DÉBORA LUCIANA MELZER RIBEIRO

**Estudo-piloto randomizado, controlado com placebo, duplo-cego, para
avaliar a eficácia da eletroconvulsoterapia como potencializador da
clozapina na esquizofrenia super-refratária**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Psiquiatria.

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Paulo Rigonatti

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2014**

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

Estudo piloto randomizado, controlado com placebo, duplo cego, para avaliar a eficácia da eletroconvulsoterapia como potencializador da clozapina na esquizofrenia super-refratária / Débora Luciana Melzer Ribeiro. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Sérgio Paulo Rigonatti.

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

USP/FM/DBD-144/14

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Sérgio Paulo Rigonatti, pelo carinho e cuidado.

Ao Professor Hélio Elkis, pela ajuda, pelo tempo dispensado e pela dedicação empenhados em meu trabalho.

A meu querido Rafael Bernardon Ribeiro, pela paciência e colaboração.

Ao amigo Quirino Cordeiro Júnior, pela amizade.

À parceira e amiga Belquiz Schifnagel Avrichir.

A minha família, por compreender e respeitar minhas escolhas.

Às colaboradoras, sem as quais este trabalho não iria se consumir: Monica Kayo, Maria Emília Marinho de Camargo, Marisa Fortes e Irene Paula Heringer Calabrez.

Ao serviço e toda equipe do ECT, especialmente Fernanda Lopes de Deus, equipe de Enfermagem, colegas psiquiatras e anestesistas.

A Sra. Elisa Fukushima, pelas orientações.

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

NORMATIZAÇÃO ADOPTADA

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

LISTA DE QUADROS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Esquizofrenia	2
1.1.2 Histórico da Esquizofrenia	4
1.1.3 Epidemiologia da Esquizofrenia.....	13
1.1.4 Esquizofrenia Refratária.....	14
1.1.4.1 Tratamento Farmacológico da Esquizofrenia Refratária: Clozapina	20
1.1.5 Esquizofrenia Super-Refratária (ESR)	23
1.1.5.1 Tratamento da Esquizofrenia Super-refratária	23
1.1.6 Esquizofrenia e Cognição	26
1.2 Eletroconvulsoterapia	30
1.2.1 Eletroconvulsoterapia Histórico.....	30
1.2.2 Mecanismo de Ação.....	32
1.2.3 Técnica	34
1.2.4 Indicações e Contraindicações	38
1.2.5 Avaliação Pré-ECT	40
1.2.6 Uso de Medicamentos Concomitantes ao Tratamento com ECT.....	41
1.2.7 Anestesia	43
1.2.8 Efeitos Adversos	44
1.2.9 ECT na Esquizofrenia	45
2 HIPÓTESES TESTADAS	48
2.1 Objetivos	48
3 MATERIAL E MÉTODOS	50
3.1 Cálculo do Tamanho da Amostra	50

3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	50
3.3 Desenho do Estudo	51
3.4 Equipe de Apoio	52
3.5 Método de Randomização	52
3.6 Medidas de Desfecho	53
3.6.1 Instrumentos Utilizados na Avaliação.....	53
3.7 Avaliação Neuropsicológica	54
3.8 Procedimento	57
3.9 Farmacoterapia	58
3.10 Análise Estatística	58
4 RESULTADOS.....	61
5 DISCUSSÃO.....	80
6 CONCLUSÃO.....	87
7 ANEXOS.....	89
Anexo A – Aprovação da Comissão de Ética Médica para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)	89
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	91
Anexo C – PANSS	94
Anexo D – CGI.....	95
8 REFERÊNCIAS	96

LISTA DE SIGLAS ABREVIATURAS

ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
DSM 5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5a. edição
ECT	Eletroconvulsoterapia
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana
ER	Esquizofrenia Refratária
ESR	Esquizofrenia Super-Refratária
EUA	Estados Unidos da América
GABA	Gamaminobutírico
IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
IPAP	<i>International Psychopharmacology Algorithm Project</i>
IPSS	<i>International Pilot Study of Schizophrenia</i>
IPQ HCFMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MATRICS	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>
MEEM	Miniexame do Estado Mental
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PSE	<i>Present State Examination</i>
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
SPSS	<i>Statistical Package for de Social Sciences</i>

SUS	Sistema Único de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
TMAP	<i>Texas Medication Algorithm Project</i>
URSS	União das Repúblicas Socialistas Soviéticas
WMS-R	Escala de Wechsler de Memória Revisada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	<i>Texas Medication Algorithm Project</i> para esquizofrenia.....	18
Figura 2 -	<i>International Psychopharmacology Algorithm Project</i>	19
Figura 3 -	Modelo de ondas sinusoidais.....	34
Figura 4 -	Modelo de onda quadrada	35
Figura 5 -	Distribuição por gênero.....	63
Figura 6 -	Histograma da distribuição da idade em anos dos grupos ECT e sham ECT pré-tratamento.	66
Figura 7 -	Histograma da distribuição da escolaridade em anos dos grupos ECT e sham ECT.	67
Figura 8 -	Histograma do nível sérico de clozapina dos grupos ECT e sham ECT pré-tratamento.....	67
Figura 9 -	Histograma - dose de clozapina administrada aos pacientes em mg/d - grupos ECT e sham ECT pré tratamento.....	68
Figura 10 -	Histograma da distribuição do score da PANSS total no baseline dos grupos ECT e sham ECT	68
Figura 11 -	Histograma do score da PANSS positiva no <i>baseline</i> dos grupos ECT e sham ECT	69
Figura 12 -	Histograma do score da PANSS negativa <i>baseline</i> dos grupos ECT e sham ECT	69
Figura 13 -	Histograma do score da PANSS geral no <i>baseline</i> dos grupos ECT e sham ECT	70
Figura 14 -	Histograma do score da CGI no <i>baseline</i> dos grupos ECT e sham ECT	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características gerais dos pacientes selecionados.	61
Tabela 2 -	Tabulação cruzada entre os grupos de ECT e sham ECT dos pacientes drop-out	62
Tabela 3 -	Testes de Qui-quadrado.....	62
Tabela 4 -	Teste T para amostras independentes – score inicial na PANSS entre o grupo ECT e sham-ECT	64
Tabela 5 -	Tabulação - gêneros versus grupos ECT e sham ECT entre aqueles que concluíram o estudo	65
Tabela 6 -	Teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) para variáveis idade, escolaridade, dosagem de clozapina, nível sérico de clozapina, PANSS total, PANSS positiva, PANSS negativa e PANSS geral nos grupos pós-randomização (medidas no baseline)	65
Tabela 7 -	Estatísticas descritivas dos grupos pós-randomização em relação à idade, escolaridade, dose e nível sérico de clozapina, PANSS total, positiva e negativa e CGI no <i>baseline</i>	71
Tabela 8 -	Teste T para igualdade de médias das variáveis idade, escolaridade, dose e nível sérico de clozapina, PANSS total, positiva e negativa e CGI no <i>baseline</i>	72
Tabela 9 -	Estatísticas descritivas dos grupos em relação à PANSS total, positiva e geral e CGI no pós-tratamento.	73
Tabela 10 -	Teste T para amostras independentes comparando diferenças de médias das variáveis de desfecho pós-tratamento.....	74
Tabela 11 -	Análise de variância (ANOVA) univariada, testando diferença de médias entre os grupos na PANSS total pós-tratamento em modelo corrigido pelo valor do <i>score</i> médio da PANSS positiva inicial.	75
Tabela 12 -	Análise de variância (ANOVA) univariada, testando diferença de médias entre os grupos na PANSS positiva pós-tratamento em modelo corrigido pelo valor do <i>score</i> médio da PANSS positiva inicial.	75

Tabela 13 - Análise de variância (ANOVA) univariada, testando diferença de médias entre os grupos na PANSS negativa pós-tratamento em modelo corrigido pelo valor do score médio da PANSS positiva inicial.	76
Tabela 14 - Análise de variância (ANOVA) univariada, testando diferença de médias entre os grupos na PANSS geral pós-tratamento em modelo corrigido pelo valor do <i>score</i> médio da PANSS positiva inicial.	76
Tabela 15 - Teste T para amostras pareadas: comparação dos scores em cada uma das variáveis de desfecho pré e pós-tratamento intragrupo. Na parte inferior da tabela, a diferença de efeito entre os grupos foi testada estatisticamente.	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Sintomas de primeira e segunda ordem de Kurt Schneider.....	9
Quadro 2 - Critérios diagnósticos para esquizofrenia, conforme DSM-5.....	11
Quadro 3 - Avaliação Dimensional dos Sintomas e fenômenos clínicos relacionados às psicoses, conforme o DSM-5.....	12
Quadro 4 - Critérios Operacionais de Kane para esquizofrenia refratária.	17
Quadro 5 - Classificação dos principais déficits cognitivos na esquizofrenia conforme Martins & Elkis, 2013.	29
Quadro 6 - Bateria Cognitiva MATRICS - <i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>	29
Quadro 7 - Fatores que influenciam no limiar convulsivo (LC) e na duração da Convulsão (DC).	37

RESUMO

Melzer-Ribeiro DL. *Estudo-piloto randomizado, controlado com placebo, duplo-cego, para avaliar a eficácia da eletroconvulsoterapia como potencializador da clozapina na esquizofrenia super-refratária* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: A literatura mostra que cerca de 30% dos pacientes com esquizofrenia não respondem de forma completa ao tratamento com os antipsicóticos convencionais. Tais pacientes são chamados de refratários, e a medicação de eleição é a clozapina, porém, entre os pacientes refratários e em uso de clozapina na dose e tempo adequados, ainda existe uma parcela, também de 30%, que mantém prejuízo funcional e sintomatologia psicótica incapacitante. Estes pacientes são conhecidos como respondedores parciais à clozapina ou super-refratários, sem suporte na literatura a alternativas realmente eficazes por meio de ensaios clínicos randomizados. **Objetivos:** Avaliar a eficácia da eletroconvulsoterapia (ECT) como potencializador da clozapina na esquizofrenia super-refratária (ESR) comparada ao placebo do ECT, conhecido como *sham* ECT. **Método:** Foram selecionados 20 pacientes em uso de clozapina por tempo e dose adequados que apresentavam ainda prejuízo funcional e sintomas psicóticos. As medidas de desfecho primário seriam a diminuição da pontuação na escala da PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) e CGI (*Clinical Global Impression*) com base no índice acima de 60 na PANSS e de 4 na CGI. Todos pacientes realizaram a dosagem do nível sérico de clozapina para conferência de nível terapêutico, bateria de testes neuropsicológicos para avaliação da cognição pré-intervenção, avaliação clínica/pré-anestésica, psiquiátrica e odontológica pré-ECT. Após isso, foram randomizados em dois grupos (ECT e *sham* ECT), sendo encaminhados para o respectivo grupo sem o conhecimento do avaliador final, que permaneceu cego. Ao término das 12 sessões de ECT ou *sham* ECT, feitas 3 vezes na semana por 4 semanas, os pacientes foram reavaliados por meio da PANSS e da CGI. **Resultados:** Foram tratados dez pacientes no grupo ECT, seis no grupo *sham* ECT, e houve quatro *drop-outs*. Na análise estatística, foi verificado que os grupos eram comparáveis no *baseline*, exceto para as variáveis de desfecho: o grupo *sham* ECT apresentou scores médios significativamente maiores na PANSS total e subescalas positiva e geral, além da CGI. Apesar das significativas reduções nas variáveis de desfecho depois da intervenção em ambos os grupos, não houve diferença estatística entre os grupos, mesmo quando a diferença foi estatisticamente corrigida para um nível de significância $p \leq 0,05$. Recomenda-se cautela na interpretação dos resultados, levando-se em consideração o pequeno tamanho da amostra e as limitações da PANSS como medida de desfecho do tratamento da esquizofrenia com ECT, bem como os possíveis efeitos a longo prazo não medidos pelo estudo. O ideal é que este estudo seja replicado com um número maior de pacientes e de medidas de desfecho.

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

SUMMARY

Melzer-Ribeiro DL. *Pilot double-blind, placebo-controlled and randomized pilot study to assess electroconvulsive therapy efficacy as augmenting strategy to clozapine in super-refractory schizophrenia* [Dissertation]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Introduction: About 30% of schizophrenic patients, according to the literature, do not respond properly to therapy and these patients are defined as having treatment resistant or refractory schizophrenia. Clozapine is the medication of choice for such condition. However, about 30% of patients with refractory schizophrenia do not respond to clozapine satisfactorily and remain with functional impairment and disabling psychotic symptoms. These patients are termed incomplete responders, partial responders or super-refractory patients, with still no reliable randomized controlled trials to support their treatment options. **Objectives:** To assess the efficacy of electroconvulsive therapy (ECT) as an augmenting strategy to clozapine in super-refractory schizophrenia (ESR) as compared to placebo ECT, known as sham ECT. **Methods:** 20 patients on adequate clozapine therapy, but still presenting functional impairment and psychotic symptoms were selected. The primary outcome measures would be reducing scores on PANSS scale (Positive and Negative Syndrome Scale) and CGI (Clinical Global Impression) respectively from above 60 and 4. Before treatment, all patients underwent clozapine drug level monitoring, neuropsychological cognitive assessment, clinical/pre-anaesthetic assessment, odontology assessment and psychiatric assessment. The patients were randomized into 2 groups (ECT and sham ECT), referred to the respective treatment group without the knowledge of the responsible researcher, who remained blind. After 12 treatment sessions, performed 3 times a week for 4 weeks, the patients were reassessed using PANSS and CGI. **Results:** Ten patients on ECT group and six on sham ECT group were treated, being reported 4 dropouts. Statistical analysis have shown comparable groups, except for outcome variables: on baseline sham ECT group had significant higher mean scores on PANSS total and subscales positive and general, besides CGI. Albeit significant reductions on the outcome variables after intervention in both groups, there was no statistical difference between them, even when the baseline differences were controlled, to a significance level $p \leq 0,05$. Caution is advised in interpreting these results, considering the small sample size, PANSS limitations to measure outcomes on ECT treatment for schizophrenia, as well as possible long-term effects not measured by this study. The ideal would be to replicate this trial with a greater number of patients and outcome measures.

Descriptors: Psychiatry; Schizophrenia; Electroconvulsive therapy; Randomized controlled trial; Double-blind method; Clozapine/therapeutic use; Antipsychotic agents/agonists; Efficacy; Placebos; Drug resistance.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

Muitas vezes, a esquizofrenia confunde-se com o próprio conceito leigo da loucura. O termo paranoia já era usado na Grécia Antiga pela medicina hipocrática para denominar de forma genérica alienação mental, àquela época, associada à teoria dos humores. A teoria humoral postulava que os transtornos mentais e as doenças físicas eram influenciados pelos humores.¹ Quando fatores internos ou externos perturbavam o equilíbrio do sangue, fleugma, bílis amarela e bílis negra no corpo, este desequilíbrio levava à insanidade. Bile e fleugma foram, especialmente, implicados em corrupção da função cerebral. Pessoas com cérebros afetados pela bile eram consideradas barulhentas, malfeitoras e inquietas, sempre fazendo alguma coisa inadequada ou inoportuna. Enquanto as pessoas fleugmáticas eram descritas como mais quietas.¹ As exacerbações de doenças mentais também eram esperadas quando as estações do ano mudavam, sendo, pela teoria, mais prevalentes na primavera e no outono ou quando as alterações na umidade e temperatura agitavam os humores. Consideravam que os indivíduos nasciam com uma constituição que compreendia proporções desses humores, que poderiam possuir qualidades de secura, umidade, calor e os elementos fogo, água, terra e ar. As reações cruzadas entre essas qualidades, humores e elementos, e as proporções da mistura

determinavam a inteligência, o temperamento e a predisposição a doenças, incluindo doença mental. O *Corpus Hippocraticum* reconhecia a natureza familiar de algumas doenças mentais. Se um indivíduo tinha epilepsia, era propenso a ter filhos com a mesma vulnerabilidade, e, se um dos pais fosse fleugmático ou bilioso, alguns de seus filhos também poderiam vir a ser.²

O retrato da doença psicótica, em textos gregos e romanos antigos, vem sendo citado para apoiar uma série de teorias epidemiológicas e fenomenológicas. Por exemplo, Roccatagliata relata semelhanças substanciais nas descrições da esquizofrenia nos tempos greco-romanos contra os tempos modernos e aparente estabilidade na prevalência da esquizofrenia ao longo do tempo.³ Em contraste, Torrey examinou a literatura secundária e observou que, quanto mais se analisam fontes antigas, mais fica claro que os casos diferiam da esquizofrenia como a entendemos nos dias atuais, com o início no final da adolescência ou início da idade adulta, englobando a constelação de sintomas hoje estabelecida e a evolução crônica.³ Especula-se que a síndrome pudesse ser menos comum do que é hoje. Há ausência de descrições mais fidedignas. Sua ausência está em nítido contraste com boas descrições clínicas de muitas outras síndromes psiquiátricas, como a depressão, por exemplo.

