o paciente será novamente avaliado e aplicadas as escalas para que se possa avaliar se mantém a sintomatologia. No caso positivo, iniciará o protocolo. Todos os pacientes que são randomizados para o grupo placebo, ao término das aplicações são avaliados e encaminhados para receber 20 sessões do tratamento com a ECT, sendo reavaliados novamente ao término destas.

4.2 População do Estudo

4.2.1 Pacientes

A população do estudo foi formada por pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, de acordo com a DSM 5 e considerados resistentes à Clozapina (ERC) 1-Pacientes com ERC, já em uso de Clozapina em dose adequada por, pelo menos, 6 meses e apresentando ainda resposta insatisfatória. Provenientes do ambulatório do Programa de Esquizofrenia (Projesq) do Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Coordenador: Prof. Dr. Hélio Elkis), de outros programas especializados do IPq, bem como de outros serviços de psiquiatria de São Paulo que encaminhem pacientes ao Projesq, onde passarão a ser acompanhados durante este protocolo e por, pelo menos, por 180 dias após seu término.

Estão sendo selecionados pacientes com boa adesão ao tratamento e que tenham um acompanhante responsável.

As sessões de ECT são realizadas no Serviço de ECT do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Este serviço existe há vários anos, sendo um dos maiores e mais especializados do País. O serviço conta com duas salas de aplicação da ECT, sala de recuperação anestésica, equipe de médicos psiquiatras, anestesistas e enfermagem especializados e com larga experiência no procedimento. O serviço segue as normas vigentes para uso da ECT de acordo com a *RESOLUÇÃO CFM nº 2.057/2013* (Publicada no D.O.U. de 12 de novembro de 2013, Seção I, p. 165-171) O serviço está sob a responsabilidade do Prof. Dr. Sérgio Paulo Rigonatti.

4.2.2 Cuidadores (familiares) responsáveis:

Estão sendo objeto da aplicação de escala específica (FBIS) ⁽¹⁰⁸⁾ para avaliação de sobrecarga da doença.

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

4.3.1 Critérios de Inclusão

Estão incluídos os pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia, de acordo com os critérios do DSM5 da Associação Psiquiátrica Americana (APA).

Idade dos pacientes: 18 e 59 anos, homens e mulheres;

No caso de mulheres em período fértil, estas deverão utilizar algum método seguro de anticoncepção como, por exemplo, uso de contraceptivos hormonais e/ou uso de preservativos. Os pacientes devem estar em tratamento com Clozapina há, pelo menos 6 meses, com ou sem tratamento adjuvante, porém apresentando resposta insatisfatória, definida de acordo com os seguintes critérios na linha de base do estudo:

- Diagnóstico de Esquizofrenia Resistente à Clozapina, de acordo com os critérios TRRIP que incluem dosagem de Clozapina (≥ 350 ng/mL)
- CGI- ≥ 4 ,
- PANSS total ≥ 60
- Subescala Positiva, Negativa ou Geral da PANSS com 4 itens ≥ 4

Apresentar os seguintes exames dentro dos limites da normalidade:

- Ressonância Magnética de Encéfalo;
- Raio X de Tórax em duas posições;

- Funções Tireoidiana :TSH, T4L
- Função Renal: Ureia e Creatinina
- Sódio e Potássio
- Glicemia de jejum;
- Hemograma completo;
- Coagulograma (Tempo de Protrombina, Tempo de Coagulação)
- Funções Hepáticas: Transaminases Glutâmica e Oxalacética, Fosfatase Alcalina, Gama Glutamil Transferase (Gama GT).
- Avaliação Clínica pré-Anestésica; e
- Avaliação Odontológica.

Todos os pacientes e/ou o responsável legal assinam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de participar do estudo.

4.3.2 Critérios de Exclusão

São excluídos do estudo os candidatos que apresentarem:

- Doença clínica somática não estabilizada nos 3 meses que antecedem o estudo;
- Outros transtornos psiquiátricos Comórbidos tais como Transtorno Depressivo Maior ou Transtorno Bipolar;
- Exames laboratoriais com valores significativamente anormais que persistam por mais de 2 semanas;
- Ausência de residência permanente durante o período do estudo;
- Histórico de má adesão ao tratamento; e
- Histórico de uso de ECT nos 6 meses que antecederem o início do estudo.

4.4 Dosagem da Clozapina

O paciente já em tratamento há, pelo menos, 6 meses, têm seu nível sérico da Clozapina avaliado laboratorialmente. Se estiverem dentro da faixa considerada terapêutica (≥ 350 nanogramas/ mL) ⁽¹¹¹⁾ permanecem tomando a mesma dose da Clozapina. Caso seja constatado um nível subterapêutico da Clozapina plasmática, os pacientes terão sua dose de Clozapina ajustada até atingirem o nível terapêutico plasmático. Após atingirem o nível terapêutico plasmático, deverão ser incluídos no estudo apenas se não apresentarem melhora do quadro psicopatológico, sendo assim serão novamente submetidos à avaliação clínica pela escala da PANSS.

4.5 Dosagem do BDNF

Todos os pacientes são submetidos à dosagem do nível sérico de BDNF (Fator Neurotrófico derivado do cérebro). Tal marcador está diminuído nos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e apresenta aumento de suas taxas com o uso dos antipsicóticos, sugerindo que pode ser um biomarcador de resposta ao tratamento. As dosagens são realizadas no Laboratório de Neurociências do Instituto de Psiquiatria (LIM 27- Responsável Prof Dr Wagner Farid Gattaz).

4.6 Randomização

O programa randomizer.com foi usado para gerar blocos de 20 pacientes em randomização 1 e 2, onde 1 é ECT e 2 sham-ECT. A cada 20 pacientes a randomização volta para o número e a combinação reinicia-se. A posição de cada paciente nessa randomização é aleatória, de acordo com sua entrada no projeto.

4.7 Técnicas de ECT

O aparelho usado no presente projeto é o MECTA, SpECTrum 5000Q (Mecta Corp., Lake Oswego, Oregon). Os eletrodos são posicionados bilateralmente e a carga titulada, iniciando com 64 mC (parâmetros estáticos de 0,5 ms de duração de pulso, 40 Hz de frequência, 2 segundos de duração e intensidade de corrente de 0,8mA). Caso o primeiro estímulo não desencadeie uma crise convulsiva, monitorizada pelo eletroencefalograma, a carga será aumentada progressivamente para 128 mC e 256 mC. Caso nenhuma das três aplicações sucessivas venha desencadear uma crise generalizada efetiva, ou seja, que dure pelo menos 20 segundos, o procedimento será interrompido, e terá continuidade na sessão seguinte, onde a carga será aumentada no mesmo padrão, com novos ajustes dos parâmetros. A carga necessária para desencadear uma crise é considerada o limiar convulsivo do paciente, e na próxima sessão será multiplicada por 2,5, com o ajuste adequado dos parâmetros estáticos.

Caso o paciente apresente efeitos colaterais da aplicação de ECT, tais como confusão mental importante, crises hipertensivas ou arritmia cardíaca, sempre o risco envolvido será avaliado e considerada a possibilidade de interromper o tratamento.

Medicamentos comumente utilizados nos procedimentos anestésicos para ECT e respectivas funções:

- 1- Etomidato: (anestésico mais usado em nosso serviço), é um anestésico que pode aumentar a duração das crises, tem recuperação mais lenta, maior incidência de movimentos musculares involuntários, aumento do tônus muscular e duração das convulsões;
- 2- Propofol: Primeira opção anestésica neste protocolo, pode aumentar o limiar convulsivo, com isso, diminui a duração da crise, o que poderá comprometer a eficácia do tratamento (no caso de impossibilidade de seu uso, será substituído por Etomidato). Não apresenta interação com os antidepressivos, e o tempo de recuperação é curto. Excelente opção medicamentosa nos casos de hipertensão arterial. Será administrado pelo anestesista precedido de aplicação de Xilocaína como pré-sedação da veia de acesso periférico;
- 3 - Relaxantes musculares: Utilizados com o propósito de diminuir as contrações musculares eliminando, assim, o risco de fraturas e demais lesões possíveis. Utiliza-se a Succinilcolina na dose de 0,5 mg/Kg;
- 4- Agentes Anticolinérgicos: A Atropina é uma boa opção para minimizar a sialorreia e a bradicardia (em alguns casos, até assistolia) que ocorrem durante a aplicação;
- 5- Dipirona: Prescrita apenas aos pacientes que queixarem dores musculares ou cefaleia e que não tenham história de reação alérgica; e
- 6- Ondasentrona: Prescrita apenas aos pacientes que se queixarem de náuseas.

4.8 Sham-ECT

A técnica do *Sham* ECT consiste na preparação habitual do paciente para realização do procedimento ECT, de forma que o paciente é submetido à anestesia com Propofol na dose de, aproximadamente, 1 mg/Kg, porém não recebe a descarga elétrica, nem relaxante muscular sendo, então, encaminhado para recuperação anestésica ao término da sedação. Os eletrodos são posicionados bilateralmente com gel como de costume, para que os pacientes não percebam diferença dos demais que saem com um pouco de gel nas têmporas.

A sedação com Propofol, no grupo controle (Sham-ECT), está sendo monitorada considerando os parâmetros ventilatórios e hemodinâmicos.

4.9 Procedimento Anestésico específico

Na ECT, os objetivos da anestesia são:

- a) promover hipnose para que não haja consciência e lembrança do tratamento;
- b) relaxamento muscular minimizando as contrações musculares, evitando fratura de ossos e dentes durante a crise convulsiva;
- c) proteção do sistema nervoso autônomo, reduzindo o aumento de produção de secreção da saliva que pode dificultar a ventilação; e
- d) tratamento das alterações hemodinâmicas decorrentes da ativação simpática do sistema nervoso autônomo.

Durante a crise convulsiva; a assistência ventilatória mantém a oxigenação adequada do encéfalo.

O Propofol em dose terapêutica de 1,5 a 2,5 mg/kg, ev, induz a hipnose sem excitação em menos de 40 segundos, o tempo de uma circulação braço-cérebro. Como outros indutores de ação rápida, o tempo de meia-vida de equilíbrio circulação-cérebro é aproximadamente de 1 a 3 minutos, tempo suficiente para aplicar o estímulo elétrico da ECT.

4.10 Avaliação da Adesão e abandono do tratamento

Se cada paciente concluiu ou não o estudo clínico, a documentação é feita. Se, no caso de qualquer paciente, o tratamento ou as observações relacionadas ao estudo forem suspensas, o motivo será registrado. Haverá empenho no sentido de se determinar o(s) motivo(s) pelo(s) qual (is) um paciente deixou de retornar às visitas necessárias ou sua participação foi suspensa. Os motivos pelos quais um paciente poderá suspender a participação no estudo clínico podem ser os seguintes:

1. Evento(s) adverso(s);
2. Resultados(s) anormal (is) de laboratório;
3. Resultados(s) anormal (is) no procedimento de testes;
4. Efeito terapêutico insatisfatório;
5. A condição do paciente não exige mais o medicamento estudado;
6. Violação do protocolo;
7. Retirada do consentimento;
8. O paciente não foi encontrado para prosseguimento no estudo;
9. Problemas administrativos; e
10. Falecimento.

Pacientes cuja participação no estudo for descontinuada, passarão por uma avaliação completa posterior (conforme programada para a visita Final) no momento do abandono do estudo ou até 1 semana depois. Os pacientes cuja participação for suspensa por causa de um evento adverso (EA), exame laboratorial anormal ou resultado anormal de procedimento dos testes serão acompanhados até que o problema seja resolvido ou por um período de 30 dias, o que for menor, mesmo que, posteriormente, sejam tratados com outros medicamentos antipsicóticos.

O pesquisador tem liberdade para suspender a participação do paciente no estudo se for da opinião de que a permanência no estudo não trará nenhum benefício ao paciente ou poderá causar-lhe danos. Esta decisão poderá ser precipitada por EAs, incluindo alterações nos sinais vitais, exame clínico, ECG ou exames laboratoriais. Anormalidades observadas do ponto de vista clínico com relação aos sinais vitais ou exames laboratoriais poderão ser motivos para o abandono do estudo, conforme disposto a seguir:

1. Caso as anormalidades referentes aos sinais vitais (por exemplo, frequência cardíaca supina entre 50 e 120 b.p.m. ou pressão sanguínea sistólica ≥ 180 , ≤ 90 mm Hg ou pressão sanguínea diastólica ≥ 105 , ≤ 50 mm Hg) persistam após as crises ou apresentem alguma alteração que possa indicar um risco significativo à saúde do paciente do ponto de vista clínico, o pesquisador deverá considerar a suspensão da participação do paciente; e
2. Outro motivo para suspender a participação de um paciente pode incluir agranulocitose ou outras alterações hematológicas importantes, bem como elevações três vezes acima do limite máximo da normalidade, dos resultados de

dois ou mais dos seguintes testes das funções do fígado: TGO, TGP, Fosfatase Alcalina ou Bilirrubinas > 2 mg/dL.

Além disso, os pacientes poderão abandonar sua participação no estudo a qualquer momento, seja por decisão própria ou por de seu representante legal. O paciente cujo abandono for considerado pela falta de eficácia, passará a receber um tratamento alternativo disponível no serviço.

Se o paciente optar por se desligar do estudo, ele será avisado de que é muito importante que o motivo da suspensão seja informado e que todas as avaliações finais do estudo exigidas pelo protocolo sejam realizadas.

Os pacientes que suspenderem a participação no estudo em razão de uma anormalidade resultante do tratamento, receberão acompanhamento até que a anormalidade específica seja solucionada. Os pacientes que suspenderem a participação no estudo por um evento adverso sério (EAS), receberão acompanhamento até que o evento seja solucionado ou durante até 30 dias após o EAS.

4.11 Avaliação da eficácia- Desfechos primários e secundários

O desfecho primário do estudo é a redução em 50% nos escores da subescala Positiva da PANSS ao final do estudo (vide cálculo do tamanho da amostra). Os desfechos secundários são a melhora no total das escalas PANSS, CGI SCZ, FBIS, Calgary, Qualidade de Vida e bateria MATRICS. Os avaliadores das escalas foram treinados visando a adequada aquisição de confiabilidade entre si.

4.12 Avaliação da Segurança e Tolerabilidade

A segurança é avaliada por meio de exames físicos e exames laboratoriais, que incluirão exames bioquímicos e eletrocardiograma. Os sinais vitais também são colhidos durante as consultas. Se algum resultado anormal relevante do ponto de vista clínico for observado durante o tratamento ativo (por exemplo, alteração significativa da pressão sanguínea ou frequência do pulso), o pesquisador poderá interromper a medicação até que o quadro clínico volte ao normal.

Estão sendo realizados exames hematológicos mensais em todos os pacientes, pelo uso da Clozapina, conforme preconizado pelo fabricante do medicamento.

4.13 Métodos Estatísticos

Os resultados parciais foram tratados estatisticamente, usando-se os métodos lineares de modelos mistos (linear mixed model analysis), com as eventuais diferenças observadas no nível basal entrando como covariadas.

5 Resultados

5-RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1

Efficacy of electroconvulsive therapy augmentation for partial response to clozapine: a pilot randomized ECT – sham controlled trial

Debora Luciana Melzer-Ribeiro¹, Sergio Paulo Rigonatti¹, Monica Kayo¹, Belquiz S. Avrichir¹, Rafael Bernardon Ribeiro², Bernardo Dos Santos³, Marisa Fortes¹, Helio Elkis¹

1 Department and Institute of Psychiatric, University of São Paulo Medical School (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil. 2 Department of Psychiatry Santa Casa Medical School, São Paulo, SP, Brazil. 3 Research Assistance Service, Nursing School, University of São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil.

Received: 9/18/2016 – Accepted: 3/16/2017

DOI: 10.1590/0101-60830000000116

Abstract

Background: Thirty percent of schizophrenia patients are treatment-resistant. **Objective:** This is a single-blinded sham-controlled trial to assess the efficacy of electroconvulsive therapy (ECT) as augmentation strategy in patients with clozapine-resistant schizophrenia. **Methods:** Twenty-three subjects were randomly assigned to 12 sessions of ECT (N = 13) or placebo (Sham ECT) (N = 10). The primary outcome was improvement on psychotic symptoms as measured by the mean reduction of the PANSS positive subscale. The assessments were performed by blind raters. **Results:** At baseline both groups were similar, except for negative and total symptoms of the PANSS, which were higher in the Sham group. At the endpoint both groups had a significant decrease from basal score. In the ECT group the PANSS total score

decreased 8.78%, from 81.23 to 74.75 ($p = 0.042$), while the positive subscale had a mean reduction of 19% (19.31 to 16.17, $p = 0.006$). In the Sham group, the mean reduction of PANSS total score was 15.27% (96.80 to 87.43; $p = 0.036$), and the PANSS positive subscale decreased 27.81% (22.90 to 19.14, $p = 0.008$). The CGI score in ECT group decreased 23.0% (5.23 to 4.17; $p = 0.001$) and decreased 24.31% in the Sham ECT group (5.80 to 4.86; $p = 0.004$). Discussion: In this pilot study, we found no difference between the groups. Melzer-Ribeiro DL et al. / Arch Clin Psychiatry. 2017;44(2):45-50 Keywords: Schizophrenia, electroconvulsive therapy, ECT, single-blinded sham-controlled trial, partial response to clozapine.

Introduction

The use of antipsychotics represented a considerable advance in the treatment of schizophrenia but since the introduction of these agents, it was observed that a certain percentage of patients continues to exhibit psychotic symptoms despite adequate treatments either using first or second generation antipsychotics¹. These patients are termed “refractory” or “treatment-resistant” and various guidelines and algorithms established operational criteria to define these patients as, for example, lack of response to two antipsychotic trials with adequate doses and at least six weeks duration each²⁻⁴. It is well established that clozapine is the drug of choice for such condition^{1,2,4}. Nevertheless, about 30% of patients with treatment resistant schizophrenia (TRS) also do not respond satisfactorily to clozapine and remain predominantly psychotic and such patients are termed incomplete responders, partial responders or having super-refractory schizophrenia (SRS)^{4,5}. There is a general agreement that patient with SRS have persistence of psychotic symptoms after adequate treatment with adequate doses of clozapine at least for 6 months³. However, to our knowledge, only Mouaffak et al.⁶ have proposed an operationalized definition, using multidimensional criteria, as follows: 1) At least 8 weeks treatment with

clozapine with plasma levels of >350 micrograms/L and failure to improve by at least 20% in total BPRS score; 2) Persistent psychotic symptoms as defined as ≥ 4 (moderate) on at least 2 to 4 positive symptoms items of the BPRS (18 items, graded 1-7); 3) Current presence of at least moderately severe illness on the BPRS score (≥ 45) and a score of ≥ 4 (moderate) on the Clinical Global Impression Scale. For this population various augmentation strategies have been proposed using compounds such as anticonvulsants, antipsychotics, antidepressants and glutamatergic agents⁵ for clozapine augmentation. However, with the exception of the modest effect of lamotrigine, there is no evidence that any pharmacological intervention is really efficacious in terms of clozapine augmentation for such patients⁷. Electroconvulsive therapy (ECT), has been used for treatment of schizophrenia before the advent of antipsychotics⁸ and there is evidence of its efficacy when used in combination with antipsychotics, improving patients with schizophrenia who show limited response to medication alone⁹. ECT showed to be effective for patients with TRS in some uncontrolled trials^{10,11} as well as retrospective studies¹². Additionally, ECT is recommended in guidelines³ and algorithms such as the International Psychopharmacology Algorithm Project (www.ipap.org). The use of ECT has been proposed for this population of patients resistant to clozapine with good tolerability in case series with small number of patients, case reports or open label trials which vary considerably in terms of the definition of TRS, ECT techniques and outcome measures¹³. There are only 2 controlled trials which tested the efficacy of ECT in patients resistant to clozapine as is the case of Masoudzadeh and Khalilian¹⁴ who treated 18 patients with TRS. Resistance was defined as lack of response to two antipsychotics trials with 8 weeks duration with adequate doses. Clozapine plasma levels were not evaluated. Eighteen treatment-resistant schizophrenic patients were assigned to three equal groups: one group received clozapine, one group was treated with ECT and one group was treated with the combination of clozapine and ECT. The treatment response

was evaluated using the PANSS criteria and results showed that combination therapy was superior to single modality therapy. There were no significant adverse effects with combination treatment. In another randomized controlled trial ¹⁵ patients with partial response to clozapine were assigned to receive ECT and compared with patients who received treatment as usual. Patients who were considered non responders to clozapine received an 8-week open trial of ECT (crossover phase). ECT was performed three times per week for the first 4 weeks and twice weekly for the last 4 weeks, 20 sessions. Response was obtained with a 40% reduction in psychotic symptoms on the BPRS15. However, to the best of our knowledge, there are no studies which tested the efficacy of ECT in comparison with Sham ECT in patients with partial response to clozapine. Thus, the aim of the present study is to compare clozapine augmentation with ECT as with Sham ECT through a randomized control trial in patients with schizophrenia resistant to clozapine. Despite the fact that ECT was considered superior to placebo⁹ there are no studies which compared ECT versus placebo (Sham) in patients with SRS¹³.

Methods

This was a pilot, randomized, placebo-controlled, single blinded, single center trial to assess the efficacy of electroconvulsive therapy (ECT) as augmentation strategy in patients with partial response to clozapine or Super Refractory Schizophrenia (SRS), as compared to placebo (Sham ECT). Patients were recruited at the Institute of Psychiatry of the University of São Paulo Medical School and all the assessments and treatment procedures were carried out at the same site. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki ¹⁶, was approved by the local Internal Review Board of University of São Paulo General Hospital (protocol 0364/09) and was registered in the Clinicaltrials.gov site (NCT02049021). All subjects or a legal

tutor signed an informed consent form. Inclusion criteria: patients of both genders, between 18 to 55 years old were included. Patients fulfilled criteria for a DSM IV-TR17 diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder based on clinical interview and follow-up of experienced psychiatrist of the Schizophrenia Research Program of the Institute of Psychiatry of University of São Paulo (Projesq). Severity of symptoms was evaluated by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)¹⁸ and Clinical Global Impression scale (CGI)¹⁹. Generally, patients were using clozapine at least for 6 months and had to have a total PANSS ≥ 60 and the CGI ≥ 4 . Clozapine plasma levels should be equal or higher than 350 ng/mL²⁰. Super refractoriness definition: patients were defined as having an unsatisfactory response to clozapine (super-refractory) using modified criteria⁶: 1) At least 8 weeks treatment with clozapine with plasma levels of > 350 micrograms/L and failure to improve by at least 20% in total BPRS score; 2) Persistent psychotic symptoms as defined as ≥ 4 (moderate) on at least 2 to 4 positive symptoms items of the BPRS (18 items, graded 1-7); 3) Current presence of at least moderately severe illness on the BPRS score (≥ 45) and a score of ≥ 4 (moderate) on the Clinical Global Impression Scale. We used BPRS items contained in the PANSS scale to evaluate patients. Blindness: raters were blinded for the ECT/Sham procedures and patient's group status. Medications: all patients were on clozapine either in monotherapy, or in combination with other psychotropic drugs such as antipsychotics, antidepressants or anticonvulsants. Exclusion criteria: if they showed evidence of any unstable clinical condition in the last three months before the inclusion in the study as well have received ECT treatment for six months before the initiation of study. In case of childbearing potential, women were requested to use contraceptive methods. Randomization: patients were randomized to either ECT or Sham ECT using tools provided by the researchrandomizer.com site. Patient's follow-up: patients were assessed at baseline and after 12 sessions by raters who were completely blinded throughout the study.

Clozapine serum blood levels were measured before the initiation of the trial, in order to assure that they were within the therapeutic range ²⁰.

ECT procedures: ECT or Sham ECT was administered three times a week, with a total of 12 sessions. ECT was delivered using either a MECTA SpECTrum 5000Q or a MECTA SpECTrum 4000Q (Mecta Corp., Lake Oswego, Oregon, USA). The bitemporal electrode placement technique was used with a standard brief pulse stimulus threshold titration and dosing ^{21,22}. As routine procedure all patients received anesthesia either by hypnotic induction with Etomidate (0.15 to 0.3 mg/kg) or Propofol (1 to 2 mg/kg), Suxamethonium (0.5 mg/kg) was used for muscle relaxation with Atropine 0,5 mg intravenously. Sham ECT consisted in using the same setting and hypnotic sedation, but without muscle relaxation or electrical stimulus. Therefore, all patients received the same procedures. Measures of efficacy: the primary outcome was the response rate on psychotic symptoms as measured by the mean reduction at PANSS positive subscale. Response rates were defined according to three levels: a 20% reduction, which is generally considered the minimum level of response ²³ and 30% reduction, which correspond to “minimally improved” CGI level ²⁴, and 40% reduction, which correspond to the “much improved” CGI level adequate level ²⁴ and considered an adequate level for ECT trials ¹⁵. Secondary outcomes were clinical improvement on other PANSS subscales as well as the CGI.

Statistical analysis at baseline groups were compared with Pearson’s chi-square test for categorical variables or Student’s t-test for continuous variables. Response rates were calculated as usual: (Baseline score – Endpoint score)/Baseline score. Pre- and post-treatment comparisons between groups was carried out with a linear mixed effects model to accommodate the dropouts ²⁵. The goal was to compare the pre and post treatment difference in scores with the interaction effect. Assumption of normality of residuals was assed inspecting the QQ plot. Analyses were carried out on SPSS version 22 and significance level was set at 5%.

Results

Twenty-three patients participated in the study. Only patients with the diagnosis of schizophrenia were included. They were randomly assigned to the ECT group (13 patients) or the Sham group (10 patients). At baseline these groups were comparable in terms of age, gender, educational level, dose of clozapine and blood levels of clozapine. Nineteen patients completed the trial. There were four dropouts: three of them from the Sham ECT group, as can be depicted by the Consort diagram displayed in Figure 1. Reasons for the dropouts: one patient had an infectious orchitis (ECT group) and three other patients could not attend the sessions for other reasons not related to the study (Sham group). Despite the fact that there were more dropouts in the Sham group, demographic variables showed no statistical differences between both completers groups. Patients receiving Sham showed higher degrees of psychopathology than patients receiving ECT as measured by the PANSS and CGI, but only the total score was significantly higher at baseline: PANSS positive subscale (22.9 vs 19.3, $p = 0.15$), PANSS negative subscale (29.0 vs 23.15, $p = 0.08$), PANSS General Psychopathology (44.9 vs 38.7, $p = 0.13$), PANSS total score (98.8 vs 81.2, $p = 0.023$) and CGI (5.8 vs 5.2, $p = 0.14$) (Table 1). In terms of efficacy response rates the 20% reduction on the PANSS positive subscale was achieved by two ECT patients as well as two Sham ECT patients; one ECT patient and two Sham ECT patients had a 30% reduction and only one ECT patient met 40% reduction. Comparing pre and post treatment in terms of the improvement of all other PANSS subscales as well as the CGI no differences were found between active or Sham ECT, since all scores decreased significantly in both groups and no interaction effects were significant, except for the PANSS negative subscale (Table 2 and Figure 2). Discussion The present study found that patients with schizophrenia with partial response to clozapine who were treated with ECT as an augmentation strategy showed no benefit when

compared with those patients who received Sham ECT either in terms of the primary outcome (i.e. PANSS positive subscale) as well as secondary outcomes (other PANSS subscales and CGI). As previously mentioned the majority of clozapine augmentation studies with ECT were case reports or open label studies ²⁶ and therefore it is difficult to compare this study with others, except for the Petrides et al.¹⁵ to which the present study bears some similarities such as age range, degree of severity of illness, monitoring clozapine plasma levels and maintenance of concomitant medication with clozapine. However, the mentioned study differs substantially from ours since it was a cross-over trial, employed a higher number and frequency of ECT sessions, used the BPRS which is a scale with less number of items than the PANSS but, mainly, the ECT intervention was compared with treatment as usual. In fact even in non-pharmacological procedures like ECT, it is well known that the gold standard for the establishment of therapeutic efficacy is the randomized placebo-controlled trial ²⁷ and we think that this aspect represents an important strength of the present study since several reviews have shown that there are no Sham ECT controlled studies of clozapine augmentation strategies in patients with schizophrenia ^{26,28,29}. The monitoring of adequate plasma levels of clozapine is, to our point of view, another important issue of the present study since it allows to infer that patients are adequately treated and are true clozapine partial responders. This is pointed out by some reviewers who observed that the lack of response to ECT may related to low clozapine oral doses ³⁰ and that the majority of published studies on the efficacy of ECT augmentation strategy for patients with partial response to clozapine did not report their clozapine doses or plasma levels ³¹. As reported in other studies the procedure showed to be tolerable and safe since the dropouts in the ECT or Sham groups seems to be not related to the procedure. However, there are several limitations that must be considered. The first issue to be considered is the small sample size, of 23 subjects and 19 completers. The high rates of dropouts, three of them from Sham group, (i.e.