A partir do Iluminismo, com seus progressos nos campos da Ciência e Medicina, ideias comuns no período medieval que relacionavam os transtornos mentais a espíritos e possessões demoníacas começam a perder força. Neste ponto, os transtornos mentais passam a ser vistos como doenças. Mas, somente a partir do século XIX é que a Psiquiatria evoluiu e

passou a descrever, classificar e estudar, de forma científica, as principais síndromes, formulando teorias precursoras sobre a esquizofrenia, usadas até hoje.

1.1.2 Histórico da Esquizofrenia

A esquizofrenia é a principal forma de psicose e, certamente, a condição mais característica da Psiquiatria.

Em 1856, o psiquiatra francês Benedict Augustin Morel (1809-1873), pela primeira vez, usou o termo *démence précoce*, descrevendo o adoecimento de um jovem brilhante que se tornou progressivamente retraído e empobrecido. Em 1868, Sander descreve paranoia identificando um grupo de indivíduos que têm sentimentos de ser maltratados, perseguidos e/ou humilhados. A teoria de “psicose única” (*einheitspsychose*) de Griesinger, em 1867, e a “monomania como forma primária de distúrbio mental” de Snell, em 1865, foram seguidas pela descrição de Karl Ludwig Kahlbaum de hebefrenia, em 1863, seguido por Ewald Hecker, em 1870, que também descreveu a hebefrenia e a catatonia em 1874. Em 1871, Pick descreveu a *dementia simplex*. Todos os estudiosos, até então, viam cada quadro (paranoia, catatonia e hebefrenia) como entidades independentes, sem relação entre si.

Em 1896, Emil Kraepelin (1856-1926), psiquiatra alemão considerado fundador da Psiquiatria moderna e professor sucessivamente nas

Universidades de Heidelberg e Munique, reuniu as três categorias (catatonia, hebefrenia e demência paranoide) em uma só doença e chamou-a de *dementia praecox*, latinizando o termo já cunhado por Morel e delimitando a psicose maníaco-depressiva em outra categoria, uma na qual os pacientes podiam ter vida normal entre as crises, que ocorriam de forma intermitente e sem evolução para a deterioração completa.

Em 1900, o trabalho de interpretação dos sonhos, de Freud, em que as bases da terapia psicanalítica começaram a surgir, também influenciou o conceito de esquizofrenia.

Kraepelin descrevia a *dementia praecox* como um quadro de deterioração progressiva da personalidade (do alemão *verblödung*) que se iniciava na segunda década de vida após um quadro psicótico. Descreveu os sintomas de delírios, alucinações, embotamento afetivo e desagregação do pensamento, porém, até a última edição de seu tratado (oitava no ano 1913), jamais definiu nenhum deles como patognomônico para o diagnóstico da *dementia praecox*. Nesta última edição, o autor define dois pontos como cruciais ao diagnóstico:

- 1- “O enfraquecimento das atividades emocionais que formam as molas propulsoras da volição”, ou seja, uma síndrome amotivacional ou sintomas negativos;
- 2- “A perda da unidade interna das atividades do intelecto emoção e volição”, ou seja, o distúrbio das associações, descrito posteriormente por Bleuler como incoerência do pensamento, nas mudanças do humor e na inconstância do pragmatismo”. Neste

momento, não devemos esquecer que houve uma sobreposição de publicações de Bleuler e Kraepelin entre 1908 (publicação de Bleuler) e 1913 (8ª e última edição de Kraepelin).

Sendo assim, verificou-se que quadros com as mesmas características também podiam ocorrer em fases mais tardias da vida e que também poderia haver a remissão ou evoluções mais brandas, a partir daí, o termo *dementia praecox* não fazia mais sentido a todas as formas da doença. Em 1911, Eugen Bleuler cunhou e publicou trabalho com o termo esquizofrenia (do grego “*skhizein*” = dividido/fendido, unido a “*phrenos*” = alma), indicando que havia um cisma do pensamento, do sentimento e da vontade, que também não havia a necessidade de um curso deteiorante como na *dementia praecox* e que não era uma doença, e sim um grupo de doenças, as esquizofrenias.

Bleuler classificou os sintomas da esquizofrenia em fundamentais (transtorno do pensamento caracterizado por perturbações das associações, autismo e ambivalência afetiva) e acessórios (alucinações e delírios). E, diferentemente de Kraepelin, procurou definir, desde o princípio, sintomas-chave para a Esquizofrenia.

Nesse momento, foi estabelecido o que conhecemos como os 4 “A”s de Bleuler (na verdade, 6): distúrbios das associações do pensamento, ambivalência, embotamento afetivo, avolição (decorrentes de alterações de funções psíquicas elementares), distúrbios da atenção e autismo, este último decorrente de distúrbios da função de integração psíquica, sintomas

fundamentais ou primários em sua descrição. Já os sintomas como delírios, alucinações, distúrbios do humor ou catatonia foram considerados acessórios ao diagnóstico por Bleuler, ou secundários, isto é, poderiam ocorrer em outras doenças psiquiátricas que não a esquizofrenia.

Bleuler postulava que os sintomas primários seriam causados pelo processo mórbido cerebral, e os secundários eram originados das reações de psiquismo ou reações da personalidade perante esse processo mórbido, aquilo que chamou de “complexos afetivamente carregados”. E, finalmente, salientava não existir uma superposição entre os sintomas fundamentais e acessórios.

Bleuler dividiu as esquizofrenias em vários subtipos (hebefrênico, catatônico e paranoide) e, posteriormente, adicionou o tipo simples, este descrito, pela primeira vez, por Otto Diem, em 1903, como um subgrupo de demência precoce de Emil Kraepelin: como um tipo de início simples, indolente, sem pródromo especial, sem episódios agudos, sem ilusões ou alucinações.^{4,5}

Diferente de Kraepelin que descrevia de forma empírica a *dementia praecox*, Bleuler apresentava sua descrição de esquizofrenia calcado nessa teoria.

Em 1913, Jaspers descreve, em seu tratado, o delírio como sendo um juízo falso e patológico caracterizado pela incorrigibilidade, convicção absoluta, e conteúdo bizarro e impossível. Jaspers descreve os delírios como vivências primárias (ruptura da personalidade) e, ao descrever as

alterações de consciência do eu, identidade do eu, unidade do eu e oposição do eu/não eu influência de forma direta os trabalhos de Schneider.⁶

Já em 1938, Kurt Schneider (1887-1967) descreveu os sintomas de primeira e segunda ordem (Quadro 1), estabelecendo uma hierarquia, e salientou que tais sintomas não são específicos da doença, e sim de grande valor para o diagnóstico, referiu que os sintomas de primeira ordem são sugestivos da doença, porém não obrigatórios, já os sintomas de segunda ordem teriam menos valor para o diagnóstico da esquizofrenia. Schneider também salientou a necessidade da exclusão de causas orgânicas como responsáveis pelos sintomas de primeira ordem.⁷

A descrição dos sintomas de primeira ordem de Schneider foi a principal influência sobre o PSE (*Present State Examination*), modelo diagnóstico usado como base de um estudo da OMS (Organização Mundial de Saúde), o IPSS (*International Pilot Study of Schizophrenia*), estudo conduzido em nove países (Colômbia, Tchecoslováquia, Dinamarca, Índia, Nigéria, China, URSS, Reino Unido e Estados Unidos da América), entre os anos de 1968-1969, que concluiu que a esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico de expressão mundial com sintomas comuns independente da cultura estudada, frisando também que tais sintomas não são exclusivos da esquizofrenia, manifestando-se, algumas vezes, nos transtornos de humor.⁸

Nas décadas de 1940-1950, Langfeldt descreve critérios sintomatológicos da esquizofrenia e cita fatores de mau prognóstico (personalidade pré-mórbida, início insidioso, ausência de fatores desencadeantes). Ele descreve, então, dois grupos: a esquizofrenia genuína

(mau prognóstico) e outro com sintomas afetivos de início agudo (psicose esquizofreniforme), característica incorporada nos anos 1970 na elaboração dos critérios diagnósticos. Em 1980, Crow propôs a teoria baseada na dicotomia entre sintomas positivos e negativos. Como sintomas positivos, ele citava alucinações, delírios, comportamentos bizarros e distúrbios do pensamento e, como negativos, embotamento afetivo e apatia, anedonia, déficit de atenção e dificuldade de socialização.⁹

Outras teorias sobre a esquizofrenia, como a de Wernicke-Kleist-Leonhard, por exemplo, embora muito ricas, acabaram por não influenciarem de forma significativa os diagnósticos atuais.¹⁰

Quadro 1 - Sintomas de primeira e segunda ordem de Kurt Schneider.^{7,11,12}

Primeira Ordem:

Alucinações auditivas na forma de vozes que acompanham a própria atividade com comentários;

Alucinações auditivas na forma de vozes que dialogam entre si;

Vivências de influência corporal;

Roubo/fuga do pensamento;

Vivências de influência sobre o no afeto/emoções;

Vivências de influência sobre o no volição/impulsos percepção delirante;

Sonorização do pensamento (*Gedankenlautwerden*);

Difusão/transmissão do pensamento.

Segunda ordem:

Outros distúrbios sensoperceptivos;

Intuição delirante;

Perplexidade;

Disposições de ânimo depressivas ou maníacas;

Vivência de empobrecimento afetivo.

Todas estas concepções vieram a influenciar os critérios que hoje usamos para diagnosticar esquizofrenia, critérios estes que se mantiveram

parcialmente inalterados por cerca de 100 anos até o desenvolvimento do atual DSM-5, publicado em maio de 2013.

O DSM-5 traz algumas mudanças no diagnóstico da esquizofrenia. Duas delas são propostas no critério A (sintomas da fase ativa): 1- eliminação de um tratamento especial de delírios bizarros e outros sintomas de primeira ordem de Schneider, justificando que estes sintomas não são específicos para a esquizofrenia e há pouca confiabilidade no termo delírios bizarros. No DSM- 5, sintomas de primeira ordem de Schneider são tratados como qualquer outro sintoma positivo no que diz respeito à sua implicação diagnóstica: 2- adição da necessidade de que, pelo menos, um dos dois sintomas necessários para satisfazer o critério A (Quadro 2) sejam delírios, alucinações ou um pensamento desorganizado. Estes são “sintomas positivos” do núcleo e devem estar presentes para um diagnóstico confiável da esquizofrenia.^{13,14}

Para o diagnóstico, um paciente com algum quadro psicótico deve ser avaliado na DSM-5, de acordo com oito dimensões que compreendem os cinco domínios da esquizofrenia (alucinações, delírios, pensamento desorganizado, comportamento motor desorganizado ou anormal, como na catatonia, e sintomas negativos) além da cognição, depressão e mania. Cada dimensão deve ser avaliada em uma escala de 5 pontos (Quadro 3).^{14,15}

Assim, no DSM 5, a catatonia não é mais considerada um subtipo de esquizofrenia, e sim um especificador para esquizofrenia e outras síndromes.

Logo, o DSM-5 fala de uma critério dimensional para a esquizofrenia, um espectro, um *continuum*. Como o mecanismo fisiopatológico da esquizofrenia ainda não está completamente elucidado, há evidências que, com o diagnóstico categorial, poderemos vir a compreendê-lo melhor.¹³

Quadro 2 - Critérios diagnósticos para esquizofrenia conforme DSM-5.⁽¹⁴⁾

Dois (ou mais) dos seguintes, cada um presente durante boa parte do tempo por um mês (ou menos, se tratado com sucesso) e, pelo menos, um deve ser um dos três primeiros:

- 1-Delírios;
- 2-Alucinações;
- 3-Discurso desorganizado
- 4-Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatonia

Quadro 3 - Avaliação dimensional dos sintomas e fenômenos clínicos relacionados às psicoses, conforme o DSM-5.¹⁴

	DIMENSÕES							
Grau	<u>Alucinações</u>	<u>Delírios</u>	<u>Desorganização</u>	<u>Alteração Psicomotora</u>	<u>Sintomas Negativos</u>	<u>Prejuízo Cognitivo</u>	<u>Depressão</u>	<u>Mania</u>
0	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
1	Duvidosas (gravidade ou duração não é suficiente para ser considerada psicose).	Duvidosos (gravidade ou duração não é suficiente para ser considerada psicose).	Duvidosa (gravidade ou duração não é suficiente para ser considerada desorganização).	Duvidosa (gravidade ou duração não é suficiente para ser considerada alteração psicomotora).	Diminuição duvidosa da expressão facial, prosódia, gestos ou iniciativa.	Duvidoso (funcionamento cognitivo não está claramente fora do que é esperado para a idade e o nível socioeconômico).	Duvidosa (ocasionalmente triste, deprimido ou desesperançoso; dúvidas sobre ter falhado com alguém ou em algo, mas não preocupado)	Duvidosa (humor ocasionalmente elevado, expansivo, ou alguma inquietação)
2	Presentes, mas leves (pouca pressão para agir de acordo com as vozes; paciente não se sente muito incomodado com as vozes).	Presentes, mas leves (delírios não são bizarros, ou há pouca pressão para agir de acordo com as crenças delirantes; não muito incomodado pela crença).	Presente, mas leve (alguma dificuldade para acompanhar o discurso)	Presente, mas leve (psicomotricidade ocasionalmente bizarra ou alterada, catatonia)	Presentes, com leve diminuição da expressividade facial, prosódia, gestos ou iniciativa.	Presente, mas leve (alguma redução na função cognitiva, abaixo do esperado para a idade e o nível socioeconômico).	Presente, mas leve (períodos frequentes de tristeza, depressão ou desesperança; dúvidas sobre ter falhado com alguém ou em algo, e preocupado)	Presente mas leve (períodos frequentes de humor elevado, expansivo, irritável ou inquietação).
3	Presentes e moderadas (alguma pressão para responder às vozes ou se sente um pouco incomodado com as vozes).	Presentes e moderados (alguma pressão para atuar sobre as crenças, ou está um pouco incomodado com as crenças).	Presente e moderada (dificuldade frequente para acompanhar o discurso).	Presente e moderada (psicomotricidade frequentemente bizarra ou alterada, catatonia).	Presentes, com moderada diminuição da expressividade facial, prosódia, gestos ou iniciativa.	Presente e moderado (evidente redução na função cognitiva, abaixo do esperado para a idade e o nível socioeconômico).	Presente e moderada (frequentes períodos de depressão grave e desesperança; ideias de culpa ou ter errado).	Presente e moderada (períodos frequentes de humor marcadamente elevado, expansivo, irritável ou inquietação)
4	Presentes e graves (grave pressão para responder às vozes ou está muito incomodado com as vozes).	Presentes e graves (pressão grave para atuar sobre as crenças ou está muito incomodado com as crenças).	Presente e grave (quase impossível acompanhar o discurso).	Presente e grave (psicomotricidade bizarra ou alterada, catatonia quase constante).	Presentes, com grave diminuição da expressividade facial, prosódia, gestos ou iniciativa.	Presente e grave (grave redução na função cognitiva, abaixo do esperado para a idade e o nível socioeconômico).	Presente e grave (profundamente deprimido ou sem esperança diariamente; culpa delirante, autorreprovação exagerada para as circunstâncias)	Presente e grave (períodos constantes de humor marcadamente elevado, expansivo, irritável ou inquietação)

1.1.3 Epidemiologia da Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença que causa um significativo impacto ao paciente, sua família e a toda a sociedade. Apresenta uma variação de incidência, prevalência e curso ligada a diversos fatores, alguns destes muito bem estabelecidos e aceitos no meio acadêmico, como risco genético, história familiar de transtornos mentais e diminuição do risco com o aumento da idade; outros, como nascimento ou residência em área urbana, história de migração, idade paterna avançada, infecção materna pré-natal ou deficiência alimentar durante a gestação, por exemplo, ainda carecem de bases mais robustas.¹⁶⁻¹⁹

Estudos,¹⁷ incluindo uma revisão sistemática, mostram que a o risco de morbidade ao longo da vida gira em torno de 1 por cento e que os indivíduos do sexo masculino são mais acometidos que os do feminino (1:4 para 1:0).