50% of the final sample), by no means represents a possible source of bias. We could speculate that lower therapeutic effects associated to difficulties to keep regularity to the complex procedure contributed to these higher rates in this group. The placebo (or Sham) group had a significant improvement in this study. Indeed, placebo effect was comparable to ECT effect at the endpoint, with no statistical differences (last PANSS and CGI assessments were carried out until seven days after the last procedure)³²⁻³⁴. One possible explanation could be the cumulative factors that can increase placebo effect, also described and found in other clinical trials, such as: small sample sizes, smaller placebo groups, higher severity of psychopathology at baseline, lower mean age of participants, as well as the briefness of intervention³²⁻³⁴. Moreover, the last structured assessment was carried out until seven days after the last procedure, probably the best point to detect positive symptoms improvements, but still under post-ictal cognitive side effects, which may have an impact on the PANSS scores. Given the short-lived nature of placebo effect, we hypothesize that a long term observation could increase discrimination capacity. Another factor described about placebo effect concerns the nature of intervention itself: complex procedures, using active substances (such as anesthesia), and engaging patients in therapeutic environment, can lead to response rates as high as 70%³⁵. This finding of lower differences between control (placebo) and active groups has been reported to be growing, concerning research centers and the industry, not just in antipsychotic development, but also in mood disorders research³⁶. Scales such as the PANSS scale were used as primary outcome measure and CGI as secondary outcome measure. We concluded that these two tools could not confirm that ECT is superior to placebo (Sham ECT) as augmenting therapy to clozapine in SRS, in part due to the small sample size, and other factors discussed above. However, the present study is a work in progress. It is an ongoing research and the increasing number of participants we will probably improve statistical power to detect significant effects between groups.

Other aspects should also be considered as for example the fact that recent literature on clinical trials focusing the treatment of schizophrenia have shown a progressive increase in the placebo effect. For example, observing placebo-controlled studies which used the PANSS between 1983 and 2007 studies, it was found a progressive increase of improvement in the placebo group as compared to almost no placebo effect in the earlier decade of the 1980s ³⁴. In fact, the placebo effect of ECT is not understood and may be underestimated ³⁷. It is well documented that patients with TRS are amongst the most severe cases of schizophrenia ⁴ and those with partial response to clozapine have higher degrees of psychopathology and current psychopharmacological augmentation strategies showed no superior benefit as compared to placebo ⁷ while some psychological trials showed small benefits for patients ³⁸. As previously mentioned contemporary clozapine pharmacological augmentation strategies are considered not better than placebo ⁷ and in this sense further placebo controlled trials with larger samples are warranted since ECT still represent the single non pharmacological therapeutic alternative for patients with partial response to clozapine.

Acknowledgements

This study was not funded by any research grant, nor sponsored by any pharmaceutical company. We are thankful to Leda Talib of the Medical Investigation Laboratory number 27 (LIM 27 – Director Prof. Wagner F. Gattaz) which performed the clozapine plasma level analyses.

Figure 1. Consort diagram.

Table 1. Baseline data

	ECT	Sham	Statistics	p
Gender	9 male; 4 female	7 male; 3 female	$\chi^2(1) = 0.002$	0.97
Age (years)	36.63 (9.95)	37.60 (9.56)	$t(21) = -0.24$	0.81
Education (years)	10.15 (2.54)	10.00 (2.86)	$t(21) = 0.13$	0.89
Number of hospitalizations	3.33 (2.74)	4.00 (1.32)	$t(21) = -0.70$	0.51
Age at first hospitalization	20.15 (5.92)	22.20 (8.51)	$t(21) = -0.68$	0.50
Clozapine plasma levels (ng/ml)	644.30 (253.71)	747.82 (397.66)	$t(21) = -0.76$	0.45
Clozapine dose (mg)	532.69 (168.75)	505.00 (130.06)	$t(21) = 0.43$	0.67
PANSS total	81.23 (14.56)	98.80 (19.86)	$t(21) = -2.45$	0.023
PANSS positive	19.31 (3.56)	22.90 (6.70)	$t(21) = -1.54$	0.15
PANSS negative	23.15 (7.69)	29.00 (7.61)	$t(21) = -1.81$	0.08
PANSS general	38.77 (9.37)	44.90 (9.33)	$t(21) = -1.56$	0.13
CGI	5.23 (0.60)	5.80 (1.14)	$t(21) = -1.55$	0.14

Table 2. Comparison between Treatment (ECT) (N = 13) and Placebo (Sham) (N = 10) using Mixed Model Analysis

		Pre-treatment		Post-treatment		p-values		
		Mean	SD	Mean		Group	Time	Interaction
PANSS Total	ECT	81.23	14.56	74.75	12.17	0.046	0.006	0.668
	Sham	96.80	19.27	87.43	24.76			
PANSS Positive	ECT	19.31	3.57	16.17	4.11	0.121	< 0.001	0.646
	Sham	22.90	6.71	19.14	6.28			
PANSS Negative	ECT	23.15	7.69	23.42	5.82	0.041	0.995	0.610
	Sham	29.00	7.62	30.14	8.38			
PANSS General	ECT	38.77	9.36	35.17	7.61	0.193	0.023	0.501
	Sham	44.90	9.33	38.14	11.71			
CGI	ECT	5.23	0.60	4.17	0.72	0.149	< 0.001	0.908
	Sham	5.80	1.14	4.86	1.46

Figure 2. Comparison of PANSS (total and subscale scores) change over time between groups.

References

1. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30(3):511-33.
2. International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) – Schizophrenia 2006. Available from: <<http://www.ipap.org/>>.
3. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(5):318-78.
4. Henna Neto J, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(3): 228-32.
5. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull.* 2001;27(4):615-28.

6. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olie JP, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(1):28-33.
7. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull*. 2012;38(5):1003-11.
8. Fink M, Sackeim HA. Convulsive therapy in schizophrenia? *Schizophr Bull*. 1996;22(1):27-39.
9. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD000076.
10. Chanpattana W. Electroconvulsive Therapy for Treatment-Refractory Schizophrenia. In: Elkis H, Meltzer HY, editors. *Therapy-Resistant Schizophrenia*. Basel: Karger; 2010. p. 165-94.
11. McCall WV, Kellner CH, Fink M. Convulsive therapy and the Journal of ECT: 30 years of publication and continuing. *J ECT*. 2014;30(1):1-2.
12. Gul IG, Eryilmaz G, Sayar GH, Ozten E, Arat MM, Tarhan N. Evaluation of the efficacy of the continuation electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Clin Psychiatry*. 2014;41(4):90-4.
13. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;171(1-3):215-24.
14. Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak J Biol Sci*. 2007;10(23):4287-90.
15. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):52-8.

-
16. Association WM. Declaration of Helsinki. Geneve: World Medical Association; 2013.
 17. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV Ed TR. Fourth edition ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.
 18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
 19. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Maryland: US Department of Health, Education and Welfare; 1976.
 20. Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl).* 2013;225(3):505-18.
 21. Abrams R. Electroconvulsive Therapy. 4th Edition ed. New York: Oxford University Press; 2002.
 22. Beyer J, Weiner R, Glenn M. Electroconvulsive Therapy – A Programmed Text. 2nd Edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.; 1998.
 23. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, GraffGuerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res.* 2012;197(1-2):1-6.
 24. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res.* 2005;79(2-3):231-8.
 25. Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med.* 1997;16(20):2349-80.
 26. Grover S, Hazari N, Kate N. Combined use of clozapine and ECT: a review. *Acta Neuropsychiatr.* 2015;27(3):131-42.
 27. Rasmussen KG. Sham electroconvulsive therapy studies in depressive illness: a review of the literature and consideration of the placebo phenomenon in electroconvulsive therapy practice. *J ECT.* 2009;25(1):54-9.

-
28. Braga RJ, Petrides G. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia. *J ECT*. 2005;21(2):75-83.
29. Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S, Babuskova D, Zwinderman AH, Linszen DH. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia--an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(6):372-9.
30. Kupchik M, Spivak B, Mester R, Reznik I, Gonen N, Weizman A, et al. Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(1):14-6.
31. Vayisoglu S, Anil Yagcioglu E. [Augmentation strategies in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2014;25(3):201-11.
32. Kemp AS, Schooler NR, Kalali AH, Alphas L, Anand R, Awad G, et al. What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it? *Schizophr Bull*. 2010;36(3):504-9.
33. Alphas L, Benedetti F, Fleischhacker WW, Kane JM. Placebo-related effects in clinical trials in schizophrenia: what is driving this phenomenon and what can be done to minimize it? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(7):1003-14.
34. Leucht S, Heres S, Davis JM. Increasing placebo response in antipsychotic drug trials: let's stop the vicious circle. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1232-4.
35. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med*. 2002;136(6):471-6.
36. Mallinckrodt CH, Zhang L, Prucka WR, Millen BA. Signal detection and placebo response in schizophrenia: parallels with depression. *Psychopharmacol Bull*. 2010;43(1):53-72.
37. Blease CR. Electroconvulsive therapy, the placebo effect and informed consent. *J Med Ethics*. 2013;39(3):166-70.

38. Barretto EM, Kayo M, Avrichir BS, Sa AR, Camargo M, Napolitano IC, et al. A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2009;197(11):865-8.

5.2 ARTIGO 2

Efficacy of ECT for patients with clozapine resistant schizophrenia: A reanalysis of the original pilot sham-controlled study based on PANSS factors and the PANSS-6

Debora Luciana Melzer-Ribeiro, MD, MsC

Ana Cristina de Oliveira Solis, DDS, PhD

Maria Cristina Ribeiro Grilli Tissot, MD, MsC

Helio Elkis*, MD, PhD

Department and Institute of Psychiatry-University of São Paulo Medical School

*Correspondent author (helkis@usp.br)

Summary

Background: About 40% of patients with Treatment Resistant Schizophrenia (TRS) do not respond to an adequate trial with clozapine and are termed Clozapine- Resistant Schizophrenia (CRS). A metanalysis showed that clozapine augmentation with ECT is efficacious for CRS, but no studies with Sham-ECT were reported. The aim of the present study was a reanalysis of our pilot study based either PANSS factors obtained through factors analysis as well as on the individual items of the PANSS-30 and the PANSS-6.

Methods: For the reanalysis, we used individual participant data (IPD) at the symptom level, which as a statistical approach based on method already published. We used PANSS-30 items, traditional subscales, as well three factor scores (Positive, Negative and Cognitive) derived from our factor analysis of patients with TRS. Additionally, we analyzed also all the PANSS-6 items as well as the sum of scores of two items which

identified most severe cases (hallucinatory behavior –P3 and lack of spontaneity and flow of conversation- N6). STATA, Comprehensive Metanalysis, and R were used for calculations of effect sizes (fixed effects) and power.

Results: We obtained significant differences between-groups with high effect sizes (>0.8) for three symptoms at endpoint: P3 (-0.993, 95% CI= -1.977 to -0.009, $p=0.048$), N6 (-1.036, 95% CI= -2.025 to -0.047 $p=0.040$), and Disorientation (G10) (-1.445, 95% CI=-2.48—0.40, $p=0.006$). The between-groups effect-sizes of other symptoms or factors showed no statistical significant difference.

Conclusion: The main finding of the present reanalysis is that, differently from the original study, effect size analysis could identify that patients with CRS do benefit with ECT treatment, with improvement of their Hallucinatory Behavior or lack of spontaneity and Flow of Conversation.

Introduction

It is well established that at least 30% of patients with schizophrenia do not respond to two or more adequate trials with antipsychotics and are defined as having Treatment-Resistant Schizophrenia (TRS) (1). Clozapine is the antipsychotic with proven efficacy for TRS but at least 40 % of patients do achieve adequate response with clozapine (2), and these patients have been termed super-refractory (3), partial responders (4) or ultra-resistant (5) and, recently, Clozapine Resistant Schizophrenia(CRS) by the Treatment Response and Resistance in Psychosis group (TRRIP) (6).

The TRRIP group also proposed minimal criteria for the definition of CRS, which are:

- 1- Patients have to fulfill criteria for TRS (persistence of psychotic, negative or cognitive symptoms after at least 2 or more antipsychotics trials) AND 2- Patients failed to respond to adequate clozapine treatment as well as a recommendation that clozapine plasma should be equal or higher than 350ng/ml during the treatment period (6).

Many augmentation strategies have been proposed for CRS, being the addition of a second antipsychotic to clozapine the most popular, but early metaanalyses found no substantial difference from placebo when a second antipsychotic is added (7) (8) and recently, a review of 21 metaanalyses of various clozapine augmentation strategies such as antipsychotics, antidepressants, mood-stabilizers, anticonvulsants, glutamatergic agents, as well as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS) or cognitive behavioral therapy (CBT), has no sufficient evidence of effectiveness. However, in this metareview, the authors found that electroconvulsive therapy (ECT) may have some evidence of effectiveness for persistence of positive symptoms (9).

Guidelines have recommended Electroconvulsive Therapy (ECT) for patients with TRS (Hasan et al, 2012) (10) but a recent review of 15 Randomized Controlled Trials (RCT) found that the evidence is too weak to define whether the addition of ECT to antipsychotics is superior or inferior to sham-ECT (11). In the case of patients with CRS a recent metaanalysis of 18 RCT (many of them published in Chinese) found a superiority of ECT over standard care but, as emphasized by the authors, none of their studies compared ECT with sham-ECT (12).

In fact, to the best of our knowledge, there is only one pilot randomized controlled trial (RCT) in patients with CRS who received ECT or placebo. In this study 23 patients were randomized to ECT or placebo (Sham-ECT). Patients were treated with 12 sessions. Patients were evaluated by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (13) and the CGI (14) and, after 12 sessions, at the endpoint, the completers (12 with ECT and 7 with Sham-ECT) showed no difference between groups either in terms of positive, negative or general psychopathology PANSS subscales (15) (see details in the method section).

However, dimensions of psychopathology are considered more reliable predictors than original PANSS subscales (16) and, recently, Freitas et al, using confirmatory

and exploratory factor analysis on data of more 409 patients with TRS in comparison with 1020 patients with non TRS(17), could identify certain homogeneous PANSS dimensions in this population, particularly the positive, negative and cognitive, which are considered the core psychopathological domains of TRS (6).

Moreover, shorter versions of the PANSS like the PANSS- 6 showed to be better predictors of efficacy of clozapine than the PANSS-30, with certain items such as hallucinatory behavior and lack of spontaneity and flow of conversation, being better predictors of severity than the other PANSS-6 items in patients with TRS (18).

Therefore, the aim of the present study is a reanalysis of ECT vs Sham-ECT original study (15) now based on the core TRS- PANSS dimensions, as identified by Freitas et al (17), as well as by the PANSS-6 (18), either using either global or individual items.

Methods

A- Summary of the methods and results of the original study

The original study was a pilot, randomized, placebo-controlled, single blinded trial designed to compare the efficacy of ECT as augmentation strategy in patients with CRS (formerly defined as “super-refractory”) in comparison with placebo (Sham-ECT) published elsewhere (15). Patients were recruited at the Institute of Psychiatry of the University of Sao Paulo Medical School. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, was approved by the Internal Review Board of University of Sao Paulo General Hospital (protocol 0364/09) and was registered in the Clinicaltrials.gov site (NCT02049021). All subjects or a legal tutor signed an informed consent form. Inclusion criteria: patients of both genders, between 18 to 55 years old were included. Patients fulfilled criteria for a DSM IV-TR diagnosis criteria of schizophrenia or schizoaffective disorder based on clinical interview and follow-up of experienced psychiatrist of the Schizophrenia Research Program of the

Institute of Psychiatry of University of Sao Paulo (Projesq). Severity of symptoms was evaluated by the PANSS (Kay et al, 1987) and severity of illness by the Clinical Global Impression scale (CGI) (Guy, 1976). Patients should be in use of clozapine for at least for 6 months and had to have a total PANSS ≥ 60 and the CGI ≥ 4 . Clozapine plasma levels should be equal or higher than 350 ng/mL (19) at baseline. Clinical CRS definition (called “super-refractory” in the original publication) was based on guideline proposed by Mouaffak et al (20) i.e. 1) At least 8 weeks treatment with clozapine with plasma levels of > 350 micrograms/L and failure to improve by at least 20% in total BPRS score; 2) Severity of persistent psychotic symptoms were defined as ≥ 4 (moderate) on at least 2 to 4 positive symptoms items of the BPRS (18 items, graded 1-7); 3) Current presence of at least moderately severe illness on the BPRS score (≥ 45) and a score of ≥ 4 (moderate) on the CGI. We used BPRS items contained in the PANSS scale to evaluate patients. Raters were blinded for the ECT/Sham procedures and patient’s group status.

All patients were on clozapine either in monotherapy, or in combination with other drugs such as antipsychotics, antidepressants or anticonvulsants. Patients were excluded if they showed evidence of any unstable clinical condition in the last three months before the inclusion in the study as well have received ECT treatment for six months before the initiation of study. In case of childbearing potential, women were requested to use contraceptive methods. Patients were randomized to either ECT or Sham ECT using tools provided by the researchrandomizer.com. They were assessed at baseline and after 12 sessions by raters who were completely blinded throughout the study. Clozapine serum blood levels were measured before the initiation of the trial, in order to assure that they were within the therapeutic range. ECT procedures: ECT or Sham ECT was administered three times a week, with a total of 12 sessions. ECT was administered either using a MECTA SpECTrum 5000Q or a MECTA SpECTrum 4000Q (Mecta Corp., Lake Oswego, Oregon, USA). The bitemporal

electrode placement technique was used with a standard brief pulse stimulus threshold titration and dosing. Routinely patients received anesthesia either by hypnotic induction with Etomidate (0.15 to 0.3 mg/kg) or Propofol (1 to 2 mg/kg), Suxamethonium (0.5 mg/kg) was used for muscle relaxation with Atropine 0,5 mg intravenously. Sham ECT consisted in using the same setting and hypnotic sedation, but without muscle relaxation or electrical stimulus. Outcome measures: the primary outcome was the response rate on psychotic symptoms as measured by the mean reduction at PANSS positive subscale. Response rates were based on the correspondence with the CGI, as proposed by Leucht et al (2005) (21): a 20% reduction (minimum), 30% ("minimally improved") and 40% ("much improved"). Secondary outcomes were clinical improvement on other PANSS subscales as well as the CGI. Statistical analysis: Pre- and post-treatment comparisons between groups was carried out with a linear mixed effects model to accommodate the dropouts. The goal was to compare the pre and post treatment difference in scores with the interaction effect. Assumption of normality of residuals was assed inspecting the QQ plot.

As results, twenty-three patients participated in the study who randomly assigned to the ECT group (13 patients) or the Sham group (10 patients). At baseline, these groups were comparable in terms of age, gender, educational level, dose of clozapine and blood levels of clozapine. Nineteen patients completed the trial. There were four dropouts: three of them from the Sham ECT group. Despite the fact that there were more dropouts in the Sham group, demographic variables showed no statistical differences between both completers' groups. Patients receiving Sham showed higher degrees of severity than patients receiving ECT as measured by the PANSS and CGI, but only the total score was significantly higher at baseline: PANSS positive subscale (22.9 vs 19.3, $p = 0.15$), PANSS negative subscale (29.0 vs 23.15, $p = 0.08$), PANSS General Psychopathology (44.9 vs 38.7, $p = 0.13$), PANSS total score (98.8 vs 81.2, $p = 0.023$) and CGI (5.8 vs 5.2, $p = 0.14$)

In terms of efficacy response rates, the 20% reduction on the PANSS positive subscale was achieved by two ECT patients as well as two Sham ECT patients; one ECT patient and two Sham ECT patients had a 30% reduction and only one ECT patient met 40% reduction. Comparing pre and post treatment in terms of the improvement of all other PANSS subscales as well as the CGI no differences were found between active or Sham ECT, since all scores decreased significantly in both groups and no interaction effects were significant, except for the PANSS negative subscale.

B- Present study: reanalysis of the original study of Melzer-Ribeiro et al (15)

We reanalyzed the data of the original study according baseline and endpoint data extracting respective effect sizes (Cohen's d) using raw data of the original study based on the following outcomes (Table 1):

B1- PANSS 30 items: total score and respective subscales Positive, Negative and General Psychopathology

B2- PANSS-6 scale (18)

- o The individual items of severity states (P3) (N6)

- o The total score the severe states (P3+N6)

B3- CORE PANSS dimensions of psychopathology as obtained through a factor analysis in patients with TRS as compared with non-TRS (17), namely:

- o Negative: N1- Blunted Affect; N2- Emotional Withdrawal; N3-Poor Rapport; N4- Passive Apathetic Social Withdrawal; N6- Lack of Spontaneity and Flow of Conversation; G7- Motor Retardation and G16-Active Social Avoidance.

- o Positive: P1-Delusions; P3- Hallucinatory Behavior; P5- Grandiosity; P6- Suspiciousness

- o Cognitive: P2- Conceptual Disorganization; N5-Difficulty in Abstract

- o Thinking; N7-Stereotyped Thinking; G5- Mannerisms and Posturing

B4- PANSS- 30 Individual participant metanalysis at symptom level (IPD) (see statistical methods) of all PANSS symptoms with raw data of the Melzer-Ribeiro
The symptoms and dimensions previously described are displayed in Table 1.

Table 1- Outcome measures of the present study based in factor analysis of PANSS* and the PANSS-6**

		TRS PANSS DOMAINS*			TRS PANSS-6**
PANSS SYMPTOMS	PANSS SUBSCALES	NEGATIVE	POSITIVE	COGNITIVE	ITEMS
P1. Delusions	POSITIVE				
P2. Conceptual disorganization					
P3. Hallucinatory behavior					
P4. Excitement					
P5. Grandiosity					
P6. Suspiciousness					
P7. Hostility					
N1. Blunted affect	NEGATIVE				
N2. Emotional withdrawal					
N3. Poor rapport					
N4. Passive/apathetic social withdrawal					
N5. Difficulty in abstract thinking					
N6. Lack of spontaneity and flow of conversation					
N7. Stereotyped thinking					
G1. Somatic concern	GENERAL PSYCHOPATHOLOGY				
G2. Anxiety					
G3. Guilt Feelings					
G4. Tension					
G5. Mannerisms and posturing					
G6. Depression					
G7. Motor retardation					
G8. Uncooperativeness					
G9. Unusual thought content					
G10. Disorientation					
G11. Poor attention					
G12. Lack of judgment and insight					
G13. Disturbance of volition					
G14. Poor impulse control					
G15. Preoccupation					
G16. Active social avoidance					

TRS- Treatment Resistant Schizophrenia. PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale

*- Based on Freitas et al, 2019; ** Based on Østergaard et al, 2018

C- Statistical methods

The data were stored using Excel and analyzed with Comprehensive meta-analysis software Version 3 (Biostat, Englewood, U.S.) (CMA) and the R program (R- Core Team, 2014). For the comparisons of individual symptoms between ECT and SHAM groups, we used individual patient data (IPD) at the symptom level, as proposed by McCutcheon et al., 2019 (22), who evaluated the change of the symptom severity from baseline to the endpoint, rather than at the level of total scores or sub-domains. Additionally, we used the Individual Participant metanalysis as proposed by Burke et al (23). We used Cohen's d as a measure of effect. The direction of the effects was set to negative and therefore negative values in tables as well as in the forest-plots represents a worsening of psychopathology. We used CMA to obtain comparison of effect-sizes between groups for each PANSS symptom at baseline and endpoint, as well as their respective 95% CI and p -values, using the fixed effect model. We calculated the power of the meta-analyses using the R-program based on the formula proposed by Borenstein (24). We estimated a Cohen's $d \geq 0.8$ for severe states of TRS (P3+N6) of the PANSS-6 scale (18), and a medium level of variance between patients based on the previous results obtained by Melzer-Ribeiro et al (15).

Results

Table 2 summarizes the results of the present study. At baseline the evaluation of effect-sizes of PANSS-30 total score and respective subscales, shows that patients of the Sham group had more pronounced degrees of psychopathology, as expressed by medium to large effect sizes, but which were all non-significant: PANSS-30 ($d=-0.88$, $p=0.08$), PANSS-30 negative ($d=-0.80$, 95%, $p=0.10$), PANSS-30 positive ($d=-0.68$, $p=0.16$), and PANSS-30 general psychopathology ($d=-0.55$, $p=0.26$).

The same was observed for PANSS-6 items such as P3 (hallucinations) ($d=-0.64$, $p=0.18$), and N6 (Lack of spontaneity and flow of conversation) ($d=-0.96$, $p=0.06$).

On the other hand, when these symptoms were combined into a severity core, it yielded an effect size with large magnitude, which was statistically significant, showing that patients allocated to Sham group were significantly more compromised than patients who received ECT ($d=-1.15$, $p=0.02$).

The CORE factors exhibited the same profile of the PANSS subscales, showing that patients allocated to the Sham group had more pronounced degrees of psychopathology, with medium to high effect sizes, all non-significant, as follows: negative factor ($d=-0.86$, $p=0.08$); positive factor ($d=-0.75$, $p=0.12$); cognitive factor ($d=-0.75$, $p=0.12$).

At endpoint it is expected that, if the ECT intervention produced an improvement of psychopathology, this would be expressed by a reduction of the magnitude of the effects of sham-group or an increase of the magnitude in the ECT-group, but only the first aspect was observed. In fact, we observed a decrease of psychopathology in PANSS-30 total score ($d= -0.63$, $p=0.19$). However, in terms of PANSS subscales we observed that patients who received the Sham intervention had great worsening in negative symptoms, which was almost significant ($d=-0.97$, $p=0.05$). However, no effects were observed in terms of positive ($d= -0.42$, $p=0.37$) and general psychopathology ($d= -0.29$, $p= 0.53$).

At endpoint the analysis of specific items of the PANSS-6, such as hallucinatory behavior (P3), shows that patients who received ECT might have benefit from treatment, since it observed an important worsening of this symptom in the Sham group ($d=-0.99$, $p=0.05$). When this symptom was combined with the negative N6 (lack of spontaneity and flow of conversation) it was found a large and significant effect size ($d= -1.37$, $p=0.01$), meaning that patients who received Sham worsened in both symptoms.

However, after the interventions, we observed a small reduction of the degree of psychopathology in all three CORE factors, as expressed by medium and non-

significant effect sizes, with a worsening in patients who received Sham ECT. Therefore, despite the clinical rationale in clustering the PANSS symptoms into specific factors, these domains showed not to be able to detect changes in psychopathology as occurred with the items of PANSS-6.