Em relação ao custo da esquizofrenia para o setor público, citamos um estudo realizado no Estado de São Paulo, em 1998, no qual, por meio de dados da literatura e de institutos governamentais de pesquisa, foi estimado o número total de pacientes com esquizofrenia no Estado sob cobertura do Sistema Único de Saúde (SUS). Do total de pacientes, 81,5% estavam sob cobertura do SUS e assim distribuídos: 6,0% internados, 23,0% em tratamento ambulatorial e 71,0% sem tratamento regular. O custo direto total da esquizofrenia foi de R\$222 milhões (US\$191,781,327) (2,2% do total de gastos em saúde do Estado), sendo 11% destinados ao tratamento ambulatorial e 79,2% às internações psiquiátricas. O estudo concluiu que a

maior parte dos pacientes com esquizofrenia do Estado de São Paulo estava, àquela época, sem tratamento regular.²⁰

1.1.4 Esquizofrenia Refratária

Sabemos também que cerca de 30% dos pacientes não apresentam uma resposta satisfatória ao tratamento com antipsicóticos. Para estes pacientes considerados resistentes ou refratários ao tratamento, a literatura estabelece que a medicação de escolha seja a clozapina.²¹

Esquizofrenia refratária é aquela que não responde ao tratamento e seu diagnóstico não deve ser, de forma nenhuma, aplicado a pacientes que mantêm sintomatologia por não aderirem de forma correta ao tratamento, nem à esquizofrenia crônica. Pacientes crônicos podem responder aos tratamentos medicamentosos tradicionais e manter a doença controlada, ao contrário dos refratários. Também devemos definir a diferença entre resposta e remissão. Resposta é a redução na gravidade da sintomatologia, e remissão consiste na ausência quase que total da sintomatologia por um período determinado de tempo.²²

A avaliação das características destes casos mostra que, em sua grande maioria, são pacientes do sexo masculino, com início precoce da doença (2 anos menos, comparados aos que respondem ao tratamento), história pessoal de uso de substâncias (álcool e drogas) e um maior número de hospitalizações.²³ Também foi observado que apresentavam um maior

número de hospitalizações e uma idade de início da doença em torno de 17 anos, em comparação aos que tinham esquizofrenia não refratária (em torno de 20 anos). Fora isso, recebem doses muito mais altas do que as doses habituais de medicação e com polifarmácia.^{23,24}

Os pacientes com esquizofrenia refratária 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 de 4%. A média de qualidade de vida para pacientes que não respondem ou que foram intolerantes ao tratamento foi cerca de 20% menor do que os pacientes que apresentaram remissão. Os custos anuais para pacientes com esquizofrenia estão entre 15.500 dólares a 22.300 e são 3 a 11 vezes maiores para pacientes com esquizofrenia refratária. Esta continua a ser comum e cara, apesar da disponibilidade de muitas opções de tratamento, contribui para uma perda significativa na qualidade de vida do paciente. Embora, na literatura, os valores variem muito, a esquizofrenia refratária adiciona mais de US\$ 34 bilhões em custos médicos diretos anuais nos Estados Unidos da América (EUA).²⁵

A esquizofrenia refratária tem como sua principal característica a persistência dos sintomas positivos moderados a graves, mas, também devemos levar em consideração a persistência de sintomas negativos, o prejuízo cognitivo, assim como a incapacidade de retornar ao melhor nível pré-mórbido.²⁶

As metanálises de ensaios clínicos controlados e revisões sistemáticas que avaliaram pacientes com esquizofrenia refratária foram consistentes que

a clozapina, em comparação a outros antipsicóticos de segunda geração, é o tratamento de escolha para a esquizofrenia refratária.²⁷ Em uma metanálise, Cochrane mostrou uma tendência da clozapina ser mais eficaz que os outros antipsicóticos em termos de melhora dos sintomas positivos, mas não dos sintomas negativos e outras variáveis, como índice de recaída, nos quais não apresentou diferença significativa.²⁸

Há vários critérios operacionais para definir refratariedade em esquizofrenia. Inicialmente, foram apontados como critérios o número de hospitalizações e re-hospitalizações, porém, fatores como má adesão medicamentosa, suporte social pobre ou história pessoal de violência podem interferir no número de internações, mascarando, assim, suas reais causas. Sendo assim, a partir do final da década de 1980, os critérios multidimensionais, como os de Kane (Quadro 4), por exemplo, um critério tridimensional (histórico, atual e confirmatório), que inclui tanto número de hospitalizações e re-hospitalizações como sintomatologia positiva e negativa determinadas por escalas, como a PANSS e a BPRS, é o critério mais usado em estudos clínicos e foi o eleito para o estudo da reintrodução da clozapina como medicação de escolha no tratamento da esquizofrenia refratária.²⁹

Sendo assim, pelos critérios de Meltzer e Kane,²⁶ a esquizofrenia refratária é aquela que não atinge remissão após dois tratamentos consecutivos com antipsicóticos, em doses e duração adequadas. Aproximadamente, 30% dos portadores de esquizofrenia são refratários.

Também podemos usar os critérios baseados em algoritmos, como o *Texas Medication Algorithm Project* (TMAP) (Figura 1) e *Schizophrenia Algorithm Project* (IPAP) (Figura 2).³⁰⁻³²

Na prática, é comum encontrar pacientes com esquizofrenia refratária que não estão em uso de clozapina, e sim de associações de antipsicóticos.

Quadro 4 - Critérios Operacionais de Kane para esquizofrenia refratária.²⁹

Histórico	História de falta total ou parcial de resposta a tratamentos anteriores, usando dois antipsicóticos em doses e períodos adequados.
Atual (gravidade dos sintomas)	Nível estabelecido de gravidade mensurado pela BPRS e CGI.
Confirmatório	Após o tratamento com um ou mais antipsicóticos, o paciente deve apresentar melhora mínima na sintomatologia (medida pela BPRS e CGI) em comparação aos níveis de psicopatologia prévios ao tratamento.

Figure 2. TMAP Antipsychotic Algorithm: 2006³

Choice of antipsychotic should be guided by considering the clinical characteristics of the patient and the efficacy and side-effect profiles of the medication

Forward stage(s) can be skipped depending on the clinical picture or history of antipsychotic failures, and returning to an earlier stage may be justified by history of past response

^aReprinted with permission from the Texas Department of State Health Services.

^bFirst-episode patients usually require lower antipsychotic dosing and should be closely monitored due to greater sensitivity to medication side effects. Lack of consensus on inclusion of FGAs as option for first episode.

^cIf patient is inadequately adherent at any stage, the clinician should assess contributing factors and consider a long-acting antipsychotic preparation, such as risperidone microspheres, haloperidol decanoate, or fluphenazine decanoate.

^dA treatment-refractory evaluation should be performed to reexamine diagnosis, substance abuse, medication adherence, and psychosocial stressors. Cognitive-behavioral therapy and other psychosocial augmentations should be considered.

^eWhenever a second medication is added to an antipsychotic (other than clozapine) for the purpose of improving psychotic symptoms, the patient is considered to be in Stage 6.

Abbreviations: ECT = electroconvulsive therapy, FGA = first-generation antipsychotic, SGA = second-generation antipsychotic, TMAP = Texas Medication Algorithm Project.

Figura 1 - Texas Medication Algorithm Project para esquizofrenia.

Algoritmo de esquizofrenia

SOMENTE PARA O USO POR PROFISSIONAIS DE SAÚDE, NÃO PARA O USO POR PACIENTES.

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

Figura 2 - International Psychopharmacology Algorithm Project.

1.1.4.1 Tratamento Farmacológico da Esquizofrenia Refratária: Clozapina

Nos anos de 1950, foi desenvolvida a clorpromazina, o primeiro neuroléptico, a primeira fenotiazida, trazendo, assim, esperança para o tratamento da esquizofrenia, permitindo tanto uma redução nos sintomas psicóticos desses pacientes quanto a um retorno ao convívio social.

Outras fenotiazidas também foram desenvolvidas para o tratamento da esquizofrenia e também as butirofenonas, mais classicamente representadas pelo haloperidol, descoberto em 1957.

Entretanto, nos anos que se passaram, foi observado que existiam usuários de neurolépticos que permaneciam sintomáticos mesmo com o uso adequado destas drogas, e outros que apresentavam efeitos colaterais incapacitantes, como acatisia e outros efeitos extrapiramidais,^{33,34} efeitos estes que, muitas vezes, eram denotados como indicadores de efetividade do neuroléptico.

No início dos anos 1960, a clozapina foi desenvolvida em Berne, na Suíça, diferente do que se acreditava até então, a ação antipsicótica da clozapina estava dissociada dos intensos efeitos extrapiramidais que ocorriam com o haloperidol, por exemplo.

A clozapina é um fármaco que apresenta um dos mecanismos mais completos da psicofarmacologia, bloqueia a estimulação do receptor da serotonina 2A (5 - HT_{2A}), especialmente, quando associada com a fraco bloqueio de receptores D₂ da dopamina, sua ação não está limitada aos receptores de 5 - HT₂ (em particular, 5 - HT_{2A} e 5 - HT_{2C}) e, em menor

grau, aos receptores D2, mas também atua nos outros receptores (D1, D3, D4), histaminérgicos, adrenérgicos e colinérgicos receptores, sendo eleita como tratamento de escolha para os casos de esquizofrenia refratária).³⁵

Mas, nos anos seguintes, acabou por sair do mercado depois de ocorrerem mortes por agranulocitose na Escandinávia, retornando ao mercado apenas, em 1988, após os estudos de Meltzer e cols. estabelecerem os padrões hematológicos de monitoramento que usamos hoje.

A clozapina é um fármaco antipsicótico amplamente utilizado no tratamento da esquizofrenia. É mais eficaz do que os antipsicóticos tradicionais para pacientes com resposta fraca ou resistência a tratamento.⁽³⁵⁾ As doses médias necessárias para a obtenção de um nível sérico terapêutico variam de 300 a 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 literatura aponta que a janela terapêutica ideal do nível sérico da clozapina está em torno de 420 ng/ml³⁶ e que, geralmente, esta variável é pouco utilizada na monitorização do tratamento desses pacientes.³⁷ Nas análises realizadas nos pacientes participantes deste estudo, verificamos que, em sua maioria, estes estavam acima do nível terapêutico, muitos deles, inclusive, chegando ao nível tóxico ou até acima dele, estratégia que

não mostra aumento da efetividade da clozapina, inclusive aumenta o risco de crises convulsivas, visto que a clozapina diminui o limiar convulsivo de seus usuários.

A variabilidade da resposta ao tratamento com clozapina em pacientes com esquizofrenia tem um forte impacto na prática clínica. Aproximadamente 50% dos pacientes que não respondem aos antipsicóticos típicos obtêm benefícios com o uso da clozapina.³⁸

Além disso, a clozapina está associada a efeitos colaterais, incluindo sedação, sonolência, tonturas, hipersalivação, cefaleia, constipação intestinal, diminuição do limiar convulsivo, efeitos anticolinérgicos, hipotensão ortostática, ganho de peso, além da agranulocitose.

Em um estudo com gêmeos monozigóticos, foi mostrada a importância de fatores genéticos na predição da resposta à clozapina. Melhora dos sintomas após o tratamento com clozapina mostrou concordância forte em pares de gêmeos monozigóticos.³⁹

A detecção de diferenças genéticas individuais na resposta à clozapina, por meio de testes farmacogenéticos, pode proporcionar novas estratégias para o tratamento da esquizofrenia refratária. A aplicação de dados da farmacogenética vem sendo analisada em vários estudos que investigam o impacto de polimorfismos genéticos sobre os efeitos adversos e resposta ao tratamento com clozapina.⁴⁰

1.1.5 Esquizofrenia Super-Refratária (ESR)

Apesar da eficácia comprovada da clozapina em esquizofrenia refratária, ainda existe uma parcela de pacientes que mantém sintomas, tanto positivos como negativos em uma intensidade limitante: são os pacientes chamados respondedores parciais à clozapina ou super-refratários. Aproximadamente 30% dos pacientes refratários não respondem à clozapina.²³

Ainda não existem definições operacionais para a ESR, porém, com base no algoritmo do IPAP, podemos definir que um paciente tem esquizofrenia super-refratária quando, após 6 meses de tratamento em doses adequadas, ainda persistem os sintomas psicóticos.

1.1.5.1 Tratamento da Esquizofrenia Super-Refratária

Estratégias farmacológicas de potencialização da clozapina em pacientes que mantêm sintomatologia psicótica, após 6 meses de uso de clozapina em dose terapêutica.

1. Antipsicóticos típicos:

A literatura apresenta apenas um ensaio clínico randomizado com placebo duplo-cego avaliando antipsicóticos de primeira geração como potencializadores da clozapina na ESR, este único estudo comparando sulpirida com o placebo mostrou uma importante redução na BPRS, tanto

em relação a sintomas positivos como negativos.^{23,39} O haloperidol não mostrou diferença em relação ao placebo, de acordo com uma revisão qualitativa da literatura, nem em relação a sintomas positivos, nem negativos.⁴¹

2. Antipsicóticos atípicos:

Amisulprida: Um ensaio clínico duplo-cego randomizado com placebo e um estudo aberto não randomizado não mostraram significativa diferença para a amisulprida em relação ao placebo na potencialização da clozapina em pacientes com ESR.^{42,43}

Aripiprazol: Dois ensaios clínicos randomizados com placebo também não demonstraram significativa diferença para o aripiprazol.⁴¹

Risperidona: A metanálise realizada com cinco ensaios clínicos randomizados com placebo que avaliou este fármaco como potencializador da clozapina na ESR também não mostrou significativa diferença para o placebo.³⁹

Ziprasidona: um ensaio clínico duplo-cego randomizado com placebo publicado recentemente indica que a Ziprasidona apresenta uma melhora tanto dos sintomas positivos como negativos, melhora cognitiva e pouco aumento do intervalo QTC no ECG.⁴⁴

3. Antidepressivos: Existem dois ensaios clínicos duplo-cego controlados com placebo, avaliando a potencialização da clozapina com antidepressivos inibidores de receptação de serotonina. No primeiro, os pacientes receberam fluoxetina de 30 a 80 mg por 8 semanas e, no outro, mirtazapina 30 mg por também 8 semanas, em ambos, houve melhora dos

sintomas negativos na avaliação pela BPRS, porém não nos sintomas positivos.²¹

Fluvoxamina e paroxetina também foram avaliadas em estudos menores com evidências semelhantes, porém com o risco da fluvoxamina aumentar muito o nível sérico da clozapina, pois é um potente inibidor de 1A2 e 2C19 e também inibe 2D6 e 3A4.

Citalopram: Assim como os anteriores, mostrou-se mais efetivo que o placebo na melhora dos sintomas negativos, sem significativa diferença nos sintomas positivos avaliados pela PANSS.⁴¹

Fluoxetina: não se mostrou significativamente superior ao placebo.³⁹

4. Lítio: Não existem referências com melhora significativa em pacientes com ESR em uso de clozapina, apenas um ensaio clínico randomizado duplo-cego *crossover* mostrou significativa melhora na CGI e PANSS negativa, porém o estudo selecionou apenas pacientes com transtorno esquizoafetivo.²¹ Outra revisão mostra que essa potencialização tem resultados inconclusivos, sendo apenas recomendada no caso de sintomas afetivos na esquizofrenia e no transtorno esquizoafetivo.⁴⁵

5. Anticonvulsivantes: A lamotrigina é a possibilidade farmacológica com mais evidências na literatura de superioridade em relação ao placebo na melhora dos sintomas positivos. Possui duas revisões sistemáticas de cinco ensaios clínicos duplos-cegos controlados com placebo.^{41,46,47}

Outros anticonvulsivantes também foram estudados, como o topiramato, gabapentina e o ácido valproico, com pouco sucesso e, inclusive, piora do quadro psicótico no caso da gabapentina e no

topiramato.²¹ Também devemos lembrar que o ácido valproico inibe a CYP1A2 E 3 A4, principais sítios de metabolismo de clozapina, levando a aumento do nível sérico de clozapina.

Carbamazepina deve ser evitada por conta do aumento do risco de agranulocitose e por ser um indutor potente de 3 A4, levando à diminuição do nível sérico da clozapina.⁴⁸

6. Estimulação Magnética Transcraniana (EMTr): Diversos estudos foram realizados mostrando a EMTr como uma boa estratégia para diminuir as alucinações auditivas em quadros psicóticos, incluindo a esquizofrenia refratária ao tratamento, não sendo estudada especificamente para toda sintomatologia envolvida no quadro em questão.^{23,49}

7. Outros: Outras medicações foram examinadas com pouca relevância no resultado, entre elas, podemos citar os agentes glutamatérgicos, entre eles, o CX516, d-cicloserina, d-serina, glicina e sarcosina, fora os agentes nootrópicos, como a galantamina, donepezila e ômega 3.^{23,41}

1.1.6 Esquizofrenia e Cognição

Em 1896, Kraepelin descreveu os prejuízos nos âmbitos de atenção, memória, motivação, aprendizagem, resolução de problemas e outras habilidades cognitivas em seus pacientes com demência precoce (*dementia praecox*), colocando a dimensão cognitiva como importante elemento do diagnóstico. Em relação à atenção, descreveu prejuízos especialmente em

atenção seletiva e concentração. Em relação à memória, descreveu prejuízo progressivo a partir do início da doença, sobretudo a de curto prazo. A literatura atual descreve os diversos prejuízos cognitivos da esquizofrenia entre 30% a 70% dos portadores (Quadro 5).^{52,53}

Os processos atencionais são amplamente prejudicados pela esquizofrenia, incluindo-se a atenção seletiva, o processamento de informações e a concentração. Já em relação à memória procedural (capacidade de aprender habilidades e atividades motoras), não há consenso entre os pesquisadores, muito provavelmente por existir um número muito pequeno de pesquisas nesse campo.

Em relação à memória implícita, os dados atuais sugerem que esta se mantém preservada na esquizofrenia.

O uso de antipsicóticos de primeira geração ou típicos proporciona poucos efeitos, sejam estes positivos ou negativos, sobre a cognição desses pacientes. A atenção seletiva e a vigilância apresentam uma pequena melhora com seu uso, porém a habilidade motora e o aprendizado podem ser negativamente afetados. Devemos sempre levar em consideração que o uso destas medicações pode prejudicar o desempenho dos pacientes nos testes, simplesmente por prejuízo do controle motor causado por sintomas extrapiramidais, bastante comuns com o uso dessa categoria de medicamentos.