The IPD analyses of all PANSS-30 symptoms at baseline and endpoint (after interventions) are represented by forest-plots, which are displayed in Figures 1 and 2. Thus at baseline, the majority of symptoms displaying medium non-significant medium to large effect sizes, except for N5(difficulty of abstract thinking), G3 (Guilt Feelings) and G8 (Uncooperativeness), with large and significant effect sizes showing that these symptoms were worse in the Sham group (Figure 1).

At endpoint we observed a significant improvement for hallucinatory behavior (P3) as expressed by a large effect (-0.99 , $p=0.05$), and a worsening of the lack of spontaneity and flow of conversation(N6) in both groups, especially in the SHAM-intervention ($d=-1.03$, $p=0.04$). In the present sample, patients that received SHAM- intervention also exhibited a significant worsening of disorientation (G10) ($d=-1.45$, $p=0.006$) (Figure 2).

The power of meta-analysis was 74.57 % (for severe states), 50.72% for P3 symptom, and 53.81 % for N6 symptom, meaning that it would necessary a larger sample size to reach the usual power of 80% to detect significant different. However, there was a clear improvement of certain key symptoms such as hallucinatory behavior in patients with CRS who received the ECT intervention, as compared with those who received the Sham- intervention.

Figure 1- PANSS 30- symptoms at baseline

Figure 2- PANSS 30- symptoms at Endpoint

Figure 3- Severity symptoms at baseline

Figure 4- Severity symptoms at endpoint

Table 2- Effect sizes at baseline and at endpoint of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Positive and Negative Syndrome Scale-6 (PANSS-6) and according to negative, positive and cognitive factors of ECT and SHAM groups (differences statistically significant are bolded)

Outcome	Baseline					Endpoint				
	ECT group (n=12)	SHAM group (n=7)	d	95% CI	p-value	ECT group (n=12)	SHAM group (n=7)	d	95% CI	p-value
PANSS 30										
Total score	82.91 (14.15)	98.28 (22.40)	-0.88	-1.85-0.10	0.08	76.00 (12.79)	87.42 (24.75)	-0.63	(-1.59 - 0.31)	0.19
Negative	24.25 (6.89)	30.14 (8.11)	-0.80	-1.77-0.16	0.10	23.83 (5.14)	30.14 (8.37)	-0.97	(-1.95 - 0.00)	0.05
Positive	19.33 (3.72)	23.14 (8.00)	-0.68	-1.64-0.28	0.16	16.75 (5.24)	19.14 (6.28)	-0.42	(-1.36 - 0.51)	0.37
General	39.33 (9.78)	45.00 (11.21)	-0.55	-1.50-0.40	0.26	35.41 (7.65)	38.14 (11.71)	-0.29	(-1.23 - 0.64)	0.53
PANSS- 6^a										
P3 symptom	3.92 (1.38)	4.86 (1.57)	-0.64	-1.60-0.30	0.18	2.91 (1.31)	4.28 (1.49)	-0.99	(-1.99 - 0.04)	0.05
N6 symptom	2.75 (1.48)	4.29 (1.80)	-0.96	-1.94-0.01	0.06	3.33 (1.30)	4.57 (0.97)	-1.03	(-2.01 - 0.02)	0.03
Severity score	6.67 (2.06)	9.14 (2.27)	-1.15	-2.15-0.15	0.02	6.25 (1.76)	8.85 (2.11)	-1.37	(-2.40 - 0.34)	0.01^a
CORE factors^b										
Negative factor	22.17 (6.67)	27.86 (6.49)	-0.86	-1.83-0.11	0.08	23.08 (6.31)	27.71 (7.82)	-0.67	(-1.62 - 0.28)	0.16
Positive factor	15.83 (2.89)	18.71 (5.15)	-0.75	-1.71-0.21	0.12	13.50 (4.46)	16.57 (4.92)	-0.66	(-1.61 - 0.29)	0.17
Cognitive factor	12.17 (3.10)	15.00 (4.69)	-0.75	-1.72-0.20	0.12	11.16 (4.48)	13.28 (4.07)	-0.48	(-1.43 - 0.45)	0.31

a- based on Ostergaard et al, 2018; b-based on Freitas et al., 2019

Discussion

The results of the present study, which reanalyzed original data from a randomized controlled trial which compared ECT vs Sham-ECT in patients with ERC, showed that the use of PANSS subscales or factors derived by factor analyses could not detect an effect of treatment. However, using effect size analysis of the PANSS individual items it was possible to detect that, generally, patients who received the sham intervention

worsened in the majority of symptoms and it was possible to identify that patients who received ECT significantly improved in terms of their hallucinatory behavior.

It is interesting to observe that in the original study no differences between groups were identified at baseline regarding PANSS total score as well as subscales but in present study it was possible to identify that patients who received the Sham intervention showed to have more pronounced degrees of psychopathology already at baseline.

This is probably due to the fact that multiple effects of different symptoms, with different degrees of severity, contribute to high degrees of variability, thus impeaching the identification of true effects of treatments. In fact, recently, we investigated the factorial structure of 409 patients with treatment resistance, under clozapine treatment, in comparison with 1020 non treatment resistant patients, treated with non-clozapine antipsychotics, and we found that factor such as Negative, Positive and Cognitive, used in the present study, could only explain 17%, 12% and 10% of the variance, thus showing the high degree of variability of the PANSS scale (17).

In fact, it was not possible to detect a significant interaction effect in post-treatment using mixed-models and no differences between groups were observed after 12 sessions of ECT in the original study. However as, previously pointed out, the present study showed that patients who received ECT had an improvement of their hallucinatory behavior and, in lesser degree, in lack of spontaneity and flow of conversation, which are considered the key symptom of the “severe states” by the PANSS-6 (18).

It is interesting to observe that the only randomized controlled trial which tested the efficacy of ECT in patients with ERC in comparison with treatment as usual found a significant effect favoring ECT used the total score of the Brief Psychiatric Rating Scale (25) as the main outcome variable (26). Otherwise Wang et al in their metanalysis of 18 studies Chinese studies (except for the Petrides et al study) found

an advantage of combining ECT with clozapine, as compared with clozapine monotherapy for positive symptoms, but not for negative symptoms (12)

In the present sample, the variance of symptoms was relatively homogeneous as can be observed by confidence intervals displayed in forest plots. It is necessary to investigate whether this behavior follows the same pattern in larger samples but, as generally occurs, larger sample sizes will lead to a decrease of the variance of symptoms, which will reflect on an improvement of the variability of samples measured by scale such as the PANSS 30. Nonetheless reducing PANSS to shorter version, as is the case of the PANSS-6, will certainly reduce the degree of psychopathological variability, thus increasing the power to identify true effects.

In conclusion, in contrast with the original study which couldn't identify no differences between ECT and Sham interventions in a small sample of patients with CRS either on total symptoms or subscales da PANSS, the present study which used an effect size analysis approach, also found no difference between groups when subscales or PANSS factors were compared. However, the individual item analysis could identify an effect on the ECT in terms of improvements of a positive symptom (hallucinatory behavior) and, in a lesser extent, for a negative symptom (lack of spontaneity and flow of conversation).

References

1. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30(3):511-33.
2. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie.* 2017;62(11):772-7.

3. Henna Neto J, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(3):228-32.
4. Rotharmel M, Krir MW, Moulier V, Vedrine MG, Compere V, Guillin O. Electroconvulsive therapy in ultra-resistant schizophrenia: A case series. *Asian journal of psychiatry.* 2019;44:6-7.
5. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophrenia bulletin.* 2001;27(4):615-28.
6. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *The American journal of psychiatry.* 2017;174(3):216-29.
7. Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophrenia bulletin.* 2009;35(2):458-68.
8. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophrenia bulletin.* 2012;38(5):1003-11.
9. Wagner E, Lohrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies - a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England).* 2019;33(4):423-35.
10. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(5):318-78.

11. Sinclair DJ, Zhao S, Qi F, Nyakyoma K, Kwong JS, Adams CE. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;3:Cd011847.
12. Wang G, Zheng W, Li XB, Wang SB, Cai DB, Yang XH, et al. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2018;105:23-32.
13. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1987;13(2):261-76.
14. Guy W. Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. In: Health RNIoM, editor. 1976. p. 217-21.
15. Melzer-Ribeiro D, Rigonatti S, Kayo M, Avrichir B, Ribeiro R, Dos Santos B, et al. Efficacy of electroconvulsive therapy augmentation for partial response to clozapine: a pilot randomized ECT – sham controlled trial. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2017;44(2):45-50.
16. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *The Journal of clinical psychiatry*. 1997;58(12):538-46.
17. Freitas R, Dos Santos B, Altamura C, Bernasconi C, Corral R, Evans J, et al. Can the Positive and Negative Syndrome scale (PANSS) differentiate treatment-resistant from non-treatment-resistant schizophrenia? A factor analytic investigation based on data from the Pattern cohort study. *Psychiatry research*. 2019;276:210-7.
18. Ostergaard S, Foldager L, Mors O, Bech P, CU C. The validity and sensitivity of PANSS-6 in treatment-resistant schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;138:420-31.
19. Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology*. 2013;225(3):505-18.
20. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olie JP, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clinical neuropharmacology*. 2006;29(1):28-33.

21. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res.* 2005;79(2-3):231-8.
22. McCutcheon RA, Pillinger T, Mizuno Y, Montgomery A, Pandian H, Vano L, et al. The efficacy and heterogeneity of antipsychotic response in schizophrenia: A meta-analysis. *Molecular psychiatry.* 2019.
23. Burke DL, Ensor J, Riley RD. Meta-analysis using individual participant data: one-stage and two-stage approaches, and why they may differ. *Statistics in medicine.* 2017;36(5):855-75.
24. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Introduction to Meta-Analysis.* Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2009.
25. Overall J, Gorham D. The Brief Psychiatric Rating Scale. 1962;10:799-812.
26. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *The American journal of psychiatry.* 2015;172(1):52-8.

5.3 RESULTADOS PARCIAIS DO PROJETO EM ANDAMENTO:

O Estudo permanece em andamento, com verba da FAPESP até 09/2020. Foram triados 43 pacientes, sendo que apenas 17 foram elegíveis, dos 26 não elegíveis: 2 não aceitaram realizar ECT, 1 sofreu acidente e fraturou o fêmur antes de iniciar o protocolo, 1 tinha risco de gestação, 6 não apresentavam nível sérico suficiente de clozapina seja por estarem usando subdose ou mesmo usando dose acima de 500mg por dia por mais de 180 dias, ainda apresentavam nível sérico abaixo de 350 ng/ml, 2 deixaram de comparecer nas avaliações e 14 não apresentavam diagnóstico de esquizofrenia sem comorbidade clínica ou psiquiátrica. Apenas um paciente elegível e já randomizado ainda não começou o protocolo.

CONSORT ATUAL DA PESQUISA

Figura 2 - Consort Atual da Pesquisa em andamento

Análise Estatística da amostra inicial:

Foram analisados apenas 17 casos, sendo que apenas 12 terminaram o protocolo e os demais permanecem realizando os procedimentos. Como ainda não foi possível abrir os dados, visto que a pesquisa permanece ativa, resolvemos por apresentá-los como X e Y (os dados ainda estão fechados). As análises preliminares não mostram diferenças significativas entre os grupos no baseline (veja tabelas abaixo). O teste de amostras independentes no baseline mostrou que os grupos são homogêneos em relação a psicopatologia avaliada pela PANSS e um pequeno tamanho de efeito foi observado em relação aos sintomas negativos

e psicopatologia geral, porém como ainda há cegamento não sabemos para qual dos grupos, ECT ou Sham-ECT.

Tabela 6 - Médias e desvios padrão baseline

PANSSBaseline	X ou Y	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão
Total Subescala Positiva	x	9	24,67	9,354	3,118
Total Subescala Positiva	y	8	26,38	8,535	3,017
Total Subescala Negativa	x	9	27,44	11,237	3,746
Total Subescala Negativa	y	8	19,75	7,960	2,814
Total Subescala Psicopatologia Geral	x	9	54,22	14,889	4,963
Total Subescala Psicopatologia Geral	y	8	47,00	9,971	3,525
Total Subescala Total 1	x	9	105,22	27,972	9,324
Total Subescala Total 1	y	8	93,13	22,794	8,059

Tabela 7 : Teste de Amostras Independentes
Baseline-Teste T
Teste de Igualdade de Levene

		F	Sig.	Valor de t	df	Sig2 (p do t)
Total Subescala Positiva	Variança igual assumida	,294	,569	-,391	15	,0701
Total Subescala Positiva	Variança igual não assumida			-,394	14,983	,699
Total Subescala Negativa	Variança igual assumida	1,406	,254	1,609	15	,129
Total Subescala Negativa	Variança igual não assumida			1,642	14,354	,122
Total Subescala Psicopatologia Geral	Variança igual assumida	,609	,447	1,158	15	,265
Total Subescala Psicopatologia Geral	Variança igual não assumida			1,186	14,028	,255
Total Subescala Total 1	Variança igual assumida	,001	,970	,969	15	,348
Total Subescala Total 1	Variança igual não assumida			,982	14,909	,342

Tabela 8: Médias e desvios padrão Endpoint

PANSSBaseline	X ou Y	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão
Total Subescala Positiva 2	x	6	22,00	5,177	2,113
Total Subescala Positiva 2	y	6	18,83	4,262	1,740
Total Subescala Negativa 2	x	6	29,33	7,090	2,894
Total Subescala Negativa 2	y	6	19,50	7,232	2,952
Total Subescala Psicopatologia Geral 2	x	6	56,83	5,913	2,414
Total Subescala Psicopatologia Geral 2	y	6	38,67	6,802	2,777
Total Subescala Total 2	x	6	101,50	12,755	5,207
Total Subescala Total 2	y	6	77,00	13,957	5,698

**Tabela 9 :Teste de Amostras Independentes
Endpoint-Teste T
Teste de Igualdade de Levene**

		F	Sig.	Valor de t	dt	Sig 2 (p do t)
Total Subescala Positiva	Variança igual assumida	,018	,896	1,57	10	,274
Total Subescala Positiva	Variança igual não assumida			-,394	14,983	
Total Subescala Negativa	Variança igual assumida	,007	,934	2,378	10	,039
Total Subescala Negativa	Variança igual não assumida			2,378	9,996	,039
Total Subescala Psicopatolo gia Geral	Variança igual assumida	,284	,606	4,937	10	,001
Total Subescala Psicopatolo gia Geral	Variança igual não assumida			4,937	9,810	,001
Total Subescala Total 1	Variança igual assumida	,080	,783	3,174	10	,010
Total Subescala Total 1	Variança igual não assumida			3,174	9,920	,010

6 Discussão

6-DISCUSSÃO

O tratamento da ERC permanece como um desafio, maior do que o próprio conduta clínica em si, o maior desafio é conseguir entender que muito, provavelmente, se trata de uma doença diferente, com uma biologia distinta e, assim, responde diferente ao tratamento padrão: medicamentos inibidores de D2 e, dessa forma, fora a Clozapina e sobretudo quando esta não consegue promover uma resposta adequada, ainda não há medicamentos disponíveis que possam proporcionar uma melhora adequada nesses pacientes.