Já os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos parecem proporcionar um efeito mais positivo sobre a cognição desses doentes. Em especial, a clozapina (medicação usada pelos pacientes deste estudo)

mostra uma melhora da fluência verbal, velocidade psicomotora e funcionamento executivo. Autores relatam que a clozapina foi a primeira medicação antipsicótica que se mostrou eficaz para a melhora de alguns domínios cognitivos,⁵⁰ incluindo memória, fluência e aprendizagem verbal, porém com pouco efeito sobre a memória de trabalho, quando não causa piora no primeiro semestre de uso.⁵¹

Sendo assim, podemos concluir que o prejuízo cognitivo é altamente prevalente na esquizofrenia, manifestando-se de forma variada. Estes déficits cognitivos já estão presentes na fase pré-mórbida da doença e são persistentes por meio do curso da doença. Os antipsicóticos de segunda geração podem exercer um efeito positivo sobre a cognição, porém, modesto. Tal assunto requer, ainda, estudos com melhores metodologias.

Nos atuais estudos, a avaliação do uso de fármacos e cognição tem como base o MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) (Quadro 6), que é uma bateria de dez testes neuropsicológicos, que podem ser aplicados em uma média de 65 minutos, desenvolvida pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH) para padronizar as avaliações.⁽⁵²⁾ Sete domínios são avaliados (memória de trabalho, atenção/vigilância, aprendizagem e memória verbal, aprendizagem visual, raciocínio e resolução de problemas, velocidade de processamento e cognição social).⁵² Concluimos, então, que a esquizofrenia é uma doença que compromete, de forma significativa, várias esferas da cognição de seus portadores.

Quadro 5 - Classificação dos principais déficits cognitivos na esquizofrenia, conforme Pontes & Elkis, 2013.⁵³

Leves	Moderados	Severos
Habilidades perceptuais	Atenção	Aprendizagem verbal
Reconhecimento (memória)	Recuperação da memória	Funções executivas
Nomeação	Habilidades visuomotoras	Vigilância (atenção sustentada)
	Memória de trabalho	Velocidade Motora Fluência verbal

Quadro 6 - Bateria Cognitiva MATRICS - *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*.⁵²

Domínios Cognitivos	Testes
Velocidade de Processamento	<i>Trail Making Test</i> , parte A <i>Brief Assesment of Cognition in Schizophrenia</i> , subteste de codificação de símbolos
Aprendizagem Verbal	Hopkins verbal learning test-revised, recuperação imediata
Memória de Trabalho (não verbal)	<i>Weschler Memory Scale-III</i> , subteste <i>span</i> espacial
Memória de Trabalho (verbal)	Teste de <i>span</i> número-letra
Raciocínio e resolução de problemas	<i>Neuropsychological Assessment Battery</i> , subteste labirintos
Aprendizagem Visual	<i>Brief Visuospatial Memory test-revised</i>
Velocidade de processamento	Fluência verbal-categoria animais
Cognição social	<i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test</i> -Gerenciamento de emoções.
Atenção/Vigilância	<i>Continuous Performance Test</i> , versão de pares idênticos

1.2 Eletroconvulsoterapia

1.2.1 Eletroconvulsoterapia Histórico

As opções de tratamento, até os anos de 1930, eram bastante limitadas, aos pacientes ambulatoriais. O tratamento restringia-se, basicamente, à psicoterapia do tipo psicanalítico, principalmente. Para os casos mais graves, a internação era necessária e, nestes casos, vários recursos foram tentados, como hidroterapia, banhos frios, ducha escocesa e a sonoterapia prolongada com barbitúricos de Klaesi (1922), entre outros.

Em 1934, o neuropsiquiatra húngaro Ladislav Joseph Von Meduna realizou as primeiras experiências no tratamento de pacientes com esquizofrenia, induzindo convulsões por meio de injeções intramusculares de cânfora, que se mostraram variáveis em seu efeito e dolorosas aos doentes, então, Meduna trocou-as por um sintético mais refinado delas, o pentilenotetrazol (metrazol), que, embora mais eficaz na promoção de crises convulsivas, acabava causando efeitos colaterais indesejáveis, como ataques de pânico no pós-ictal.

Meduna baseou-se no procedimento realizado por Julius Wagner-Jauregg, em 1917, que foi premiado com o prêmio Nobel, em 1928, pelo avanço que causou na Medicina. O professor Wagner-Jauregg induzia a febre malárica nos indivíduos com neurosífilis, conferindo-lhes a cura. A ideia da indução de uma doença poder tratar outra doença provinha da teoria do antagonismo biológico e estimulou Meduna ao observar que

pacientes esquizofrênicos, ao apresentarem convulsões por conta do desenvolvimento de epilepsia (traumas crânio ou doenças neurológicas e metabólicas), tinham uma melhora dos sintomas da esquizofrenia após as convulsões. Associado a isto, Meduna observou que a concentração das células gliais dos esquizofrênicos eram inferiores à média dessas células em cérebros de indivíduos sem doença, e no dos pacientes com epilepsia essa concentração era maior do que nos indivíduos sem doença nenhuma. Ele supôs, então, que a epilepsia seria um mecanismo protetor para a psicose, fato este que foi observado como equivocado, pois a melhora não estava relacionada ao antagonismo entre as doenças, e sim ao evento da convulsão.

Também nos anos 1930, o italiano Ugo Cerletti induziu convulsões em animais com a passagem de um estímulo elétrico de 50 Hz 220 v por 0,25 segundos com os eletrodos posicionados na boca e reto dos animais. Como a corrente passava pelo coração destes, acabava por causar-lhes a morte por parada cardíaca. Então, o também italiano Lúcio Bini sugeriu que os eletrodos fossem colocados nas têmporas dos animais, induzindo a convulsão, porém sem que o estímulo elétrico passasse pelo coração destes. A partir desse momento, a eletroconvulsoterapia evoluiu para os padrões que utilizamos atualmente, tornando-se mais segura e confortável aos pacientes, e com a mesma eficácia desde então.

Meduna concluiu, então, que a maneira pela qual a convulsão era induzida não importava, e sim que houvesse uma convulsão completa para o

tratamento ser eficaz. A eletroconvulsoterapia foi o primeiro tratamento biológico com eficácia inquestionável em Psiquiatria.

1.2.2 Mecanismo de Ação

A ECT é uma forma de estimulação cerebral que se vale do desencadeamento de crise convulsiva generalizada, desencadeada por estímulo elétrico, em ambiente controlado, sob anestesia geral.

Sendo uma crise generalizada, portanto uma despolarização/descarga neuronal inespecífica, torna-se difícil individualizar vias e mecanismos neuroquímicos e neuro-humorais envolvidos, motivo pelo qual os mecanismos não são totalmente elucidados, ainda mais se considerarmos que há efeitos bastante benéficos em amplo espectro de doenças, como depressão unipolar, bipolar e esquizofrenia.⁵⁴ No entanto, há diversas teorias sobre o mecanismo de ação da ECT. Falamos em mecanismos na forma plural porque um tratamento eficaz em um número tão extenso de patologias, como é a Eletroconvulsoterapia, certamente apresenta mecanismos de ação múltiplos e, possivelmente, complementares entre si, sendo consenso a necessidade de uma convulsão tônico-clônica generalizada, mas não suficiente.

Há quatro teorias vigentes atuais: a teoria da ação anticonvulsivante, a teoria dos neurotransmissores, a teoria neurotrófica e a teoria neuroendócrina.⁵⁵

A teoria anticonvulsivante é baseada na observação de que, muitas vezes, o limiar convulsivo aumenta progressivamente com o número de aplicações e o tempo de crise diminui, sendo este achado relacionado empiricamente à resposta, podendo estar relacionado à atividade do ácido gamaminobutírico (GABA).⁵⁴ No entanto, pesquisa mais sistemática não demonstrou esta relação, e pacientes com maiores limiares têm piores respostas.⁽⁵⁴⁾ Outras tentativas de corroborar esta hipótese mostraram-se infrutíferas. A teoria clássica dos neurotransmissores sugere que a ECT, ao induzir a crise e a despolarização maciça de neurônios, aumenta a disponibilidade de neurotransmissores e altera a sensibilidade dos receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos, bem como de GABA e glutamato, da maneira inespecífica, como citamos acima. A teoria neuroendócrina sugere que a ECT induz a liberação de hormônios hipotalâmicos e hipofisários, como a prolactina, hormônio CRH e hormônio adrenocorticotrófico, e que a liberação desses hormônios resulta em efeito antidepressivo do tratamento. Outra evidência para esta teoria está na presença de desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em depressão melancólica, uma anormalidade que é corrigida com sucesso, pós-ECT.^{54,55} Uma das teorias mais recentes, a neurotrófica, está baseada em achados de aumento de BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) após curso de ECT, com comprovação de consequente aumento de neurogênese e sinaptogênese. Esta neurotrofina está implicada na transmissão dopaminérgica e na plasticidade das sinapses. Em humanos, a baixa

produção de BDNF vem sendo implicada como fator na patogênese da esquizofrenia.^{54,55}

1.2.3 Técnica

No início do desenvolvimento da eletroconvulsoterapia, Cerletti e Bini usavam ondas sinusoidais (Figura 3), que é o tipo de onda elétrica encontrada, por exemplo, na eletricidade doméstica. Hoje, os modernos aparelhos de eletroconvulsoterapia produzem estímulos em pulso breve e ondas quadradas (Figura 4). As ondas em pulso breve são mais semelhantes aos sinais elétricos endógenos do cérebro (potenciais de ação). Estas ondas em pulso breve são mais eficazes em induzir uma convulsão, necessitam de uma fração menor de energia e, com isso, produzem menos efeitos colaterais cognitivos.

Figura 3 - Modelo de ondas sinusoidais.

Figura 4 - Modelo de onda quadrada.

O estímulo elétrico apresenta três variáveis: corrente (medida em amperes), largura do pulso (medida em milissegundos), frequência de disparo (medida em Hertz) e tempo de estímulo (medido em segundos), ajustáveis na maioria dos aparelhos utilizados. O estímulo recebido pelo paciente também é dependente da impedância dos tecidos (quanto maior a resistência maior o estímulo/voltagem). Este estímulo é medido em mili-Coulombs (mC), que é a medida de carga elétrica. A resistência medimos em Ohms (Ω). A energia real recebida pelo paciente, medida em Joules, só pode ser calculada após a aplicação, pois vai variar de acordo com impedância dinâmica encontrada. Todos os aparelhos limitam o máximo de carga aplicável (576 mC ou 1152 mC, dependendo do modelo e do país), bem como os intervalos de impedância seguros para a liberação do estímulo.

Há duas formas de estabelecermos a dosagem do estímulo (carga): a primeira, utilizada neste estudo, é a técnica de titulação da dose; que tem

como objetivo atingir o limiar convulsivo do paciente com a menor quantidade de estímulo (mC) e leva em consideração dois pontos importantes desse tratamento:

1-Tempo mínimo de 20 segundos de resposta motora ou 25 segundos para resposta eletroencefalográfica com posicionamento bilateral dos eletrodos;⁵⁴

2-Convulsões induzidas com estímulo acima do limiar têm menor eficácia e estão associadas a maiores efeitos colaterais cognitivos.^{56,57}

A grande maioria dos estudos mostra que a melhora do paciente está relacionada com a dosagem elétrica utilizada e o valor do limiar convulsivo daquele paciente, e que estímulos muito acima do limiar costumam ser menos efetivos, assim como é não efetivo um estímulo abaixo do limiar, é como se o estímulo para eletroconvulsoterapia funcionasse em janela. Dentro desta janela terapêutica, temos a possibilidade de utilizar o estímulo em alta ou baixa dosagem. Baixa dosagem corresponde a um valor imediatamente acima do limiar convulsivo, é menos eficaz do que a alta dosagem, porém causa menos efeitos colaterais cognitivos. Alta dosagem corresponde a um valor 3 a 6 vezes o valor do limiar no posicionamento unilateral e 1,5 a 2,5 vezes no bilateral, geralmente, a alta dosagem mostra-se mais eficaz. Sendo assim, a titulação da dose da carga do ECT é fundamental para a efetiva melhora do paciente, por mostrar o limiar convulsivo daquele indivíduo nas diversas situações (Quadro 6), porém, em casos nos quais o paciente apresenta riscos clínicos para a repetição de estímulos (titulação), como bradicardias reflexas ao estímulo não

convulsivante (tônus parassimpático), a técnica de dosagem pré-selecionada é mais indicada por trazer menor risco, pois, geralmente, é atingido o limiar rapidamente. A técnica consiste em multiplicar a idade do paciente por, aproximadamente, 2,5.

Quadro 7 - Fatores que influenciam no limiar convulsivo (LC) e na duração da Convulsão (DC).

Diminuem o limiar convulsivo e /ou aumentam a duração da convulsão.	Aumentam o limiar convulsivo e/ou diminuem a duração da convulsão.
Sexo feminino – DC Idade Jovem – LM Adrenalina – DC Cafeína e teofilina – LC e DC Antagonista opioide – LC Baixo limiar no início do curso – DC ECT unilateral d’Elia – DC Estimulação Sensorial – LC Psicoestimulantes – LC e DC Hiperóxigenação – DC Reserpina – DC Abstinência de Benzodiazepínicos e álcool – LC e DC -Anfetaminas e Cocaína – LC -Fenotiazidas -Lítio -Reserpina -Doença Cerebral difusa e irritativa -Eletrodos com bom contato -Convulsões nos últimos minutos -Estímulo logo acima do limiar – DC -Hiperventilação – DC	Sexo masculino – LC e DC Triptofano – DC Lidocaína- DC e LC Opioides – DC Alto limiar convulsivo inicial –DC ECT não unilateral d’Elia (Bilateral) – LC e DC Clonidina – DC Benzodiazepínico – DC e LC Anticonvulsivantes – DC e LC Barbitúricos – DC e LC Hipo-oxigenação – DC Anestesia geral, propofol – LC e DC Anticonvulsivantes – DC e LC Idade Avançada – LC e DC Estímulo muito acima do limiar – DC Hipoventilação – DC -Doença Cerebral não irritativa -Eletrodos com pouco contato -Convulsões nos últimos dias

Adaptado de: Perizzolo J. *et al.*^{56,58}

Em relação ao posicionamento, neste estudo, utilizamos os posicionamentos bilateral, bitemporal, posicionando os eletrodos na região

frontotemporal, colocando o centro dos eletrodos a 2,5 cm acima do ponto médio entre uma linha imaginária que liga o meato acústico externo e o canto externo do olho, mas a técnica unilateral de d' Elia, em que um eletrodo é colocado na região temporal direita e o outro com o centro a 5 cm do vértice, é uma técnica muito útil, pois, ao posicionar o eletrodo no hemisfério direito (pacientes destros, hemisfério não dominante), a área da fala é poupada, minimizando, assim, os efeitos cognitivos. Estudos recentes⁵⁹ mostram uma efetividade superior da técnica bifrontal em relação à técnica unilateral de d' Elia e à técnica bitemporal. Um estudo randomizado duplo-cego controlado mostrou que o posicionamento bifrontal é superior ao bitemporal em relação à preservação das funções cognitivas nos pacientes com esquizofrenia que realizam o procedimento.⁶⁰

1.2.4 Indicações e Contraindicações

Principais Indicações:

- Transtornos depressivos refratários às medicações antidepressivas.
Casos graves com sintomas psicóticos e /ou risco de suicídio;
- Quadros psicóticos resistentes à farmacoterapia, incluindo a esquizofrenia refratária;
- Mania e seus subtipos;
- Catatonia com ou sem sintomas afetivos;
- Síndrome neuroléptica maligna;

- Síndrome de Parkinson de difícil manejo;
- Epilepsia de difícil controle;
- Psicoses Puerperais (amamentação);
- Psicoses Epiléticas; e
- Psicoses e transtornos afetivos graves durante a gestação (risco de teratogênese dos psicotrópicos).

Contraindicações

Não existem contraindicações absolutas definitivas, porém há situações de risco em que o bom senso é não realizar o procedimento, entre elas:

- Lesões cerebrais expansivas e outras condições que aumentem a pressão intracraniana;
- Hemorragia intracerebral recente, associada ou não a distúrbios da coagulação ou hipertensão arterial;
- Aneurismas ou malformações vasculares cerebrais;
- Doença coronariana crônica, hipertensão de difícil controle não tratada;
- Infarto Agudo do Miocárdio há menos de 6 meses;
- Uso de anticoagulantes orais e doenças hemorrágicas;
- Feocromocitoma;
- Glaucoma e descolamento de retina;
- Luxações ou subluxações cervicais sem lesão em medula espinal;
- Aneurismas (não somente no SNC);
- Hipo ou hipercalcemia; e

- Condições médicas que possam romper a barreira hematoencefálica (acidente vascular cerebral recente, por exemplo).

1.2.5 Avaliação Pré-ECT

Todos os pacientes candidatos a realização de ECT devem ser submetidos a uma rigorosa avaliação pré-anestésica, psiquiátrica e odontológica, bem como de todos os medicamentos usados concomitantes pelo paciente que irá realizar ECT.