Atualmente acredita-se que haja dois tipos de esquizofrenia, uma hiperdopaminérgica e outra hipodopaminérgica ⁽¹¹²⁾ e, assim, a resposta aos antipsicóticos e tratamentos convencionais é diferente entre esses pacientes.

A evidência inicial que liga a disfunção da Dopamina à esquizofrenia foi derivada de observações de que drogas como anfetaminas, por exemplo, que aumentam os níveis de Dopamina, pioram os sintomas psicóticos e que drogas como a reserpina que diminuem os níveis de dopamina, reduzem os sintomas psicóticos. Fora isso achados de níveis aumentados de metabólitos da Dopamina na medula espinhal cerebral e plasma de pacientes com esquizofrenia reforçam a ideia de anormalidades especificamente na função dopaminérgica do cérebro.

Nos anos de 1970, verificou-se que a potência dos antipsicóticos nos receptores D2 da Dopamina estava intimamente correlacionada com a dose clínica eficaz.

Existe, portanto, evidências para indicar que o bloqueio da Dopamina é central no tratamento da esquizofrenia e pode ser suficiente em alguns casos, porém; não em todos.

Sendo assim Howes e Kapur ⁽¹¹²⁾, propuseram a teoria de dois subtipos da esquizofrenia: tipo A (hiperdopaminérgico) e tipo B (normodopaminérgico)

A esquizofrenia tipo A é caracterizada por elevada capacidade de síntese e liberação de Dopamina no estriado e a outra, tipo B, onde as alterações dopaminérgicas não estão presentes.

Ao autores citados afirmam que, no caso da esquizofrenia tipo A, a hiperdopaminergia é subjacente ao aparecimento do quadro e vai aumentando à medida que a doença desenvolve-se.

Compreensivelmente, este tipo mostra uma boa resposta ao antipsicóticos bloqueadores da Dopamina. Por outro lado, o tipo B teoricamente mostra função dopaminérgica normal e sintomas que não estão relacionados à função dopaminérgica, sendo assim, respondem mal ao tratamento convencional, podendo evoluir para quadros de refratariedade.

Aventa-se que alterações glutamatérgicas possam ser responsáveis pela esquizofrenia tipo B.

Outra teoria que também possa estar envolvida nestes quadros, é a da psicose de supersensibilidade à Dopamina. Este quadro, descrito pela primeira vez em pacientes em uso de antipsicóticos típicos no final da década de 1970, às vezes aparece mesmo em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos atuais. Recentemente, foi demonstrado que pode ter um impacto negativo no prognóstico a longo prazo de

pacientes com esquizofrenia e pode estar envolvido na etiologia de alguns casos de esquizofrenia resistente ao tratamento ⁽¹¹³⁾.

Permanecendo nessa linha de raciocínio, a associação da ECT aos quadros da ERC é uma possibilidade interessante por seus possíveis mecanismos de ação apresentarem teorias de ação cerebral complexa e muito mais abrangente que, apenas, o bloqueio dopaminérgico. Paralelamente, a ECT carece de estudos que possam demonstrar com evidências sólidas seu real papel na esquizofrenia, já tão conhecido na prática clínica, porém pouco embasado em evidências sólidas.

7 Conclusões

7- CONCLUSÕES

Concluiu-se que a eletroconvulsoterapia pode ser um tratamento complementar eficaz e seguro nos pacientes com ERC, porém ainda são necessários estudos com um número maior de indivíduos, para que as evidências apresentem um maior poder estatístico.

Esperamos que a conclusão do Ensaio Clínico Randomizado aqui descrito e as publicações que dele advirem, sejam semeadores de informações e ideias para a elaboração de outros projetos, pois ao se finalizar, este trará desfechos secundários muito abrangentes do papel da ECT no tratamento (cognição, marcador biológico e qualidade de vida do paciente e de seu cuidador principal) e o desfecho primário em dimensões e categorias que poderão possibilitar a personalização do tratamento, encurtando o tempo de sintomatologia incapacitante e diminuindo o perfil dos efeitos colaterais, oferecendo assim, melhora da qualidade de vida do paciente e de seu principal cuidador.

8 Anexos

8 ANEXOS

8.1-Declaração da Associação Médica Mundial em Helsinque

Recomendações a serem seguidas pelos médicos em pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Adotado pela 18a Assembléia Médica Mundial, Helsinque, Finlândia, em junho de 1964, com emendas feitas pela 29a Assembléia Médica Mundial, Tóquio, Japão, outubro de 1975, pela 35a Assembléia Médica Mundial, Veneza, Itália, outubro de 1983, pela 41a Assembléia Médica Mundial, Hong Kong, setembro de 1989. Introdução É dever do médico proteger a saúde dos seres humanos. Seu conhecimento e consciência são dedicados ao cumprimento desse dever. A Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial obriga o médico com as seguintes palavras: “A saúde de meus pacientes será minha primeira preocupação”, e o Código Internacional de Ética Médica declara que “O médico deverá atuar somente de acordo com o interesse do paciente quando oferecer assistência médica que possa exercer o efeito de enfraquecer as condições físicas e psíquicas do paciente”. O objetivo da pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve ser o de melhorar os procedimentos diagnósticos, terapêuticos e profiláticos e o entendimento da etiologia e patogenia das doenças. Na prática médica atual, a maioria dos procedimentos terapêuticos, profiláticos ou diagnósticos envolve riscos. Isto se aplica particularmente à pesquisa biomédica.

O progresso médico baseia-se em pesquisa que, por fim, deve fundamentar-se parcialmente nas experiências envolvendo seres humanos. No campo da pesquisa biomédica, deve-se observar a diferença fundamental entre a pesquisa médica cujo objetivo é basicamente diagnóstico ou terapêutico para o paciente e a pesquisa médica cujo objetivo primordial é puramente científico e não implica valores diagnósticos ou terapêuticos diretos para o indivíduo em pesquisa. Deve-se ter especial cautela na realização de pesquisa que possa afetar o meio ambiente, e o bem-estar dos animais usados para pesquisa deve ser respeitado. Como é fundamental que os resultados das experiências laboratoriais sejam aplicados aos seres humanos para aumentar o conhecimento científico e ajudar a humanidade doente, a Associação Médica Mundial preparou as seguintes recomendações como um guia para cada médico que realiza pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Essas recomendações deverão ser revistas no futuro. Deve-se enfatizar que os padrões delineados são somente um guia para médicos do mundo

inteiro. Os médicos não serão isentos das responsabilidades criminais, civis e éticas perante as leis de seus próprios países. Princípios básicos

1. A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve estar em conformidade com os princípios científicos universalmente aceitos e deve basear-se nas experiências laboratoriais e em animais realizadas de modo adequado e no profundo conhecimento da literatura científica.

2. O desenho e a realização de cada procedimento experimental envolvendo seres humanos devem ser claramente formulados num protocolo experimental que deve ser submetido a avaliação, comentários e orientação de um comitê especialmente indicado, independente do investigador e do Patrocinador, levando-se em conta que esse comitê independente esteja em total conformidade com as leis e regulamentos do país no qual se realiza a experiência.

3. A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve ser realizada somente por pessoas cientificamente qualificadas e sob supervisão de um médico clinicamente competente. A responsabilidade pelo ser humano deve sempre

recair sobre uma pessoa com qualificação médica e nunca sobre o indivíduo em pesquisa, muito embora este tenha dado consentimento para participar do estudo.

4. A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos não pode ser realizada legitimamente a menos que a importância do objetivo seja proporcional ao risco inerente ao indivíduo.

5. Cada projeto de pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve ser precedido de cuidadosa avaliação dos riscos previsíveis em comparação aos benefícios previstos ao indivíduo ou a outros. Os interesses do indivíduo devem sempre prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

6. O direito do indivíduo de proteger sua integridade deve sempre ser respeitado. Toda precaução deve ser tomada para respeitar a privacidade do indivíduo e para minimizar o impacto do estudo sobre sua integridade mental e física, assim como sobre sua personalidade.

7. Os médicos devem abster-se de participarem de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos a não ser que estejam convencidos de que os riscos envolvidos são previsíveis. Os médicos devem interromper qualquer investigação se os riscos observados superarem os benefícios potenciais.

8. Na publicação dos resultados da pesquisa, o médico deve obrigatoriamente preservar a exatidão dos resultados. Os relatórios de experimentação que não estejam de acordo com os princípios dispostos nesta Declaração não devem ser aceitos para publicação.

9. Em qualquer pesquisa envolvendo seres humanos, cada indivíduo potencial deve ser adequadamente informado dos objetivos, métodos, benefícios previstos e riscos potenciais do estudo e o desconforto que o estudo pode acarretar. O indivíduo deve ser informado sobre a liberdade de abster-se da participação no estudo e que é livre para retirar a qualquer momento seu consentimento. O médico deve então obter o consentimento informado livremente fornecido pelo paciente, de preferência, por escrito.

10. Ao obter o consentimento informado para o projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cauteloso se o indivíduo mantiver relação de dependência com ele (a) ou se o indivíduo estiver sob coação. Nesse caso, o consentimento informado deve ser obtido por um médico não participante da investigação e sem nenhuma dependência com o indivíduo. 11. No caso de incapacidade legal, o consentimento informado deve ser obtido de um responsável legal, de acordo com a legislação nacional. Quando a incapacidade mental ou física tornar impossível a obtenção do consentimento informado, ou quando o indivíduo for menor, a permissão de um parente responsável substitui o consentimento do indivíduo de acordo com legislação local. Sempre que o indivíduo menor de idade for realmente capaz de fornecer o consentimento, deve-se obter o consentimento dele e também o do responsável legal.

12. O protocolo de pesquisa deve sempre conter as considerações éticas envolvidas e deve indicar que os princípios estabelecidos na presente Declaração serão respeitados. Pesquisa médica associada a tratamento profissional (Pesquisa clínica)

1. No tratamento da pessoa enferma, o médico deve ser livre para usar uma nova conduta terapêutica e diagnóstica se considerar que essa conduta ofereça esperança de vida, restabelecimento da saúde ou alívio do sofrimento.

2. Os benefícios potenciais, riscos e desconfortos de um novo método devem ser pesados em relação às vantagens dos melhores métodos terapêuticos e diagnósticos disponíveis.

3. Em qualquer estudo clínico, todo paciente - incluindo os do grupo controle, se houver - deve ter assegurado os melhores métodos terapêuticos e diagnósticos.

4. A recusa do paciente em participar de um estudo não deve interferir na relação médico-paciente.

5. Se o médico considerar essencial não obter o consentimento informado, os motivos específicos devem ser mencionados no protocolo de experimentação para submissão ao comitê independente.

6. O médico pode associar pesquisa clínica com tratamento profissional, com o objetivo de adquirir novos conhecimentos médicos, somente até o ponto em que a pesquisa médica seja justificada pelo seu potencial valor diagnóstico ou terapêutico para o paciente.

Pesquisa biomédica não-terapêutica envolvendo seres humanos (Pesquisa biomédica não-clínica)

1. Na aplicação puramente científica da pesquisa clínica realizada em um ser humano, é dever do médico proteger a vida e a saúde do indivíduo participante da pesquisa biomédica.
2. Os indivíduos devem ser voluntários: indivíduos saudáveis ou cuja doença não esteja relacionada ao desenho experimental.
3. O investigador ou o grupo de investigadores devem descontinuar a pesquisa se julgarem que a continuação pode ser prejudicial ao indivíduo.
4. Na pesquisa em seres humanos, o interesse da ciência e da sociedade jamais deve se sobrepor ao bem-estar do indivíduo.

8.2 TCLE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO -HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo randomizado controlado com placebo (Sham-ECT), duplo cego, para avaliar a eficácia e segurança da Eletroconvulsoterapia (ECT) na esquizofrenia resistente a clozapina (ERC).

2. Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Helio Elkis- CRM 18266

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria

Pesquisador Executante: Débora Luciana Melzer Ribeiro-CRM 101858

3. Você terá que fazer vários exames no decorrer dessa Pesquisa, como está descrito em procedimentos e métodos, Ressonância Magnética do Encéfalo: Nesse exame você poderá sentir sensação de falta de ar por estar dentro de uma máquina, RX do tórax em 2 posições: esse exame não costuma causar nenhum desconforto Eletrocardiograma: esse exame se você for do sexo masculino, provavelmente terá que remover os pelos do torác para que se possa colocar e retirar os eletrodos sem causar nenhum desconforto

Os demais exames serão feitos pelo sangue e isto quer dizer que precisaremos colher amostras de seu sangue para realiza-los e por isto você poderá sentir ardor e desconforto da picada da agulha na coleta.

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 18 MESES

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Você está sendo convidado a participar de um estudo que tem como objetivo melhorar alguns sintomas da esquizofrenia que ainda permanecem, mesmo em uso de clozapina.