No serviço de Eletroconvulsoterapia do IPQ HC FMUSP, local onde este estudo foi conduzido, é estabelecida a seguinte rotina de exames pré-ECT:

- Hemograma completo com plaquetas, ureia e creatinina, sódio e potássio, TGO TGP, GGT, coagulograma, glicemia de jejum, lipidograma, função tireoidiana, radiografia de tórax PA e perfil, eletrocardiograma e tomografia ou ressonância nuclear magnética de encéfalo (exclusão de processos expansivos intracerebrais). Em alguns casos, há necessidade da solicitação de outros exames também, como, por exemplo, radiografia de coluna em pacientes com achados médicos que possam vir a comprometer o sistema ósseo.

1.2.6 Uso de Medicamentos Concomitantes ao Tratamento com ECT

Em relação a medicações de uso concomitante, apenas o carbonato de lítio é considerado proscrito nas 48 horas (litemia abaixo de 0,5 mEq/l) que antecede o procedimento por ter o risco de provocar maior déficit cognitivo, alterações neurológicas atípicas e *delirium*, por mecanismos ainda pouco conhecidos.

A administração concomitante de neurolépticos com ECT é apontada, em algumas revisões, como positiva e uma possibilidade de sinergismo terapêutico em alguns casos, inclusive em alguns pacientes com depressão. Alguns autores apontam que o sinergismo pode ocorrer por possíveis mudanças na modulação dos neurotransmissores cerebrais.⁵⁴

Anticonvulsivantes e benzodiazepínicos apresentam um risco de antagonismo e sua suspensão ou mudança no padrão do uso durante a realização da ECT deve ser avaliada de acordo com a história clínica de cada paciente, sendo assim, é uma contraindicação relativa.

Anticoagulantes orais aumentam o risco de sangramento e devem ser suspensos em um período de, pelo menos, 24 horas antes de cada procedimento ou, se possível, suspensos durante toda a série realizada.

Antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina ou mecanismo dual (inibidores de serotonina e noradrenalina) apresentam um risco de hipotensão arterial e arritmias cardíacas, diminuição do limiar convulsivo. Em pacientes idosos, os antidepressivos podem potencializar os

efeitos anticolinérgicos do ECT, causando quadros confusionais agudos e maior déficit cognitivo.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO) têm seu uso como uma contraindicação relativa e devem ser suspensos em casos em que o paciente tenha uma maior risco cardiovascular.

Reserpina deve ser suspensa 21 dias antes do início da ECT, pois está associada a risco de crises prolongadas.

Cafeína, cocaína, anfetamina e outros psicoestimulantes, xantinas, teofilina e aminofilina podem prolongar a duração da crise e não devem ser usados pelos pacientes.

Já o uso de álcool pode aumentar o limiar convulsivo e, também, deve ser evitado nos dias que antecedem o procedimento.

Todas as medicações para hipertensão arterial (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II, diuréticos) devem ser mantidos e usados inclusive no dia do procedimento, ingeridos com uma pequena (5 ml) quantidade de água.

Medicações para diabetes, inclusive insulina, também podem e devem ser mantidos, hormônios (tireoidianos inclusive), antiarrítmicos, cardiotônicos, corticoesteroides e vasodilatadores coronarianos permanecem com o uso, conforme a prescrição pregressa.

1.2.7 Anestesia

O anestésico ideal para a realização da ECT deve ser uma droga de uso intravenoso, com rápido início de ação e metabolização rápida, isto é meia-vida curta que leve a uma rápida recuperação e que não potencialize os efeitos fisiológicos adversos da ECT nem interfira nas medicações já usadas pelo paciente.

Os barbitúricos, como o metohexital e o tiopental, foram drogas bastante usadas nesse procedimento, porém o tiopental pode estar associado a aumento da incidência de anormalidades eletrocardiográficas em pacientes cardiopatas, sobretudo taquicardia. Em razão de elevar o limiar convulsivo, diminuir o tempo da crise e prolongar o período de apneia, devem ser rigorosamente tituladas, methohexital: 0,75-1,0 mg/Kg de peso do paciente. A dose deve ser menor, caso o paciente seja idoso ou obeso. Já o tiopental: 1,5 -3,0 mg/ Kg.⁵⁶

O Etomidato (medicação mais usada em nosso serviço) é um anestésico que pode aumentar a duração das crises, tem a recuperação mais lenta, maior incidência de movimentos musculares involuntários, aumento do tônus muscular e da duração das convulsões.

O Propofol é muito utilizado, inclusive em nosso serviço, mesmo aumentando o limiar convulsivo e, com isso, diminuindo a duração da crise, o que pode comprometer a eficácia do tratamento. Não apresenta interação com os antidepressivos, e o tempo de recuperação é curto. Excelente medicação nos casos de hipertensão arterial.

Quetamina: Anestésico que foi, por muito tempo, também, utilizado na anestesia para ECT, entrando em desuso em razão de paraefeitos desagradáveis como alucinações pós-ictal, ataxia e náuseas. Atualmente, vem sendo estudado como adjuvante no ECT de pacientes com depressão.

Relaxantes Musculares: Utilizados com o propósito de diminuir as contrações musculares, eliminando, assim, o risco de fraturas e demais lesões possíveis. Utilizamos, no serviço de ECT do HCFMUSP, a succinilcolina na dose média de 0,5 mg/Kg.

Agentes Anticolinérgicos: A atropina é uma boa opção para minimizar a sialorréia e a bradicardia (em alguns casos, até assistolia), que ocorrem durante a aplicação.

1.2.8 Efeitos Adversos

Os principais e mais importantes efeitos colaterais da ECT são os déficits cognitivos, sobretudo as alterações da memória anterógrada, mais bem estudados no caso de seu uso na depressão do que na esquizofrenia.⁶¹

A avaliação dos déficits cognitivos nestes pacientes deve sempre levar em consideração que a esquizofrenia é uma patologia que causa importante prejuízo cognitivo, e este deve ser muito bem avaliado no pré-procedimento. Alguns trabalhos descrevem melhora do MEEM (Miniexame do Estado Mental) no pós-tratamento de pacientes com esquizofrenia refratária.⁶²

Demais possíveis efeitos colaterais incluem: dores musculares, náuseas, cefaleia, crise convulsiva prolongada, arritmias cardíacas, lesões ósseas e dentárias, sendo a maior parte delas evitada com uma avaliação clínica bem conduzida pré-procedimento, fora o uso de relaxante muscular.

1.2.9 ECT na Esquizofrenia

Entre as décadas de 1930 a 1940, a ECT era única opção terapêutica para o tratamento da esquizofrenia sendo suplantada posteriormente com a introdução dos neurolépticos a partir de 1950.⁶³

No entanto, a maioria das publicações coincide com a indicação da ECT nos seguintes casos: catatonia, história pregressa de boa resposta ao ECT, risco iminente de suicídio e resposta insuficiente a neurolépticos.⁶²⁻⁶⁴⁻⁶⁶

Muitos estudos mostram a eficácia do ECT na combinação com neurolépticos,⁶⁷ sobretudo no caso de insuficiente resposta à terapêutica farmacológica⁶⁸ mostrando que, talvez, seja uma alternativa eficaz nestes casos nos quais temos poucas estratégias realmente efetivas. Outra indicação seria a da redução do comportamento agressivo presente nos pacientes com esquizofrenia que não respondem de forma efetiva ao tratamento farmacológico também costuma ser uma indicação presente na literatura.⁶⁹

Muitas revisões suportam a ideia de que a ECT pode ser uma estratégia de potencialização, porém grande parte dos trabalhos mostra que,

destes pacientes, são os com quadro de catatonia que apresentam maior chance de uma recuperação completa e sustentável pós-ECT em relação às outras indicações.⁶⁸

Atualmente, uma das poucas indicações da ECT para esquizofrenia ocorre nos casos de refratariedade ao tratamento antipsicótico e, neste sentido, Champattana identificou nove estudos nos quais a ECT foi empregada e podemos observar que não há estudos randomizados controlados que demonstrem evidência de que a ECT foi superior ao placebo no controle dos sintomas da esquizofrenia refratária.²³

No caso da esquizofrenia refratária, uma revisão recente mostrou que todas as estratégias farmacológicas de potencialização da clozapina também não se mostraram eficazes na melhora dos sintomas psicóticos persistentes.⁴¹

Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a eficácia da ECT em pacientes com ESR por meio de um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, tendo como variável de desfecho principal a redução significativa em 50% dos sintomas psicóticos medidos pela subescala Positiva da *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS).

O tamanho de efeito escolhido corresponde a uma melhora significativa na escala de Impressão Clínica Global (CGI).⁷⁰

2 HIPÓTESES TESTADAS

2 HIPÓTESES TESTADAS

HO= Não há diferenças entre ECT e Sham em termos de melhora de 50% da subescala Positiva da PANSS, após 12 sessões de ECT realizadas em 4 semanas em pacientes com diagnóstico de ESR.

H1= Melhora de 50% da subescala positiva da PANSS, após 12 sessões de ECT realizadas em 4 semanas em pacientes com diagnóstico de ESR.

2.1 Objetivos

Avaliar a eficácia da eletroconvulsoterapia (ECT) como tratamento adjuvante à clozapina no tratamento da esquizofrenia super-refratária, em comparação com o placebo (*Sham* ECT). Os critérios de eficácia foram baseados na diferença entre as médias nos escores da PANSS (Anexo C) e CGI (Anexo D) no início e no final do estudo (mudança média), e levando-se em conta os grupos (ECT e *Sham* ECT) e respectivas diferenças em relação ao período basal (mudança média padronizada). Os avaliadores das escalas foram treinados visando à adequada aquisição de confiabilidade entre si.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Cálculo do Tamanho da Amostra

Para se detectar uma melhora de 50% dos sintomas positivos definidos pelo total da subescala PANSS positiva, levando-se em conta um poder de teste de 80% e uma significância (alfa) de 0,05⁷⁰, o número necessário de pacientes em cada grupo era 62 em cada braço.

3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Pacientes que preenchiam os critérios DSM-IV para esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo.

Idade entre 18 e 55 anos, homens e mulheres (em uso de método anticoncepcional adequado ou não férteis).

Os pacientes deveriam estar em tratamento com clozapina durante, pelo menos, 6 meses, com ou sem tratamento adjuvante, e, mesmo assim, com resposta insatisfatória, definida como CGI- gravidade ≥ 4 , PANSS total ≥ 60 , e, pelo menos, quatro itens da subescala positiva ≥ 4 no período basal.

Doença clínica somática não estabilizada nos 3 meses que antecederam ao estudo.

Outros transtornos do eixo I.

Exames laboratoriais com valores significativamente anormais que persistiam por mais de 2 semanas.

Ausência de residência permanente durante o período do estudo.

Histórico de má adesão ao tratamento.

Histórico de uso de ECT nos 6 meses que antecederiam o início do estudo.

3.3 Desenho do Estudo

O presente estudo trata-se de um piloto, unicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com o uso de placebo (*Sham* ECT) para avaliar a eficácia da eletroconvulsoterapia como tratamento adjuvante para pacientes com diagnóstico de esquizofrenia super-refratária. A técnica do *Sham* ECT consiste na preparação habitual do paciente para a realização do ECT, de forma que o paciente é submetido à anestesia, porém não recebe a descarga elétrica, sendo encaminhado à sala de recuperação pós-anestésica. O estudo foi conduzido no Instituto de Psiquiatria HCFMUSP. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo B). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (Protocolo número 0364/09) e registrado no Clinicaltrials.gov NCT 02049021. Também está de acordo com a declaração de Helsinki (1975, revisada em 1989).⁷¹ Os participantes foram randomizados por meio do programa do site: *researchrandomizer.com*, sendo o avaliador completamente cego para a

randomização e procedimento. Os pacientes receberam um ciclo de doze aplicações de ECT, ao longo de 4 semanas (três vezes por semana), ou o *Sham* ECT, de acordo com o esquema de randomização, além da clozapina e demais medicamentos prescritos, exceto carbonato de lítio.

3.4 Equipe de Apoio

O projeto contou com a colaboração de:

Três neuropsicólogas que aplicaram e corrigiram a bateria de testes neuropsicológicos apresentados neste protocolo;

Duas médicas psiquiatras com treinamento em aplicação de PANSS e CGI cegas da randomização;

Três médicos psiquiatras aplicadores do ECT ou sham-ECT e a pesquisadora executante.

3.5 Método de Randomização

Os pacientes foram selecionados para realizar ECT ou Sham ECT por meio de Randomização feita no site: researchrandomizer.com em blocos de 20 sortidos entre grupo ativo (ECT) e placebo (Sham ECT). O avaliador

(aplicador das escalas) não teve acesso a essa randomização, nem às sessões de ECT, permanecendo cego.

3.6 Medidas de Desfecho

3.6.1 Instrumentos Utilizados na Avaliação

1-PANSS: Escala de avaliação das síndromes positivas e negativas em esquizofrenia. Trata-se de uma escala de avaliação de 30 itens, divididos em subescala positiva, negativa e geral. A avaliação deve ser feita por profissional treinado por meio de entrevista dividida em quatro partes, levando tempo médio de 30 minutos para a aplicação. Um familiar também deve ser consultado durante a entrevista.

A PANSS foi desenvolvida a fim de ser um instrumento de avaliação dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, bem como a psicopatologia geral. É composta de 18 itens da *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) e 12 itens da *Psychopathology Rating Shedule* associados em um único instrumento. Apresenta forte poder psicométrico em termos de confiabilidade, validade e sensibilidade, já confirmada em diversos estudos.⁽⁷²⁾

Cada item da PANSS foi classificado em uma escala de 7 pontos : 1- ausente, 2- Mínimo, 3- Leve, 4- Moderado, 5- Moderado Severo 6- Severo 7- extremo. Sua pontuação pode variar de 30 a 210.

2-CGI: *Clinical Global Impression* ou escala de avaliação global, escala de avaliação de estado clínico global com scores de 1 a 7 (1 equivalendo a não estar doente e 7 ao grau máximo de doença).⁷⁰

3.7 Avaliação Neuropsicológica

Todos os pacientes realizaram uma bateria neuropsicológica simplificada em razão da gravidade de seus quadros, bateria esta aplicada antes de serem submetidos ao protocolo para avaliação de algumas funções cognitivas, assegurando, assim, que estes prejuízos não apresentavam relação com a eletroconvulsoterapia. Tal bateria foi elaborada com os seguintes instrumentos:

- 1) Dígitos e Dígitos Invertidos (avaliam a memória operacional);
- 2) RAVLT (avalia a memória de longa duração);
- 3) Figura Complexa de Rey (avalia a memória declarativa/explicita e a memória procedural/implícita); e
- 4) WMS-R/Memória Lógica (avalia a memória lógica).

Os testes e suas aplicações serão apresentados mais detalhadamente a seguir, vale ressaltar que outras funções cerebrais podem também ser de alguma forma avaliadas por alguns destes testes, porém vamos nos ater aos aspectos de interesse do presente estudo, ou seja, os mnemônicos.

Em termos de memória, há uma diferenciação quanto aos tipos, dependendo de sua duração ou tempo de retenção da informação. As

memórias que ficam armazenadas por pouco tempo, até cerca de 6 horas, são chamadas de memórias de curta duração.

A memória de trabalho, ou *working memory*, atua por uma faixa curta de tempo, apenas o suficiente para executar determinada ação e dura enquanto precisarmos daqueles dados para solucionar um problema ou completar uma ação. Um exemplo disso é quando necessitamos fazer um telefonema e guardamos aquele número momentaneamente para discá-lo. Este tipo de memória estaria relacionado com o córtex pré-frontal.

Tal tipo de memória, também chamado de memória operacional, pode ser avaliado pelo teste supracitado de Dígitos e Dígitos Invertidos que é sensível para detectar a situação da capacidade de arquivamento temporário de informações. Neste teste, o examinando é solicitado a escutar com atenção sequências aleatórias de números e depois repeti-las, tanto na ordem direta na primeira testagem, como na ordem indireta (de trás para frente) em um segundo momento. As sequências de números iniciam-se com três elementos e vão aumentando ficando, assim, cada vez mais complexas.

As lembranças que permanecem por meses ou anos são denominadas memórias de longa duração. Esse tipo de memória pode ser testado como, por exemplo, o RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) que verifica a perda da informação ao longo do tempo. Nesse teste, o avaliador pede que o examinando ouça atentamente uma lista de itens e apreenda para depois disso repeti-la. A cada ciclo, as palavras que ele não disse são citadas novamente, e ele é instado a repetir a lista toda, incluindo os itens já

mencionados por ele anteriormente e não repetidos pelo examinador. Após 30 minutos do encerramento, o examinando é solicitado a repetir a lista sem pistas e, em seguida, com cartões de reconhecimento, a fim de verificar se e de que forma ele conseguiu reter aquele conhecimento.

Com base nos estudos em pacientes com amnésia, pode-se descobrir mais elementos sobre a memória e sistematizar esse conhecimento como, por exemplo, no estabelecimento do conceito de dois sistemas de longa duração de recuperação e armazenamento: o declarativo (ou explícito) e o não declarativo (ou implícito). A memória não declarativa pode ser demonstrada pelo comportamento, de forma automática, sendo a que se relaciona à percepção ou funções motoras. Um exemplo disso seria a capacidade de andar de bicicleta que, uma vez aprendida, permanece no repertório de habilidades do indivíduo.

Já a chamada memória declarativa é a que é obtida com base na aprendizagem, ou seja, a que apreendemos e exercitamos de forma consciente e que, portanto, pode ser comunicada (daí, o nome de declarativa). Listas de palavras ou reproduções de histórias como propõe, por exemplo, o *Selective Reminding Test* e o *Wechsler Memory Scale* (WMS-R), são testes utilizados para avaliar essa função. No caso da bateria aqui descrita e estruturada, o uso do teste de memória lógica da WMS-R (Escala Wechsler de Memória Revisada), consiste na leitura de duas pequenas histórias que, em seguida, devem ser recontadas pelo examinando com o maior número de detalhes possível. Após 30 minutos, o

examinando é solicitado a repetir as histórias o mais fielmente que conseguir.

Outro teste que foi utilizado e é sensível às funções mnemônicas, tanto procedurais (memória implícita) como declarativas (memória explícita), é o da Figura Complexa de Rey que, de memória visual, aparece em versões de evocação imediata e tardia. Trata-se de uma figura complexa que, em um primeiro momento, deve ser copiada e, em seguida, reproduzida sem acesso ao modelo original. Depois de 30 minutos, o examinando é solicitado a procurar desenhá-la novamente sem o modelo e o mais fielmente possível.

3.8 Procedimento

Após a realização de todos os exames e avaliações estabelecidos pelo Protocolo, os pacientes foram randomizados em dois grupos, um que realizaria 12 sessões de ECT e outro que faria 12 sessões de sham ECT, isto é: receberia a sedação com etomidado, os eletrodos seriam posicionados como no procedimento, porém não receberiam o estímulo elétrico e, com isso, não apresentariam a crise convulsiva, sendo, imediatamente, encaminhados à sala de recuperação anestésica.

3.9 Farmacoterapia

Os pacientes, já em tratamento com clozapina durante, pelo menos, 6 meses, foram submetidos à análise do nível sérico da droga. Os que estavam dentro da faixa considerada terapêutica permaneceram tomando a mesma dose de clozapina. Caso fosse constatado um nível subterapêutico de clozapina plasmática, os pacientes tinham sua dose aumentada até atingirem o nível terapêutico plasmático, caso tivessem um nível acima do terapêutico ou tóxico, também tinham um reajuste de dose. Após atingirem o nível terapêutico plasmático, eram incluídos no estudo apenas se não apresentassem melhora no quadro psicopatológico.

Todas as demais medicações, exceto o carbonato de lítio, não foram modificadas ou suspensas.

3.10 Análise Estatística

Os dados foram tabulados e armazenados em planilha Microsoft Excel®, transportados e analisados utilizando o programa IBM SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 14 para Windows. Foram utilizadas ferramentas de estatística descritiva para caracterização da amostra (frequência absoluta e relativa, média, mediana e desvio-padrão). A distribuição normal para as variáveis contínuas foi testada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as comparações de grupos no momento da

entrada, Qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e teste “T” de Student para variáveis quantitativas (contínuas). Para análises e comparações dos desfechos, foram utilizados testes “T” de Student e Análises de Variança com correção (ANOVA), conforme o modelo mais apropriado. A igualdade de variâncias foi testada pelo método de Levene. O nível de significância adotado foi de 0,05.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

A amostra foi composta de 20 pacientes selecionados, dos quais 16 concluíram o estudo e quatro abandonaram (*drop-out*).

Desta amostra inicial, 14 eram do sexo masculino e seis do sexo feminino.

Os dados da Tabela 1 abaixo mostram as características gerais dos pacientes recrutados inicialmente:

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes selecionados.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
Idade em anos	20	25	54	38,60	9,225
Escolaridade (em anos)	20	4	16	10,00	2,810
Idade da 1ª Internação (anos)	20	14	41	21,25	7,489
	Frequência		Percentual		
Masculino	14		70,0		
Feminino	6		30,0		
Total	20		100,0		

A randomização resultou em um grupo ativo (ECT) composto por 11 pacientes e um grupo “placebo” (Sham-ECT) composto por nove pacientes. Os dois grupos mostraram-se estatisticamente comparáveis em termos de idade, sexo, escolaridade, nível sérico e dosagem de clozapina. Variância e normalidade foram testadas para cada uma das variáveis quantitativas citadas, sendo constatada distribuição normal e igualdade de variância entre os grupos. Embora tenha havido três casos de abandono no grupo Sham e

apenas um no grupo de tratamento ativo, esta diferença não pôde ser detectada como estatisticamente significativa pelo teste do Qui-quadrado, dado o pequeno tamanho da amostra (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Tabulação cruzada entre os grupos que ECT e sham ECT dos pacientes drop-out.

DROP-OUT		GRUPOS		Total
		ECT	SHAM	
Não	contagem	10	6	16
	% dentro de grupos	90,9%	66,7%	80,0%
Sim	contagem	1	3	4
	% dentro de grupos	9,1%	33,3%	20,0%
Total	contagem	13	11	9
	% dentro de grupos	100,0%	100,0%	100,0%

Tabela 3 - Testes de Qui-quadrado.

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	1,818 ^a	1	,178		
Correção de continuidade ^b	,619	1	,432		
Razão de verossimilhança	1,857	1	,173		
Fisher's Exact Test				,285	,217
Associação Linear por Linear	1,727	1	,189		
N de Casos Válidos	20				

a. 2 células (50,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 1,8.

b. Computado apenas para uma Tabela 2x2

No entanto, para *score* inicial na PANSS Total e PANSS Positiva, houve diferença significativa no momento de entrada no estudo pelo teste T para amostras independentes, conforme os dados da Tabela 4 abaixo, demonstrando falta de homogeneidade entre os grupos.

Tabela 4 - Teste T para amostras independentes – score inicial na PANSS entre o grupo ECT e sham-ECT.

teste T para amostras independentes – score inicial na PANSS			
	grupo ECT	grupo SHAM	Significância (p)
PANSS Total	81	97,7	0,026
PANSS Positiva	18,83	24,30	0,008

Para as análises que se seguem, foram considerados os pacientes que concluíram o estudo, ou seja, dez pacientes randomizados para o grupo ECT e seis para o grupo Sham ECT. Destes, dez eram do sexo masculino e seis do sexo feminino, conforme os dados da Tabela 5 e Figura 5.

Figura 5 - Distribuição por gênero.

Tabela 5 - Tabulação - gêneros versus grupos ECT e sham ECT entre aqueles que concluíram o estudo.

			grupos pós-randomização		Total
			ECT	SHAM	
gênero	Masc.	Contagem	7	3	10
		% dentro de grupos pós-randomização	70,0%	50,0%	62,5%
	Fem.	Contagem	3	3	6
		% dentro de grupos pós-randomização	30,0%	50,0%	37,5%
	Total	Contagem	10	6	16
		% dentro de grupos pós-randomização	100,0%	100,0%	100,0%

Novamente, o teste do Qui-quadrado não detectou diferenças entre os grupos no que concerne ao gênero, em que pese o pequeno número amostral.

Abaixo (Tabela 6), por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, foram testadas as variáveis: idade, escolaridade, dosagem de clozapina, nível sérico de clozapina, PANSS total, PANSS positiva, PANSS negativa e PANSS geral nos grupos pós-randomização (medidas no *baseline*) quanto à normalidade de distribuição, sendo constatada a distribuição normal em todos os casos testados.

Tabela 6 - Teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) para variáveis idade, escolaridade, dosagem de clozapina, nível sérico de clozapina, PANSS total, PANSS positiva, PANSS negativa e PANSS geral nos grupos pós-randomização (medidas no *baseline*).

Grupos pós-randomização			Idade em anos	Escolaridade em anos	Dose inicial de Clozapina	Nível Sérico de Clozapina	PANSS total baseline	PANSS positiva baseline	PANSS negativa baseline	PANSS geral baseline
N			10	10	10	10	10	10	10	10
ECT	Parâmetros Normais ^{a,b}	Média	39,20	9,90	512,50	683,1010	79,70	18,40	24,30	37,00
		Desvio- padrão	9,897	2,885	164,676	262,39908	11,225	3,307	6,325	8,353
	Diferenças mais expressivas	Absoluto	,188	,251	,253	,200	,151	,248	,144	,131
		Positivo	,188	,251	,253	,200	,151	,248	,099	,131
		Negativo	-,118	-,249	-,127	-,109	-,149	-,152	-,144	-,099
	Kolmogorov-Smirnov Z		,594	,795	,799	,632	,477	,785	,456	,414
	Sig. Assint. (2 caudas)		,872	,552	,545	,819	,977	,569	,986	,995
N			6	6	6	6	6	6	6	
SHA M	Parâmetros Normais ^{a,b}	Média	39,83	10,50	525,00	956,3833	102,50	25,17	30,33	47,00
		Desvio-padrão	9,663	3,017	125,499	338,93423	20,345	6,585	7,339	10,178
	Diferenças mais expressivas	Absoluto	,204	,268	,225	,328	,227	,276	,358	,294
		Positivo	,179	,268	,225	,328	,136	,195	,205	,294
		Negativo	-,204	-,204	-,225	-,228	-,227	-,276	-,358	-,255
	Kolmogorov-Smirnov Z		,499	,655	,551	,804	,555	,677	,877	,721
	Sig. Assint. (2 caudas)		,965	,784	,922	,537	,917	,749	,425	,677

a. A distribuição do teste é Normal.

b. Calculado dos dados.

Os grupos ativo e Sham-ECT foram testados quanto à sua homogeneidade no *baseline*. Foram plotados os histogramas (Figuras 6 a 14) que se seguem para comparação das médias e das distribuições dos valores para as variáveis idade, escolaridade, dosagem de clozapina, nível sérico de clozapina, PANSS total, PANSS positiva, PANSS negativa, PANSS geral e CGI. Também foram aplicados testes “T” para amostras independentes (Tabelas 7 e 8), havendo diferenças iniciais entre as médias dos grupos com significância maior ou igual a 0,05 para PANSS total, PANSS positiva, PANSS geral e CGI, conforme destacado.

Figura 6 - Histograma da distribuição da idade em anos dos grupos ECT e sham ECT pré-tratamento.

Figura 7 - Histograma da distribuição da escolaridade em anos dos grupos ECT e sham ECT.

Figura 8 - Histograma do nível sérico de clozapina dos grupos ECT e sham ECT pré-tratamento.

Figura 9 - Histograma - dose de clozapina administrada aos pacientes em mg/d - grupos ECT e sham ECT pré-tratamento.

Figura 10 - Histograma da distribuição do score daPANSS total no baseline dos grupos ECT e sham ECT. $p = 0,011$

Figura 11 - Histograma do score da PANSS positiva no *baseline* dos grupos ECT e sham ECT. $p = 0,015$

Figura 12 - Histograma do score da PANSS negativa *baseline* dos grupos ECT e sham ECT.

Figura 13 - Histograma do score da PANSS geral no *baseline* dos grupos ECT e sham ECT. $p = 0,05$

Figura 14 - Histograma do score da CGI no *baseline* dos grupos ECT e sham ECT. $p = 0,048$

Tabela 7 - Estatísticas descritivas dos grupos pós randomização em relação à idade, escolaridade, dose e nível sérico de clozapina, PANSS total, positiva e negativa e CGI no *baseline*.

	Grupos pós-randomização	N	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão da média
Idade em anos	ECT	10	39,20	9,897	3,130
	Sham-ECT	6	39,83	9,663	3,945
Escolaridade em anos	ECT	10	9,90	2,885	,912
	Sham-ECT	6	10,50	3,017	1,232
Dose de clozapina	ECT	10	512,50	164,676	52,075
	Sham-ECT	6	525,00	125,499	51,235
Nível sérico clozapina	ECT	10	683,1010	262,39908	82,97787
	Sham-ECT	6	956,3833	338,93423	138,36932
PANSS total pré-tratamento	ECT	10	79,70	11,225	3,550
	Sham-ECT	6	102,50	20,345	8,306
PANSS positiva pré-tratamento	ECT	10	18,40	3,307	1,046
	Sham-ECT	6	25,17	6,585	2,688
PANSS negativa pré-tratamento	ECT	10	24,30	6,325	2,000
	Sham-ECT	6	30,33	7,339	2,996
PANSS geral pré-tratamento	ECT	10	37,00	8,353	2,642
	Sham-ECT	6	47,00	10,178	4,155
CGI1	ECT	10	5,20	,632	,200
	Sham-ECT	6	6,17	1,169	,477

Tabela 8 - Teste T para igualdade de médias das variáveis: idade, escolaridade, dose e nível sérico de clozapina, PANSS total, positiva e negativa e CGI no *baseline*.

		Teste de Levene para igualdade de variâncias		teste-t para Igualdade de Médias						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de confiança da diferença	
									Inferior	Superior
idade em anos	Variâncias iguais assumidas	,017	,899	-,125	14	,902	-,633	5,068	-11,503	10,236
	Variâncias iguais não assumidas			-,126	10,881	,902	-,633	5,036	-11,731	10,465
escolaridade em anos	Variâncias iguais assumidas	,002	,961	-,396	14	,698	-,600	1,514	-3,848	2,648
	Variâncias iguais não assumidas			-,391	10,274	,703	-,600	1,533	-4,003	2,803
dose de clozapina	Variâncias iguais assumidas	,934	,350	-,159	14	,876	-12,500	78,414	-180,682	155,682
	Variâncias iguais não assumidas			-,171	12,974	,867	-12,500	73,053	-170,354	145,354
nível sérico clozapina	Variâncias iguais assumidas	1,596	,227	-1,812	14	,091	-273,28233	150,81124	-	50,17560
									596,74027	
	Variâncias iguais não assumidas			-1,694	8,623	,126	-273,28233	161,34248	-	94,14481
PANSS total <i>baseline</i>	Variâncias iguais assumidas	1,490	,242	-2,919	14	,011	-22,800	7,812	-39,554	-6,046
	Variâncias iguais não assumidas			-2,524	6,866	,040	-22,800	9,032	-44,243	-1,357
PANSS positiva <i>baseline</i>	Variâncias iguais assumidas	6,115	,027	-2,761	14	,015	-6,767	2,450	-12,022	-1,511
	Variâncias iguais não assumidas			-2,346	6,544	,054	-6,767	2,885	-13,685	,152
PANSS negativa <i>baseline</i>	Variâncias iguais assumidas	,513	,486	-1,742	14	,103	-6,033	3,463	-13,460	1,393
	Variâncias iguais não assumidas			-1,675	9,411	,127	-6,033	3,603	-14,129	2,062
PANSS geral <i>baseline</i>	Variâncias iguais assumidas	,072	,793	-2,140	14	,050	-10,000	4,672	-20,021	,021
	Variâncias iguais não assumidas			-2,031	9,038	,073	-10,000	4,924	-21,131	1,131
CGI1	Variâncias iguais assumidas	1,654	,219	-2,168	14	,048	-,967	,446	-1,923	-,011
	Variâncias iguais não assumidas			-1,868	6,794	,105	-,967	,517	-2,198	,265

Diante das discrepâncias apresentadas entre os grupos ativo e controle após a randomização, foram realizadas três análises para resultados obtidos pós-intervenção, tendo como variáveis de desfecho a PANSS (e suas subescalas positiva, negativa e geral) e a CGI. Na primeira análise (Tabela 10), foram testados os resultados intergrupos, por meio de testes “T” para amostras independentes.

Foram comparados os *scores* pós-tratamento (Tabela 9), não foram encontradas diferenças em nenhuma das variáveis apresentadas logo abaixo. Nota-se a redução dos *scores* em ambos os grupos, porém o teste não detectou diferenças com nível de significância entre os grupos. Cabe a ponderação que os valores iniciais (baseline) para PANSS, suas subescalas e CGI estavam estatisticamente diferentes entre os grupos, dificultando a conclusão com base nestes resultados.

Tabela 9 - Estatísticas descritivas dos grupos em relação à PANSS total, positiva e geral e CGI no pós-tratamento.

	grupos pós-randomização	N	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão da média
PANSS total pós-tratamento	ECT	10	72,70	11,615	3,673
	Sham-ECT	6	86,83	27,044	11,041
PANSS positiva pós-tratamento	ECT	10	14,90	3,143	,994
	Sham-ECT	6	18,17	7,167	2,926
PANSS negativa pós-tratamento	ECT	10	24,70	5,187	1,640
	Sham-ECT	6	31,17	8,909	3,637
PANSS geral pós-tratamento	ECT	10	33,10	6,154	1,946
	Sham-ECT	6	37,50	12,613	5,149
CGI2	ECT	10	4,00	,471	,149
	Sham-ECT	6	4,67	1,506	,615

Tabela 10 - Teste T para amostras independentes, comparando diferenças de médias das variáveis de desfecho pós-tratamento.