Justificativa e objetivos do estudo: Este estudo irá avaliar se o tratamento com 20 sessões de Eletroconvulsoterapia (ECT) proporciona a melhora esperada dos sintomas da esquizofrenia. As sessões serão realizadas duas vezes por semana, durante 10 semanas, junto com o uso de clozapina. Para esse estudo, são selecionados apenas os pacientes que continuam com sintomas importantes da doença, mesmo estando em uso de clozapina por no mínimo seis meses.

Dividiremos os pacientes em dois grupos através de um sorteio, mas nem você e nem o médico saberão em qual grupo você está. Um grupo será de pacientes que farão (ECT) e o outro por pacientes que receberão placebo, também chamado de ShamECT. É importante lembrar que se você receber placebo, depois receberá ECT, garantindo assim que tenha acesso ao mesmo tratamento do outro. Ninguém ficará sem tratamento.

Para saber se você melhorou, de forma objetiva, será utilizada uma escala, chamada PANSS (avalia a gravidade dos sintomas da esquizofrenia), e depois compararemos os dois grupos de pacientes. Essa escala chamada PANSS possui várias perguntas e será aplicada por um (a) psicólogo (a) de nossa equipe, treinado (a) para isso.

Além de avaliar a melhora da gravidade dos sintomas, também avaliaremos a melhora de outras características que ficam comprometidas com o avanço da doença, sendo elas: a sua qualidade de vida, a cognição (capacidade de pensar, resolver problemas e raciocinar de forma adequada), a sobrecarga do seu cuidador e a melhora no cérebro. Para avaliar a sua qualidade de vida será aplicada a escala “Quality of Life Scale”, também aplicada em você por um (a) psicólogo (a) treinado(a) para saber o quanto a sua qualidade melhorou com o ECT. A sua cognição será avaliada por um questionário chamado MATRICS, que é composto por vários testes que mostram como a sua memória estava antes e depois do ECT. É importante avaliar a memória, já que muitas pessoas pensam que o ECT pode atrapalhar a memória do paciente e causar problemas cerebrais importantes, por isso queremos avaliar este aspecto. O que sabemos é que a esquizofrenia, com o tempo, pode sim prejudicar a sua memória, por isso, faremos o teste antes e depois do ECT. A sobrecarga do seu cuidador será avaliada através de uma escala chamada FBISBR, que mostra o quanto quem cuida do paciente fica

sobrecarregado. Queremos saber se após o seu tratamento com ECT essa pessoa se sentirá, ou não, menos sobrecarregada. A avaliação do efeito do ECT no seu cérebro será realizada através de um exame de sangue que medirá o BDNF, (substância que mostra se o seu cérebro respondeu bem ou não a algum tratamento). Quanto mais BDNF, melhor.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados:

Em um primeiro momento você passará por uma entrevista clínica com um médico psiquiatra responsável pelo estudo que avaliará se você pode participar, de acordo com os critérios pré-estabelecidos de idade (ter entre 18 e 59 anos), estar em tratamento com clozapina por pelo menos 6 meses, estar sem fazer ECT também por pelo menos 6 meses e apresentar persistência dos sintomas de esquizofrenia, tais como delírios (que se caracterizam por uma visão distorcida da realidade, por exemplo acreditar que está sendo perseguido), alucinações (que ocorrem quando vemos, ouvimos ou sentimos algo que não está de fato acontecendo) e também diminuição dos impulsos e da vontade, perda da capacidade de ter afeto e isolamento.

Caso você preencha todos esses critérios, você irá passar para a próxima etapa e irá realizar a escala PANSS, já explicada anteriormente, que irá confirmar se você realmente apresenta persistência dos sintomas, de forma significativa. Caso a persistência dos sintomas seja confirmada pela PANSS, você irá passar por uma avaliação clínica e odontológica que consiste em uma consulta com um médico clínico ou anestesista, consulta com um dentista e realização de alguns exames que serão listados abaixo. Essa avaliação é necessária para que tenhamos segurança de que você não tem nenhum impedimento em realizar os procedimentos necessários ao estudo.

Exames a serem realizados (preferencialmente em nosso serviço), porém, se for mais confortável para o você colher/realizar em outro serviço, podemos avaliar a possibilidade:

Ressonância Magnética do Encéfalo; Raio X de Tórax em 2 posições; Eletrocardiograma
Funções Tireoidiana: TSH, T4L Função Renal: Ureia e Creatinina Sódio e Potássio
Glicemia de jejum; Hemograma completo; Coagulograma (Tempo de Protrombina, Tempo de Coagulação) Funções Hepáticas: Transaminases Glutâmica e Oxalacética, Fosfatase Alcalina, Gama Glutamil Transferase (Gama GT). Dosagem do nível sérico da clozapina: caso esteja abaixo do terapêutico você será orientado a um ajuste da dose e nova dosagem para iniciar a pesquisa. Dosagem de BDNF: realizada no dia do primeiro e último procedimento exclusivamente no laboratório de Neurociências do Ipq (LIM).

Após a realização de todos os exames e avaliações, caso você possa participar, você será encaminhado para a realização de ECT ou Placebo, de acordo com o grupo que você foi sorteado.

- Eletroconvulsoterapia:

Dentre os possíveis tratamentos que não utilizam remédios, a Eletroconvulsoterapia (ECT) se destaca por ser um tratamento seguro, autorizado pelo Conselho Federal de Medicina e pelo Ministério da Saúde e que apresenta excelentes resultados em melhora dos sintomas de várias doenças mentais. Este procedimento funciona da seguinte maneira: um estímulo elétrico é conduzido pelo seu cérebro, gerando uma convulsão bem leve. Na hora da convulsão, você terá recebido anestesia geral e relaxantes musculares, o que fará você dormir e não sentir nenhuma dor. Você também não lembrará de nada do que aconteceu nesse momento. Em estudos recentes é explicado que essa convulsão é boa para o paciente com esquizofrenia pois, na hora da crise convulsiva, vários neurotransmissores (substâncias que regulam nosso cérebro, emoções, pensamento e comportamento) são liberados, de forma que o funcionamento do cérebro de pessoas com esquizofrenia melhora como um todo após essa crise.

- Procedimento:

Você será submetido (a) a uma anestesia e nesta anestesia serão aplicados alguns remédios, sendo eles:

- 1- Propofol: Primeira opção de remédio anestésico neste estudo, que faz com que você durma. Esse remédio às vezes pode dificultar que aconteça a crise convulsiva ou diminuir o tempo da convulsão, comprometendo o resultado do procedimento. Assim, se você não puder usar o propofol, a segunda escolha é o remédio anestésico chamado etomidato. Esse remédio, assim como o propofol, também não interage com os outros remédios psiquiátricos que você estiver tomando, ou seja, não interfere na ação deles. O tempo de recuperação após receber esse anestésico é curto, e assim, você acorda pouco tempo após o procedimento. Será utilizada a dose de 1mg/kg.
- 2- Lidocaína: Medicação anestésica que é utilizada para que não haja a sensação de “queimação” na veia quando o propofol é injetado.
- 3- Relaxantes Musculares: utilizados com o propósito de diminuir as contrações nos músculos que podem ocorrer durante a convulsão, eliminando assim o risco

de que você se machuque durante o procedimento. Utilizaremos a succinilcolina na dose de 0,5 mg/Kg.

- 4- Agentes Anticolinérgicos: A atropina é uma boa opção para minimizar a salivação e os baixos batimentos do coração, que podem ocorrer durante a aplicação.
- 5- Dipirona: Remédio que é dado apenas aos pacientes que sentirem dores no corpo ou dores de cabeça e que não tenham história de reação alérgica.
- 6- Ondasentrona: Remédio que é dado apenas aos pacientes que sentirem enjoos.

Será utilizado aparelho para aplicação do estímulo elétrico e os eletrodos serão posicionados dos dois lados da cabeça, e a carga (energia) será aumentada conforme a sua necessidade. Caso o primeiro estímulo não cause uma crise convulsiva, a carga (energia) será aumentada progressivamente, chegando ao máximo de três tentativas. Caso nenhuma das três aplicações cause uma crise efetiva, o procedimento será interrompido e terá continuidade na sessão seguinte, em que a carga será aumentada no mesmo padrão, com novos ajustes dos parâmetros. Se você apresentar alguns efeitos colaterais da aplicação de ECT, tais como confusão mental importante, aumento muito elevado da pressão arterial ou desorganização do ritmo de batimentos do coração, deverá ser avaliado o risco envolvido e considerada a possibilidade de interromper o tratamento.

- Sham-ECT:

Trata-se de um placebo ao ECT que consiste em receber o remédio anestésico (propofol), que fará com que você durma, apenas sem receber o remédio relaxante muscular e o estímulo elétrico.

Observação importante: todos os pacientes terão direito ao tratamento efetivo, porém alguns receberão primeiras 20 sessões de tratamento placebo e, ao término dessas, serão encaminhados para 20 sessões do tratamento de Eletroconvulsoterapia não placebo.

Possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa

O ECT será realizado no setor de Eletroconvulsoterapia do Instituto de Psiquiatria do HC FMUSP (diretor Prof. Dr. Sérgio Paulo Rigonatti), com a supervisão de um psiquiatra responsável nesta pesquisa (Dra. Débora Luciana Melzer Ribeiro) e de um anestesista da equipe do Prof. Dr. Néilson Mizumoto.

Após fazer o procedimento (ECT ou Placebo), pode ser que você sinta sono, dor no corpo, dor de cabeça, vontade de vomitar e um certo “esquecimento”. Você se sentirá melhor logo após o término dos testes. Nossa equipe estará sempre a sua disposição para tentar melhorar qualquer desconforto que você sinta durante o tratamento.

Por essas razões o risco do procedimento é considerado moderado.

Benefícios para o participante

Com a participação nesse estudo você pode apresentar melhora dos sintomas da esquizofrenia que ainda estejam acontecendo e também melhora na sua qualidade de vida. A sua melhora pode proporcionar maior qualidade de vida para sua família ou para quem te ajuda a se cuidar. Você será acompanhado, durante o tratamento, por uma equipe de profissionais especializados em cuidar de pacientes com esquizofrenia e fará avaliações com eles que mostrarão como você está em relação aos sintomas e prejuízos que a doença pode causar.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da Pesquisa

Em qualquer etapa do tratamento você poderá procurar os profissionais responsáveis por essa pesquisa para esclarecer qualquer dúvida que apareça.

No final do estudo, se você quiser, poderá ser informado sobre o resultado da pesquisa.

Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização algum de sigilo e privacidade

Você poderá desistir de participar e deixar o estudo em qualquer momento sem qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento na Instituição.

Em nenhuma hipótese, sua identificação (nome ou foto) será divulgada. Os seus dados serão analisados em conjunto com os dos demais pacientes, sem que isso seja necessário.

Garantia de que o participante receberá uma via do TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido)

Este documento que você está lendo agora (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) será feito em duas vias que serão rubricadas e assinadas por você e pelo pesquisador responsável e

você levará para casa uma dessas vias assinada pelo pesquisador, deixando a outra assinada por você, com o pesquisador.

Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa.

Não há nenhuma despesa pessoal para você em qualquer fase do estudo, como também não há nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação. Isso quer dizer que você não precisará gastar nenhuma quantia em dinheiro para participar do estudo e também não ganhará nenhum dinheiro por ter participado.

Caso os seus dados sejam necessários para um novo estudo futuro, será feito um novo termo de consentimento para você assinar e toda nova pesquisa só será realizada mediante aprovação do sistema CEP-CONEP.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela Pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Hélio Elkis que pode ser encontrado no endereço do Instituto de Psiquiatria à Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 3º andar, ala norte, sala 11Ceapesq, ou através do telefone (11) 2661-6971/7808 ou Dra. Debora Luciana Melzer Ribeiro no serviço de ECT telefone (11) 2661-6525. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa -Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar (prédio da Administração) tel. (11) 2661-7585, (11) 2661-1548 e (11) 2661-1549, e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

“Fui suficientemente informado a respeito do estudo e discuti as informações acima com o pesquisador responsável Prof. Dr. Hélio Elkis ou Dra. Debora Luciana Melzer Ribeiro, ou por pessoas por eles delegadas, sobre a minha decisão em participar desse estudo.

Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos, assim como as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e recebo uma via do mesmo rubricada e assinado pelo pesquisador.

Assinatura do participante/ representante legal

data ____/____/____

Assinatura do Pesquisador Responsável

data ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL

1. NOME:-----

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:SEXO: M ☐ F ☐ DATA

NASCIMENTO: /...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....APTO:

BAIRRO:.....CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE:DDD.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: /...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....APTO.....

BAIRRO:.....CIDADE:.....CEP.....

TELEFONE: DDD (.....).....

8.3 CAPPESQ

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0364/09

Título: Estudo Randomizado Controlado Com Placebo, Simples Cego, Para Avaliar A Eficácia Da Eletroconvulsoterapia Como Potencializador Da Clozapina Na Esquizofrenia Super-Refratária

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Hélio Elkis

Pesquisador Executante: Débora Luciana Melzer Ribeiro

Disciplina: Psiquiatria

Departamento: PSIQUIATRIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 08/03/2017, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

- Carta datada de 10/01/2017 - Emenda ao protocolo de pesquisa segunda versão de 10/01/2017 .
- Carta datada de 20/02/2017 - Resposta ao parecer pendente da sessão de 01/02/2017.

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

CAPPesq, 08 de Março de 2017

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

8.4 FAPESP

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2018/19927-0
Data Impressão: 16/07/2019 11:38:51
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS
 PROCESSO 2018/19927-0

Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1.500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.