		Teste de Levene para igualdade de variâncias		teste-t para Igualdade de Médias						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro-padrão de diferença	95% Intervalo de confiança da diferença	
									Inferior	Superior
PANSS total pós-tratamento	Variâncias iguais assumidas	5,890	,029	-1,467	14	,164	-14,133	9,632	-34,792	6,526
	Variâncias iguais não assumidas			-1,215	6,126	,269	-14,133	11,635	-42,463	14,196
PANSS positiva pós-tratamento	Variâncias iguais assumidas	12,818	,003	-1,273	14	,224	-3,267	2,566	-8,771	2,237
	Variâncias iguais não assumidas			-1,057	6,175	,330	-3,267	3,090	-10,776	4,243
PANSS negativa pós-tratamento	Variâncias iguais assumidas	1,973	,182	-1,854	14	,085	-6,467	3,489	-13,949	1,016
	Variâncias iguais não assumidas			-1,621	7,078	,149	-6,467	3,990	-15,880	2,947
PANSS geral pós-tratamento	Variâncias iguais assumidas	6,148	,026	-,946	14	,360	-4,400	4,652	-14,379	5,579
	Variâncias iguais não assumidas			-,799	6,457	,453	-4,400	5,505	-17,642	8,842
CG2	Variâncias iguais assumidas	13,817	,002	-1,323	14	,207	-,667	,504	-1,748	,414
	Variâncias iguais não assumidas			-1,054	5,595	,335	-,667	,632	-2,242	,908

Tendo em vista o problema apresentado acima, foi utilizado um modelo de correção por meio de análise de variância (ANOVA) de univariada (Tabelas 11 a 14), utilizando como fator de correção para todas as testagens o valor do *score* médio da PANSS positiva inicial.

Tabela 11 - Análise de variância (ANOVA) univariada, testando diferença de médias entre os grupos na PANSS total pós-tratamento em modelo corrigido pelo valor do *score* médio da PANSS positiva inicial.

Variável dependente: Diferença Média – PANSS Total Pós-Tratamento					
Fonte	Tipo III Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	F	Sig.
Modelo corrigido	396,990 ^a	2	198,495	1,909	,188
Ordenada na origem	382,127	1	382,127	3,674	,078
PANSS positiva pré-tratamento	115,323	1	115,323	1,109	,312
Randomização	395,233	1	395,233	3,800	,073
Erro	1352,010	13	104,001		
Total	3430,000	16			
Total corrigido	1749,000	15			

a. R ao quadrado = ,227 (R ao quadrado ajustado = ,108)

Tabela 12 - Análise de variância (ANOVA) univariada, testando diferença de médias entre os grupos na PANSS positiva pós-tratamento em modelo corrigido pelo valor do *score* médio da PANSS positiva inicial.

Variável dependente: Diferença Média – PANSS POSITIVA Pós-Tratamento					
Fonte	Tipo III Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	F	Sig.
Modelo corrigido	80,912 ^a	2	40,456	2,559	,116
Ordenada na origem	2,559	1	2,559	,162	,694
PANSS positiva pré-tratamento	34,974	1	34,974	2,212	,161
Randomização	3,770	1	3,770	,238	,633
Erro	205,526	13	15,810		
Total	657,000	16			
Total corrigido	286,438	15			

a. R ao quadrado = ,282 (R ao quadrado ajustado = ,172)

Tabela 13 - Análise de variância (ANOVA) univariada, testando diferença de médias entre os grupos na PANSS negativa pós-tratamento em modelo corrigido pelo valor do *score* médio da PANSS positiva inicial

Variável dependente: Diferença Média – PANSS NEGATIVA Pós-Tratamento

Fonte	Tipo III Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	F	Sig.
Modelo corrigido	120,794 ^a	2	60,397	5,127	,023
Ordenada na origem	104,689	1	104,689	8,887	,011
PANSS positiva pré tratamento	120,089	1	120,089	10,194	,007
Randomização	34,015	1	34,015	2,887	,113
Erro	153,144	13	11,780		
Total	279,000	16			
Total corrigido	273,938	15			

a. R ao quadrado = ,441 (R ao quadrado ajustado = ,355)

Tabela 14 - Análise de variância (ANOVA) univariada, testando diferença de médias entre os grupos na PANSS geral pós-tratamento em modelo corrigido pelo valor do *score* médio da PANSS positiva inicial.

Variável dependente: Diferença Média – PANSS GERAL Pós-Tratamento

Fonte	Tipo III Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	F	Sig.
Modelo corrigido	150,024 ^a	2	75,012	,941	,415
Ordenada na origem	119,160	1	119,160	1,495	,243
PANSS positiva pré-tratamento	32,424	1	32,424	,407	,535
Randomização	146,572	1	146,572	1,839	,198
Erro	1035,976	13	79,690		
Total	1762,000	16			
Total corrigido	1186,000	15			

a. R ao quadrado = ,126 (R ao quadrado ajustado = -,008)

Com base no modelo corrigido pela PANSS positiva no *baseline*, concluiu-se não ter havido diferenças estatísticas entre os grupos após o tratamento, tanto para PANSS total como para suas subescalas.

A terceira comparação de resultados foi empreendida intragrupos, entre *scores* nas variáveis de desfecho antes e depois da intervenção.

Ambos os grupos (ECT e Sham-ECT) mostraram melhora com significância estatística na PANSS Total, PANSS positiva e CGI, considerando os resultados do teste T. Para o grupo Sham-ECT (controle), houve melhora com nível de significância $p \leq 0,05$ em relação ao *score* inicial também na subescala geral da PANSS, conforme os dados da Tabela 15. Todos os tamanhos de efeito, ou seja, as diferenças de médias de cada um dos pares apresentados abaixo, foram testados pelo teste T de Student para detecção de diferenças entre os grupos ativo (ECT) e controle (Sham-ECT), não sendo detectadas quaisquer diferenças com nível de significância $p \leq 0,05$ (exemplo – Par 1 grupo ECT *versus* Par 1 grupo SHAM, e assim por diante).

Em relação à testagem neuropsicológica, todos os pacientes apresentaram-se abaixo da média, inclusive não conseguindo concluir parte dos testes em 30% dos casos, demonstrando intenso déficit cognitivo pré-tratamento.

Tabela 15 - Teste T para amostras pareadas: comparação dos scores em cada uma das variáveis de desfecho pré e pós-tratamento intragrupo. Na parte inferior da tabela, a diferença de efeito entre os grupos foi testada estatisticamente.

			Diferenças emparelhadas					t	df	Sig. (2 extremidades)
			Média	Desvio-padrão	Erro-padrão da média	95% Intervalo de confiança da diferença				
						Inferior	Superior			
ECT	Par 1	PANSS total <i>baseline</i> (79,70) - PANSS total pós-tratamento (72,70)	7,000	8,313	2,629	1,053	12,947	2,663	9	,026
	Par 2	PANSS positiva <i>baseline</i> (18,40) - PANSS positiva pós-tratamento (14,90)	3,500	3,342	1,057	1,110	5,890	3,312	9	,009
	Par 3	PANSS negativa <i>baseline</i> (24,30) - PANSS negativa pós-tratamento (24,70)	-,400	2,366	,748	-2,093	1,293	-,535	9	,606
	Par 4	PANSS geral <i>baseline</i> (37,00) - PANSS geral pós-tratamento (33,10)	3,900	9,012	2,850	-2,547	10,347	1,369	9	,204
	Par 5	CGI1 (5,20) - CG2 (4,0)	1,200	,422	,133	,898	1,502	9,000	9	,000
SHAM	Par 1	PANSS total <i>baseline</i> (102,50) - PANSS total pós-tratamento (86,83)	15,667	13,003	5,308	2,021	29,312	2,951	5	,032
	Par 2	PANSS positiva <i>baseline</i> (25,17) - PANSS positiva pós-tratamento (18,17)	7,000	5,292	2,160	1,447	12,553	3,240	5	,023
	Par 3	PANSS negativa <i>baseline</i> (30,33) - PANSS negativa pós-tratamento (31,17)	-,833	6,676	2,725	-7,839	6,173	-,306	5	,772
	Par 4	PANSS geral <i>baseline</i> (47,00) - PANSS geral pós-tratamento (37,50)	9,500	8,216	3,354	,878	18,122	2,832	5	,037
	Par 5	CGI1 (6,17) - CG2 (4,67)	1,500	1,378	,563	,053	2,947	2,666	5	,045
Comparação de Diferenças de Médias entre os pares			M1 – M2		95% CI				P (Sig.)	
Par 1 ECT <i>versus</i> Par 1 SHAM			8.667		-19.0288 <-8.667< 1.6948				0.0617	
Par 2 ECT <i>versus</i> Par 2 SHAM			3.5		-7.6954 <-3.5< 0.6954				0.06215	
Par 3 ECT <i>versus</i> Par 3 SHAM			0.433		-4.0383 <0.433< 4.9043				0.57391	
Par 4 ECT <i>versus</i> Par 4 SHAM			5.6		-14.442 <-5.6< 3.242				0.11744	
Par 5 ECT <i>versus</i> Par 5 SHAM			0.3		-1.2011 <-0.3< 0.6011				0.26232	

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve por objetivo avaliar a eletroconvulsoterapia como forma de potencializar o tratamento nos pacientes respondedores parciais à clozapina, isto é, pacientes portadores de esquizofrenia super-refratária, visto que a literatura mostra poucas alternativas que apresentam uma real melhora desses casos com as diversas abordagens psicofarmacológicas testadas até então.

A primeira importante dificuldade foi a inclusão dos casos, pois o tamanho amostral indicava um número de indivíduos bem maior do que o obtido e, assim sendo, a primeira limitação do estudo foi não atingir o quantitativo estimado inicialmente. Foi atingido um número menor, diminuindo o poder da análise estatística dos dados e, por isso, consideramos um trabalho “piloto”.

Quatro pacientes abandonaram o estudo, três deles do grupo controle (Sham-ECT). Um deles em razão da patologia surgida durante o tratamento sem relação direta com esse (orquiepididimite), e os demais não conseguiram cumprir a exigência das três sessões de terapia semanais, dois por dificuldade de trânsito da residência ao IPQ HCFMUSP, faltando a algumas sessões e, com isso, sendo eliminados do projeto.

A amostra estudada mostra um perfil de pacientes com ESR semelhante ao perfil epidemiológico descrito na literatura para esta categoria: maioria do sexo masculino (70% da amostra) com idade média de

21,25 anos na primeira internação.^{73,74} São pacientes com início de doença mais precoce que os não refratários, com um maior número de internações prévias.⁷⁵

A randomização dos grupos conseguiu produzir dois grupos homogêneos em termos de idade, sexo, escolaridade, nível sérico e dosagem de clozapina. Mas, houve falta de homogeneidade entre os grupos para o score inicial da PANSS total e PANSS positiva no momento de entrada no estudo, o que dificultou a análise final dos resultados. Os indivíduos randomizados para o grupo Sham-ECT apresentaram scores bem maiores comparativamente ao grupo que realizou ECT, um efeito ao acaso da randomização em uma amostra pequena.

Na análise dos dados, não foi observada uma diferença de resposta entre os grupos. De forma bastante surpreendente, tanto o grupo inativo (Sham-ECT) como o grupo ECT melhoraram de forma significativa e indistinta nas escalas que mediram desfecho (PANSS e CGI). Mesmo nas subescalas da PANSS, não foi possível detectar diferenças entre os grupos nos diferentes modelos testados e, corrigindo-se a diferença de scores no *baseline* pelo score inicial da PANSS positiva. Um dado importante a ser considerado foi o fato de três dos quatro casos de perda amostral (*drop-out*) terem ocorrido no grupo controle (sham ECT), o que gerou um possível viés nos resultados. Poder-se-ia especular que, além das dificuldades de aderência inerentes ao procedimento complexo, a maior tendência de *drop-out* no grupo sham deveu-se a uma menor resposta terapêutica naqueles que abandonaram o estudo. No entanto, a pequena amostra não permitiu

detectar esta diferença pelo teste do Qui quadrado. A escala PANSS apresenta um perfil de alta confiabilidade (interna, externa, teste reteste e entre avaliadores), validade do construto e sensibilidade.^{76,77} A análise fatorial, dependendo do modelo, encontrou sete fatores (positivo, negativo, excitação, depressão, disfunção cognitiva, suspeição e pensamento estereotipado) ou cinco (positivo, negativo, excitado, depressão, disfuncional cognitivamente).⁷⁷ A última observação, visando a detectar melhora imediata, foi realizada em até 7 dias após a última sessão de ECT, ainda podendo sobrepor déficits cognitivos do pós-ECT aos sintomas negativos e déficits cognitivos da esquizofrenia, levando à tendência de discreta piora nos scores da PANSS negativa mostrada nos resultados. Esta reavaliação precoce foi uma tentativa de detectar melhora em sintomas positivos.

Também há evidências de que o efeito placebo pode ser potencializado por processos complexos, que envolvem múltiplas etapas (por exemplo, misturas de componentes de uma fórmula medicinal, efervescência), substâncias ativas, como aquelas com algum efeito perceptível, ainda que não para a doença-alvo, como a atropina, e procedimentos com todo um contexto e significado que tragam significado e esperança ao paciente.⁷⁸ Nestes casos, pode-se atingir resposta da ordem de 70%, mas que não se sustentam, pois são efêmeros.⁷⁸ Como os pacientes não tiveram uma reavaliação tardia pelas escalas do protocolo, esta diferença poderá ser detectada durante o seguimento clínico, mormente se considerarmos que os respondedores à ECT seguem em ECT de manutenção, como manda a boa prática; e, no caso do grupo controle, quatro de seis pacientes, apesar da

melhora aferida nos resultados, passaram ao grupo ativo (ECT), em uma tentativa de aumentar os ganhos. Essa continuidade em seguimento nos impediu de repetir a testagem neuropsicológica no pós-tratamento sem ação direta da ECT e, por isso, não a realizamos.

Em relação aos ensaios clínicos voltados ao tratamento da esquizofrenia, a literatura recente mostra um aumento progressivo do efeito placebo a ponto de levar alguns laboratórios a diminuírem ou a fecharem suas linhas de pesquisa em desenvolvimento de novos antipsicóticos. Fatores que se relacionam a este aumento seriam aumento do número de centros colaboradores por ensaio (sítios), declínio no número de centros acadêmicos colaboradores por ensaio clínico randomizado, maior número de braços por estudo, ensaios com desenho mais curto, pacientes mais jovens, maior severidade de doença no início (*baseline*) e menor número de indivíduos no grupo placebo.⁷⁹ Observando estudos controlados com placebo que utilizaram a PANSS, entre 1983 e 2007, encontrou-se um aumento progressivo de melhora no grupo placebo, partindo de quase nenhum na década de 1980, para uma redução de mais de 10 pontos em estudos da década de 2000.⁷⁹ Um autor calculou esse efeito sobre o resultado da PANSS, em dados entre 1993 e 2005, como uma redução de 0,97 no score total por ano em razão do efeito placebo.⁸⁰ Nos estudos de fase III, para novas drogas para o sistema nervoso central, entre 2007 e 2010, 66% dos fármacos testados foram descartados por falta de eficácia, em 33% dos casos por não mostrarem superioridade em relação ao placebo.⁸¹ O mesmo efeito tem sido observado nas pesquisas com

depressão, dificultando a inserção de muitas medicações no mercado, levando os pesquisadores pensarem em novas formas de avaliar as medicações.^{79,82,83} O presente estudo, por ter tido uma amostra pequena, maior taxa de perdas (*drop-out*) no grupo controle (sham ECT), envolver cuidados intensivos e procedimento ativo (sham ECT sob anestesia geral), tudo em curto espaço de tempo, pode ter potencializado o efeito placebo na amostra estudada, explicando o resultado encontrado.

Não se pode ignorar que, embora não haja, conforme já exposto, ensaios clínicos randomizados como este de ECT para esquizofrenia refratária, há evidência, de que a ECT pode representar uma opção na esquizofrenia refratária. No presente estudo, o grupo ativo, assim como o sham, teve uma melhora significativa. Resta averiguar se esta será sustentada. A revisão da literatura mostra que a eletroconvulsoterapia é um tratamento eficaz e seguro na esquizofrenia.⁶⁴ Salientamos que o estudo em questão é um ensaio clínico duplo-cego randomizado com placebo, inédito na literatura, na qual ainda não detectamos publicações usando o placebo do ECT (Sham ECT) em pacientes parcialmente respondedores à clozapina para avaliar sua resposta. Por outro lado, há uma série de ensaios clínicos, séries e relatos de caso que apontam para ECT como ferramenta útil na esquizofrenia super-refratária.^{61,66,67,84-89} Como o estudo em questão trata-se de um piloto, talvez com sua expansão, reprodução com um número maior de pacientes (mais adequado à necessidade da avaliação estatística), uso de outros instrumentos que possam aferir não só a sintomatologia, um seguimento pós-tratamento mais prolongado, agregando também dados

sobre a qualidade de vida, tanto dos pacientes como de seus familiares possamos observar com mais clareza e certeza o real valor da eletroconvulsoterapia no tratamento da ESR e se ela poderá ser uma alternativa eficaz nestes casos.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Concluimos que a eletroconvulsoterapia pode ser um instrumento terapêutico eficaz e seguro no caso de pacientes com esquizofrenia refratária e, particularmente, aqueles com ESR, porém o presente estudo apresenta resultados preliminares, uma vez que não foi possível demonstrar a eficácia da ECT vs Sham-ECT pois o estudo ainda encontra-se em andamento e não alcançou o número de sujeitos necessários para ter um poder suficiente de detectar uma diferença significativa. Por outro lado, devemos também considerar outras possibilidades, tais como as medidas de desfecho utilizadas, as diferenças entre os grupos ativo e controle, entre outros aspectos.

7 ANEXOS

Anexo A: Aprovação da Comissão de Ética Médica para Análise de Projetos de Pesquisa (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. Sérgio Paulo Rigonatti

Pesquisador Executante: Débora Luciana Melzer Ribeiro

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Departamento: PSQUIATRIA

O Coordenador da 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 ad-referendum** em 16/10/2012, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• Carta datada de 11/09/12 – Alteração do Pesquisador Executante para Débora Luciana Melzer Ribeiro e Pesquisador Responsável para Prof. Dr. Sérgio Paulo Rigonatti

CAPPesq, 18 de Outubro de 2012

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA ..Estudo randomizado controlado com placebo, simples cego, para avaliar a eficácia da eletroconvulsoterapia como potencializador da clozapina na esquizofrenia super-refratária"

PESQUISADOR : Prof. Dr Sergio Paulo Rigonatti e Prof. Dr. Helio Elkis

CARGO/FUNÇÃO: Diretor técnico de serviço de saúde do IPQ-HCFMUSP e Prof. Associado da FMUSP, respectivamente

. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto e Departamento de Psiquiatria

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☒

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): "essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa verificar se a eletroconvulsoterapia é capaz de melhorar pacientes que usam clozapina (Leponex ®) e que ainda não conseguiram efeitos satisfatórios, mantendo ainda sintomas como delírios e alucinações.

2 – Os paciente que já tenham tomado clozapina (Leponex ®) em doses adequadas e que não tenham melhorado podem participar deste estudo. Todos passarão por avaliação clínica inicial (com exames) e responderão a questionário. A maior parte dos remédios, exceto clozapina, serão suspensos. Após liberação da clínica, com todos os exames em dia, serão encaminhados para ECT ou apenas anestesia. Portanto metade dos pacientes não receberá a ECT, para que possamos avaliar se o procedimento realmente leva a alguma melhora adicional. Nenhum destes tratamentos é experimental. A ECT e a clozapina são utilizados há anos, bem conhecidos e relativamente seguros.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

- Eletrocardiograma
- Radiografia de tórax, PA e perfil
- tomografia de crânio;
- Exames de sangue: hemograma completo, dosagem de sódio e potássio, glicemia, TSH, TP/TTPA, U/Cr, TGO/TGP/FA/γGT
- Avaliação odontológica
- Avaliação clínica (consulta pré-anestésica)
- Avaliações psiquiátricas
- Assinatura de termo de consentimento informado pelo paciente ou seu responsável.
- Eletroconvulsoterapia ou apenas sedação leve.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:

Os exames não apresentam riscos. Desconfortos como picada de agulha, esperar pelo exame, ficar um período deitado em maca (para Raio – X, tomografia e Eletrocardiograma). A clozapina apresenta riscos que já devem ser conhecidos pelo paciente, que já faz uso (agranulocitose em 1%).

Quanto à eletroconvulsoterapia, os riscos são os mesmos relacionados a qualquer cirurgia ambulatorial sob anestesia (por exemplo, lipoaspiração ou cirurgia de prótese de mamas). Os principais efeitos adversos que podem ocorrer no pós imediato são: perda de memória, leve e passageira confusão mental, dor de cabeça, náuseas, dores musculares e pico hipertensivo, todos passíveis de tratamento medicamentoso. Tardiamente, nenhum estudo neuropsicológico ou anátomo-patológico demonstra dano permanente.

5 – Benefícios para o participante : possibilidade de melhora dos sintomas da esquizofrenia (vozes, perseguição, agitação, isolamento)

6 – Não há evidências para indicar procedimentos alternativos.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são : Dr Sergio Paulo Rigonatti e Prof. Dr. Helio Elkis. que pode ser encontrado no Instituto de Psiquiatria, na R. Dr. Ovídio Pires de Campos, 785, 1º andar. Telefones 2661-6525 ou Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-

mail: cappelq@hc.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Estudo randomizado controlado com placebo, simples cego, para avaliar a eficácia da Eletroconvulsoterapia como potencializador da Clozapina na esquizofrenia super-refratária**".

Eu discuti com os Prof. Dr. Sergio Paulo Rigonatti e Prof. Dr. Helio Elkis sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Anexo C: PANSS.

Screening PANSS (1)

1 = AUSENTE 2=MÍNIMO 3=LEVE 4=MODERADO
5= MORERADAMENTE GRAVE 6= GRAVE 7 EXTREMO

1 ESCALA POSITIVA (P)

P1	DELÍRIOS	1	2	3	4	5	6	7
P2	DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL	1	2	3	4	5	6	7
P3	COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO	1	2	3	4	5	6	7
P4	EXCITAÇÃO	1	2	3	4	5	6	7
P5	GRANDIOSIDADE	1	2	3	4	5	6	7
P6	DESCONFIANÇA/PERSEGUIÇÃO	1	2	3	4	5	6	7
P7	HOSTILIDADE	1	2	3	4	5	6	7
SUB-TOTAL								

2 ESCALA NEGATIVA (N)

N1	EMBOTAMENTO AFETIVO	1	2	3	4	5	6	7
N2	RETRAIMENTO EMOCIONAL	1	2	3	4	5	6	7
N3	CONTATO POBRE	1	2	3	4	5	6	7
N4	RETRAIMENTO SOCIAL PASSIVO/APATICO	1	2	3	4	5	6	7
N5	DIFICULDADE NO PENSAMENTO ABSTRATO	1	2	3	4	5	6	7
N6	FALTA DE ESPONTANEIDADE NA FLUENCIA DA CONVERSA	1	2	3	4	5	6	7
N7	PENSAMENTO ESTEREOTIPADO	1	2	3	4	5	6	7
SUB-TOTAL								

3. ESCALA DE PSICOPATOLOGIA GERAL (G)

G1	PREOCUPAÇÃO SOM.ATICA	1	2	3	4	5	6	7
G2	ANSIEDADE	1	2	3	4	5	6	7
G3	SENTIMENTOS DE CULPA	1	2	3	4	5	6	7
G4	TENSÃO	1	2	3	4	5	6	7
G5	MANEIRISMO E POSTURA	1	2	3	4	5	6	7
G6	DEPRESSÃO	1	2	3	4	5	6	7
G7	RETARDO MOTOR	1	2	3	4	5	6	7
G8	FALTA DE COOPERAÇÃO	1	2	3	4	5	6	7
G9	CONTEÚDO INCOMUM DO PENSAMNETO.	1	2	3	4	5	6	7
G10	DESORIENTAÇÃO.	1	2	3	4	5	6	7
G11	ATENÇÃO POBRE	1	2	3	4	5	6	7
G12	FALTA DE JULGAMENTO E INSIGHT	1	2	3	4	5	6	7
G13	AMBIVALÊNCIA VOLITIVA	1	2	3	4	5	6	7
G14	POBREZA NO CONTROLE DOS IMPULSOS	1	2	3	4	5	6	7
G15	PREOCUPAÇÃO	1	2	3	4	5	6	7
G16	ESQUIVA SOCIAL ATIVA	1	2	3	4	5	6	7
SUBTOTAL								

ESCORE TOTAL DA PANSS (somados os três subtotaís)

Anexo D: CGI.**Screening****CGI**

Considerando sua experiência no manejo de pacientes esquizofrênicos, qual o nível de gravidade da doença neste paciente no momento?

	Tempo 0	Tempo após tratamento
1. Não está doente		
2. Muito leve		
3. Leve		
4. Moderado		
5. Acentuado		
6. Grave		
7. Extremamente grave		

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Evans K, McGrath J, Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107(5):323-30.
2. Hippocrates. *Nature of man. Regimen in health. Humours. Aphorisms. Regimen 1-3. Dreams. Heracleitus: on the Universe*. Boston: Loeb Classical Library; 1931. 592p.
3. Roccatagliata G. *Classical concepts of schizophrenia. In the concept of schizophrenia: historical perspectives*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1991. p. 1-27.
4. Whitwell S, Bramham J, Moriarty J. Simple schizophrenia or disorganisation syndrome? A case report and review of the literature. *Adv Psychiatr Treat*. 2005;11(6):398-403.
5. Bleuler E. [Dementia praecox or the group of schizophrenias]. *Vertex*. 2010;21(93):394-400.
6. Jaspers K. *General psychopathology*. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press; 1963. 922 p.
7. Schneider K. *Psicopatologia clínica*. tradução da 7a Edição Alemã ed. São Paulo: Editora Mestre Jou; 1968. 255 p.
8. Leff J, Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G. The international pilot study of schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med*. 1992;22(1):131-45.
9. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *BMJ*. 1980;280(6207):66-8.
10. Beckmann H, Bartsch AJ, Neumarker KJ, Pfuhlmann B, Verdaguer MF, Franzek E. Schizophrenias in the Wernicke-Kleist-Leonhard school. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):1024-5.
11. Bland RC, Orn H. Schizophrenia: diagnostic criteria and outcome. *Br J Psychiatry*. 1979;134(1):34-8.
12. Sadock BJKHISVA. *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry*. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

13. Heckers S, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur R, Malaspina D, et al. Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophr Res.* 2013;150(1):11-4.
14. Association AP, Force APADSMT. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 5th Edition, 2013.
15. Carpenter WT, Tandon R. Psychotic disorders in DSM-5: summary of changes. *Asian J Psychiatr.* 2013;6(3):266-8.
16. Malaspina D. Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophr Bull.* 2001;27(3):379-93.
17. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine.* 2005;2(5):e141.
18. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J Aust.* 2009;190(4 Suppl):S7-9.
19. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2012;7(3):e31660.
20. Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. *Rev Saude Publ.* 2006;40:304-9.
21. Ortiz BB, Araujo Filho GMd, Araripe Neto AGdA, Medeiros D, Bressan RA. Is disorganized schizophrenia a predictor of treatment resistance? Evidence from an observational study. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35:432-4.
22. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990;16(4):551-61.
23. Elkis H, Meltzer HY. *Therapy-resistant schizophrenia*. 1st ed. Ebert D, Ebmeier KP, Gattaz WF, Kaschka WP, editors. Basel: Karger; 2010.
24. Henna J, Oliveira JR, Mello MF, Alves TM, Eizenman IB, Elkis H. Predictors of response and outcome in treatment-resistant versus non-treatment-resistant schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1999;36(1-3):281-2.
25. 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.

26. Meltzer HY. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990;16(4):563-5.
27. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):518-26.
28. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res.* 2002;56(1-2):1-10.
29. 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(9):789-96.
30. Miller A, 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.* 2004;65(4):500-8.
31. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(11):1751-62.
32. Project IPA. *International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) - Schizophrenia 2006.* Available from: <http://www.ipap.org/>.
33. Hippius H. The history of clozapine. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;99 Suppl:S3-5.
34. Naber D, Hippius H. The European experience with use of clozapine. *Hosp Comm Psychiatry.* 1990;41(8):886-90.
35. Malhotra AK. Pharmacogenomics and schizophrenia: clinical implications. *Pharmacogenomics J.* 2001;1(2):109-14.
36. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1994;55 Suppl B:133-6.
37. Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruvilla A, Jacob M, Jacob KS. Clinical predictors of serum clozapine levels in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28(1):50-6.
38. Reynolds GP. The pharmacogenetics of symptom response to antipsychotic drugs. *Psychiatry Invest.* 2012;9(1):1-7.
39. Vojvoda D, Grimmell K, Sernyak M, Mazure CM. Monozygotic twins concordant for response to clozapine. *Lancet.* 1996;347(8993):61.

40. Mancama D, Arranz MJ, Kerwin RW. Genetic predictors of therapeutic response to clozapine: current status of research. *CNS Drugs*. 2002;16(5):317-24.
41. 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.
42. Munro J, Matthiasson P, Osborne S, Travis M, Purcell S, Cobb AM, et al. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(4):292-8.
43. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41(1):24-8.
44. Muscatello MR, Pandolfo G, Mico U, Lamberti Castronuovo E, Abenavoli E, Scimeca G, et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(1):129-33.
45. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD003834.
46. Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(6):411-22.
47. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009;109(1-3):10-4.
48. Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):Cd001258.
49. Sommer IE, Slotema CW, Daskalakis ZJ, Derks EM, Blom JD, van der Gaag M. The treatment of hallucinations in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):704-14.
50. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):233-55.
51. Meltzer HY, Thompson PA, Lee MA, Ranjan R. Neuropsychologic deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(3 Suppl):27s-33s.

52. Marder SR, Fenton W. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;72(1):5-9.
53. Pontes LMM, Elkis H. *Treinamento de atenção e memória na esquizofrenia - Um manual prático.* Porto Alegre: ARTMED; 2013.
54. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy.* 4th Edition ed. New York: Oxford University Press; 2002.
55. Bolwig TG. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Can J Psychiatry.* 2011;56(1):13-8.
56. Rigonatti SP, Rosa MA, Rosa MO. *Eletroconvulsoterapia.* São Paulo: 2004. 160 p.
57. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med.* 1993;328(12):839-46.
58. Perizzolo J, Berlim MT, Szobot CM, Lima AFvBdS, Schestatsky S, Fleck MPdA. Aspectos da prática da eletroconvulsoterapia: uma revisão sistemática. *Rev Psiquiatr Rio Gr Sul.* 2003;25:327-34.
59. Crowley K, Pickle J, Dale R, Fattal O. A critical examination of bifrontal electroconvulsive therapy: clinical efficacy, cognitive side effects, and directions for future research. *J ECT.* 2008;24(4):268-71.
60. Phutane VH, Thirthalli J, Muralidharan K, Naveen Kumar C, Keshav Kumar J, Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study showing symptomatic and cognitive superiority of bifrontal over bitemporal electrode placement during electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Brain Stimul.* 2013;6(2):210-7.
61. Kristensen D, Jorgensen BJ. Treatment of schizophrenia with electroconvulsive therapy. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2011;8:53-6.
62. Chanpattana W, Chakrabhand ML. Combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-refractory schizophrenia: prediction of outcome. *Psychiatry Res.* 2001;105(1-2):107-15.
63. Phutane VH, Thirthalli J, Kesavan M, Kumar NC, Gangadhar BN. Why do we prescribe ECT to schizophrenia patients? *Indian J Psychiatry.* 2011;53(2):149-51.

64. Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G, Forte A, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res.* 2013;146(1-3):1-9.
65. Kristensen D, Jørgensen MB. Treatment of schizophrenia with electroconvulsive therapy. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2011;8(1-2):53-6.
66. Keuneman R, Weerasundera R, Castle D. The role of ECT in schizophrenia. *Austr Psychiatric.* 2002;10(4):385-8.
67. Abraham KR, Kulhara P. The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of schizophrenia. A comparative study. *Br J Psychiatry.* 1987;151:152-5.
68. Hustig H, Onilov R. ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2009;24(8):521-5.
69. Hirose S, Ashby CR, Jr., Mills MJ. Effectiveness of ECT combined with risperidone against aggression in schizophrenia. *J ECT.* 2001;17(1):22-6.
70. Motulsky H. *Intuitive biostatistics.* Oxford: Oxford University Press; 1995.
71. World Medical A. World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.
72. 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.
73. Englisch S, Zink M. Treatment-resistant schizophrenia: evidence-based strategies. *Mens Sana Monogr.* 2012;10(1):20-32.
74. Van Sant SP, Buckley PF. Pharmacotherapy for treatment-refractory schizophrenia. *Exp Opin Pharmacother.* 2011;12(3):411-34.
75. Elkis H, Meltzer HY. Esquizofrenia refratária. *Rev Bras Psiquiatria.* 2007;29:S41-S7.
76. 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.
77. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1994;53(1):31-40.
78. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med.* 2002;136(6):471-6.

79. 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.
80. 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(07):1003-14.
81. Pilla Reddy V, Kozielska M, de Greef R, Vermeulen A, Proost JH. Modelling and simulation of placebo effect: application to drug development in schizophrenia. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2013;40(3):377-88.
82. 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.
83. 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.
84. Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*. 2007;10(23):4287-90.
85. Biedermann F, Pfaffenberger N, Baumgartner S, Kemmler G, Fleischhacker WW, Hofer A. Combined clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia: clinical and cognitive outcomes. *J ECT*. 2011;27(4):e61-e2.
86. Gazdag G, Kocsis-Ficzere N, Tolna J. The augmentation of clozapine treatment with electroconvulsive therapy. *Ideggyogy Sz*. 2006;59(7-8):261-7.
87. 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.
88. Kales HC, Dequardo JR, Tandon R. Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1999;23(3):547-56.

89. Koen L, Van den Berg CE, Niehaus DJH. Combining ECT and clozapine in the treatment of clozapine-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder - a pilot study. *South Afr J Psychiatry*. 2008; 14(4):131-5.