1.OUTORGADO:	Helio Elkis CPF: 524.978.018-00 RG: 3701364-SSP/SP
2.Correspondência:	Rua Doutor Ovídio Pires de Campos,785 - Instituto de Psiquiatria, Cerqueira César, São Paulo/SP, CEP 05403-010 helkis@usp.br
3.Instituição Sede:	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas de São Paulo/IPQ Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo/SSSP
4.Projeto de Pesquisa:	Estudo randomizado e controlado com placebo, (Sham-ECT) duplo cego, para avaliar a eficácia e segurança da eletroconvulsoterapia na esquizofrenia resistente a clozapina (ERC)
5.Linha de Fomento:	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular
6.Área/Subárea:	Medicina Psiquiatria
7.Coordenação:	Saúde I
8.Período da Vigência:	01/05/2019 a 30/04/2021
9.Relatórios Científicos:	30/04/2020, 30/05/2021
10.Prestações de Contas:	30/04/2020, 30/05/2021

9 Referências

9- REFERÊNCIAS

1. Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(supl 1):23-6.
2. OMS. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993. p. 85-94.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Am Psychiatr Assoc. 2014;991.
4. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia - An Overview. *JAMA Psychiatry.* 2019;1-10.
5. Hjørthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):295-301.
6. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:15067.
7. Sommer IE, Murray RM, Meyer-lindenberg A, Cannon TD, Correll CU, Kane JM, et al. Schizophrenia, PRIMER. 2015;(November).
8. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30(1):67-76.
9. First M, Williams J, Karg R SR. Entrevista Clínica Estruturada para os Transtorno da DSM-5- SCID-5-CV- Versão Clínica. Porto Alegre: Artmed; 2017.

10. Crippa JA de S, Hallak JEC, Vilela JAA, Loureiro SR ZA. A escala breve de avaliação psiquiátrica (brief psychiatric rating scale - BPRS): a review. *J Bras Psiquiatr.* 1999;48(8):355-61.
11. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: The Calgary depression scale. *Br J Psychiatry Suppl.* 1993;22:39-44.
12. Minas IH, Stuart GW, Klimidis S, Jackson HJ, Singh BS, Copolov DL. Positive and negative symptoms in the psychoses: Multidimensional scaling of SAPS and SANS items. *Schizophr Res.* 1992;8(2):143-56.
13. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry.* 1989;155(Nov. S-UPPL. 7):49-52.
14. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
15. Freitas R, dos Santos B, Altamura C, Bernasconi C, Corral R, Evans J, et al. Can the Positive and Negative Syndrome scale (PANSS) differentiate treatment-resistant from non-treatment-resistant schizophrenia? A factor analytic investigation based on data from the Pattern cohort study. *Psychiatry Res.* 2019;276(February 2018):210-7.
16. American Psychiatric Association. Diretrizes para o tratamento de transtornos psiquiátricos. Porto Alegre: Artmed; 2005.
17. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(1):2-44.

-
18. Castle DJ, Galletly CA, Dark F, Humberstone V, Morgan VA, Killackey E, et al. The 2016 royal australian and New Zealand college of psychiatrists guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Med J Aust*. 2017;206(11):501-5.
 19. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry*. 200;65(4):500-8.
 20. Project] [International Psychopharmacology Algorithm. IPAP Schizophrenia Algorithm 1 . Optimize [Internet]. 2006;2006–2006.
 21. Elkis H, Meltzer HY. Refractory schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29 Suppl 2(5511):S41-7.
 22. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
 23. Kayo M, Tassell I, Hiroce V, Menezes A EHD lack of improvement in the first two weeks predict treatment resistance in recent-onset psychosis? *C (Sao P)* 2012;67(12):1479-82. Does lack of improvement in the first two weeks predict treatment resistance in recent-onset psychosis? *Clinics*. 2012;67(12):1479–82.
 24. Correll CU, Kishimoto T, Nielsen J, Kane JM. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia. *Clin Ther*. 2011;33(12):B16-39.
 25. Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Reviews and overviews remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162(March):441-9.
 26. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. 2016;

-
27. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2007 Sep;30(3):511–33.
 28. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: A systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(2):63–76.
 29. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 1999;156(7):990–9.
 30. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jenedius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):686–93.
 31. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Antipsychotics in Treatment-Refractory Schizophrenia : Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Psychiatry.* 2015;209(February):385–92.
 32. Werneck AP, Hallak JC, Nakano E, Elkis H. Time to rehospitalization in patients with schizophrenia discharged on first generation antipsychotics, non-clozapine second generation antipsychotics, or clozapine. *Psychiatry Res.* 2011;188(3):315–9.
 33. Land R, Siskind D, McArdle P, Kisely S, Winckel K, Hollingworth SA. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(4):296–309.
 34. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(9):1351–71.

-
35. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2005;73(2–3):139–45.
 36. Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet.* 2009;374(9690):620–7.
 37. Vermeulen JM, Van Rooijen G, Van De Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correll CU, De Haan L. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1-12.5 years. *Schizophr Bull.* 2019;45(2):315–29.
 38. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry.* 2017;174(3):216–29.
 39. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45: 789–96.
 40. De Lima MS, Soares BGDO, Paoliello G, Vieira RM, Martins CM, Neto JIDM, et al. The Portuguese version of the Clinical Global Impression - Schizophrenia Scale: Validation study. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(3):246–9.
 41. Dixon LB, Perkins DO. The drug treatment of patients with schizophrenia. *Drug Ther Bull.* 1995;33(11):81–6.
 42. Stahl SM, Morrisette DA, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, et al. “Meta-guidelines” for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectr.* 2013;18(3):150–62.

-
43. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(5): 410-72.
 44. Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):1–14.
 45. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: A prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):52–8.
 46. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olié JP, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(1):28–33.
 47. Buckley P, Miller a, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull*. 2001;27(3):615–28.
 48. Henna Neto J, Elkis HH, Neto JH, Elkis HH. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: A 6-month cohort observational study. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007 Sep;29(3):228–32.
 49. Aas IM. Global Assessment of Functioning (GAF): Properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9:1–11.
 50. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia (Review). *Cochrane database Syst*. 2009;(3):CD006324.

-
51. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009 Apr;109(1–3):10–4.
 52. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;72(2–3):225–34.
 53. Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: A quantitative literature review. *Schizophr Bull*. 2012;38(5):1003–11.
 54. Rosa MAMO, Gattaz WF, Rosa MAMO, Rumi DO, Tavares H, Myczkowski M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2007 Oct;68(10):1528–32.
 55. Siskind DJ, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motamarri B, et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(8):751–67.
 56. Barretto EM de P, Kayo M, Avrichir BS, Sa AR, Camargo M das GMM, Napolitano IC, et al. A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2009 Nov;197(11):865–8.
 57. Wagner E, Löhrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies – a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *J Psychopharmacol*. 2019;33(4):423–35.

-
58. Wang G, Zheng W, Li X-B, Wang S-B, Cai D-B, Yang X-H, et al. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2018;105:23–32.
 59. Fink M. ECT in Schizophrenia. *J ECT.* 1998;14(4):223–6.
 60. Haskett RF. Electroconvulsive therapy's mechanism of action: Neuroendocrine hypotheses. *J ECT.* 2014;30(2):107–10.
 61. Rosenquist PB, Miller B, Pillai A. The antipsychotic effects of ECT: A review of possible mechanisms. *J ECT.* 2014;30(2):125–31.
 62. JAFFE R. The Practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association, 2nd ed. *Am J Psychiatry.* 2002;159(2):331–331.
 63. A. S. The ECT Handbook: The Third Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee of ECT. London: RCPsych Publications; 2005.
 64. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of electroconvulsive therapy. NICE technology appraisal guidance [TA59]. 2003;
 65. Sinclair DJ, Zhao S, Qi F, Nyakyoma K, Kwong JS, Adams CE. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 19;(3).
 66. Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH. Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia: A review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry.* 2018;31(3):213–22.

-
67. Grover S, Chakrabarti S, Hazari N, Avasthi A. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: A retrospective study. *Psychiatry Res.* 2017;249:349–53.
 68. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD000076.
 69. Braga RJ, Petrides G. Terapias somáticas para transtornos psiquiátricos resistentes ao tratamento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(Suppl. 2):77–84.
 70. Ward HB, Szabo ST, Rakesh G. Maintenance ECT in schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2018;264:131–42.
 71. Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, Braga RJ. Electroconvulsive therapy and schizophrenia: a systematic review. *Mol Neuropsychiatry.* 2019;5(2):75–83.
 72. Tharyan P, Adams Clive E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005.
 73. Zheng W, Cao XL, Ungvari GS, Xiang YQ, Guo T, Liu ZR, et al. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2016;11(6):1–13.
 74. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC, et al. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *J Psychiatr Res.* 2016;83:47–53.
 75. Kupchik M, Spivak B, Mester R, Reznik I, Gonen N, Weizman A, et al. Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(1):14–6.

-
76. Havaki-Kontaxaki BJ, Ferentinos PP, Kontaxakis VP, Paplos KG, Soldatos CR. Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(1):52–6.
 77. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;171(1–3):215–24.
 78. Kho KH, Blansjaar BA, De Vries S, Babuskova D, Zwinderman AH, Linszen DH. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia: An open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(6):372–9.
 79. Hustig H, Onilov R. ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2009;24(8):521–5.
 80. Garg R, Chavan BS, Arun P. Short-term efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Ger J Psychiatry*. 2012;15(2):44–9.
 81. Pawełczyk T, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms. *Psychiatry Res*. 2014;220(1–2):175–80.
 82. Braga RJ, John M, Schooler NR, Bailine SH, Malur C, Mendelowitz A, et al. Continuation electroconvulsive therapy for patients with clozapine-resistant schizophrenia. *J ECT*. 2019;35(3):156–60.
 83. Remington G, Saha A, Chong SA, Shammi C. Augmentation strategies in clozapine-resistant schizophrenia. *CNS Drugs*. 2005;19(10):843–72.

-
84. Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(6):411–22.
 85. Muscatello MRA, Bruno A, De Fazio P, Segura-Garcia C, Pandolfo G, Zoccali R. Augmentation strategies in partial responder and/or treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(16):2329–45.
 86. Sinclair D, Adams CE. Treatment resistant schizophrenia: A comprehensive survey of randomised controlled trials. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):1–8.
 87. Grover S, Hazari N, Kate N. Combined use of clozapine and ECT: A review. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;27(3):131–42.
 88. Bhatia SC, Bhatia SK, Gupta S. Concurrent administration of clozapine and ECT: A successful therapeutic strategy for a patient with treatment-resistant schizophrenia. *Journal of ECT*. 1998;14:280–3.
 89. Kales HC, Dequardo JR, Tandon R. Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment -resistant schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 1999;23(3):547–56.
 90. East F, Nice UK, Chanpattana W, Andrade C. R EVIEW ECT for treatment-resistant schizophrenia : a response. *Schizophrenia*. 2006;22(1):4–12.
 91. Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pakistan J Biol Sci*. 2007;10(23):4287–90.
 92. Poublon NA, Haagh M. The efficacy of ECT in the treatment of schizophrenia . 2011;2(1):16–9.

-
93. Wang W, Pu C, Jiang J, Cao Q, Wang J, Zhao M, et al. Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015;27(4):206–19.
 94. Ahmed S, Khan AM, Mekala HM, Venigalla H, Ahmed R, Etman A, et al. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics (both clozapine and non-clozapine) in treatment resistant schizophrenia: A comparative meta-analysis. *Heliyon*. 2017;3(11):e00429.
 95. Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW. Schizophrenia: When clozapine fails. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(3):243–8.
 96. Kittsteiner Manubens L, Lobos Urbina D, Aceituno D. Is electroconvulsive therapy effective as augmentation in clozapine-resistant schizophrenia? *Medwave*. 2016;16:e6577.
 97. Youn T, Jeong SH, Kim YS, Chung IW. Long-term clinical efficacy of maintenance electroconvulsive therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia on clozapine. *Psychiatry Res*. 2019;273:759–66.
 98. Taylor P, Fleming JJ. ECT for Schizophrenia. *Lancet*. 1980;315(8183):1380–3.
 99. Agarwal A, Winny GC. Role of ect phenothiazine combination in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 1985;27(3):233–6.
 100. Brandon S, Cowley P, McDonald C, Neville P, Palmer R, Wellstood-Eason S. Leicester ECT trial: Results in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1985;146:177–83.

-
101. Abraham KR, Kulhara P. The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of schizophrenia. A comparative study. *Br J Psychiatry*. 1987;151:152–5.
 102. Sarkar P, Andrade C, Kapur B, Das P, Sivaramakrishna Y, Harihar C et al. An exploratory evaluation of ECT in haloperidol-treated DSM-IIR schizophreniform disorder. *Convuls Ther*. 1994;10(4):271–8.
 103. Sarita EP et al. Efficacy of combined ECT after two weeks of neuroleptics in schizophrenia: A double blind controlled study. *Nimhans J*. 1998;16:243–51.
 104. Ukpong DI, Makanjuola RO, Morakinyo O. A controlled trial of modified electroconvulsive therapy in schizophrenia in a Nigerian teaching hospital. *West Afr J Med*. 2002(3);21:237–40.
 105. Goswami U, Kumar U, Singh B. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia : a double-blind study. *Indian J Psychiatry*. 2003;45(1):26–9.
 106. Melzer-Ribeiro DL, Rigonatti SP, Kayo M, Avrichir BS, Ribeiro RB, Santos B Dos, et al. Efficacy of electroconvulsive therapy augmentation for partial response to clozapine: a pilot randomized ECT – sham controlled trial. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2017;44(2):45–50.
 107. Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: Is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology*. 2013;225:505–18.
 108. Bandeira M, Pires Calzavara MG, Borges Varella AA. Escala de sobrecarga dos familiares de pacientes psiquiátricos: Adaptação transcultural para o Brasil (FBIS-BR). *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2005;54:206–14.

109. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):203–13.
110. Elkis H, Meltzer HY. Therapy-resistant schizophrenia. *Therapy-Resistant Schizophrenia*. 2010;26:1-200.
111. Matsuda KT, Cho MC, Lin KM, Smith MW, Young AS, Adams JA. Clozapine dosage, serum levels, efficacy, and side-effect profiles: a comparison of Korean-American and Caucasian patients. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32(2):253–7.
112. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: Type a (hyperdopaminergic) and type b (normodopaminergic). *Br J Psychiatry*. 2014;205(1):1–3.
113. Nakata Y, Kanahara N, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: Concepts and implications in clinical practice. *J Psychopharmacol*. 2017;31(12):1511–8.