ROSANA RAMOS DE FREITAS

**Avaliação das dimensões psicopatológicas da
esquizofrenia resistente e não resistente ao tratamento:
estudo transversal multicêntrico internacional**

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Helio Elkis

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Freitas, Rosana Ramos de

Avaliação das dimensões psicopatológicas da
esquizofrenia resistente e não resistente ao
tratamento : estudo transversal multicêntrico
internacional / Rosana Ramos de Freitas. -- São
Paulo, 2018.

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

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Helio Elkis.

Descritores: 1.Psiquiatria 2.Esquizofrenia
3.Clozapina 4.Resistência a medicamentos 5.Análise
fatorial 6.Psicometria

USP/FM/DBD-284/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

Dedicatória

Às forças criadoras e criativas que me geraram e influenciaram: Deus e meus pais: José de Freitas Coelho (in memoriam) e Iracy Ramos de Freitas.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Helio Elkis que com seu vasto conhecimento, disponibilidade e presença, permitiu que este trabalho ocorresse.

À Roche@ farmacêutica representada pela Dra. Anna-Lena Nordstroem que gentilmente cedeu os dados oriundos do estudo PATTERN.

Aos pesquisadores do estudo PATTERN que incluiu também a equipe de profissionais do Projesq – Ipq FMUSP pela dedicação no cuidado com os pacientes e seus familiares e na coleta de dados.

À Josefina Nacaratto, por sua dedicação ao Projesq, acolhendo os pacientes e familiares com carinho e profissionalismo.

À Elisa e Isabel da secretaria de Pós-Graduação em Psiquiatria do Ipq, pela dedicação, eficiência, prontidão para esclarecer dúvidas e solucionar problemas.

Ao meu querido pai (in memoriam) que, ao me presentear e sempre ler comigo o livro “Os porquês”, instigou minha curiosidade e apreço pelo conhecimento desde a infância.

À minha querida mãe que está sempre sempre presente, apoiando com muito amor e orações todas as etapas de minha vida.

À Carolina de Melo Barreto por sempre exergar em mim a pessoa que almejo ser.

Ao José Ramon Rodriguez Arras Lopez por toda sua generosidade e incentivo.

Ao Dr. Lewis Opler (in memoriam), grande cientista e ser humano que além de me proporcionar uma inesquecível experiência de aprendizado, me apresentou a PANSS, escala utilizada no presente trabalho, me acolheu em seu país e em sua família de forma generosa e carinhosa.

A todos amigos e familiares que fazem parte de minha vida e entenderam minha distância e ausência, incentivando novas conquistas.

E por último, mas de maior importância, a todos os pacientes portadores de esquizofrenia e seus familiares que nos ensinam mais do que qualquer teoria.

O presente trabalho foi realizado com auxílio financeiro de bolsa CAPES PROEX número 1653863.

NORMALIZAÇÃO ADOPTADA

Esta dissertação 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 apresentação 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 ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Histórico.....	2
1.2	Subtipos da esquizofrenia: Kraepelin e Bleuler	3
1.3	Dimensões psicopatológicas.....	5
1.4	Escalas de avaliação das dimensões psicopatológicas	7
1.5	Tipos de Análises Fatoriais e suas funções.....	10
1.6	Análises fatoriais da PANSS	11
1.7	Esquizofrenia resistente ao tratamento: um subtipo de esquizofrenia?	12
1.7.1	Conceito de Esquizofrenia Resistente a Tratamento (ERT)	13
1.7.2	Definições operacionais da ERT	13
1.7.3	Definições de ERT por aproximação (“by proxy”)	14
1.7.4	Evidências da utilidade de classificar ERT como subtipo	15
1.8	Dimensões psicopatológicas da ERT obtidas por Análise Fatorial	19
2.	OBJETIVOS	21
2.1	Objetivo geral.....	22
2.2	Objetivos secundários.....	22
3	HIPÓTESES.....	23
4	MATERIAL E MÉTODO	25
4.1	Desenho do estudo e tamanho da amostra.....	26
4.2	Critérios de elegibilidade do Pattern	28
4.2.1	Critérios de inclusão do Pattern	28
4.2.2	Critérios de exclusão banco Pattern	29
4.3	Definição de ERT e ENRT	29
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31

6	RESULTADOS.....	35
6.1	Análise Fatorial Exploratória.....	36
6.2	Análise Fatorial Confirmatória.....	37
7	DISCUSSÃO	47
8	CONCLUSÕES	53
9	REFERÊNCIAS.....	55

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

10 CV	- Ten cross - validation
AF	- Análise Fatorial
AFC	- Análise Fatorial Confirmatória
AFE	- Análise Fatorial Exploratória
APG	- Antipsicótico de Primeira Geração
ASG	- Antipsicótico de Segunda Geração
BPRS	- Brief Psychiatric Rating Scale
BPRS-A	- Brief Psychiatric Rating Scale Anchored
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CATIE	- Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness
CFI	- Comparative Fit Index
CGI	- Clinical Global Impression
CGI-SCH	- Clinical Global Impression for Schizophrenia
CID-10	- Classificação Internacional de Doenças 10 a. edição
DSM	- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-5	- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 th Edition
DSM-IV-TR	- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 th Edition revised
ERT	- Esquizofrenia Resistente ao Tratamento
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
H0	- Hipótese zero
H1	- Hipótese um
IPAP	- International Psychopharmacology Algorithm Project

IPq	- Instituto de Psiquiatria
NIMH	- National Institute of Mental Health
PANSS	- Positive and Negative Syndrome Scale
PCA	- Principal Component Analysis
PET	- Positron emission tomography
PROJESQ	- Programa de Esquizofrenia
PSP	- Personal and Social Performance Scale
PSP	- Present State Examination
RMSEA	- Root Mean Square Error of Approximation
SANS	- Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	- Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SPSS	- Statistical Package for the Social Sciences
TLI/NNFI	- Tucker Lewis index / (Non) Normed Fit Index
TRRIP	- Treatment Response and Resistance in Psychosis
VDGAAG	- Van de Gaag model
χ^2	- Qui-quadrado

FIGURAS

- Figura 1 -** Análise Fatorial Confirmatória em pacientes com Esquizofrenia Não Resistente ao tratamento (n=1.020) 45
- Figura 2 -** Análise Fatorial Confirmatória em pacientes com Esquizofrenia Resistente ao tratamento (n=409). 46

TABELAS

Tabela 1 -	Descrição da amostra	39
Tabela 2 -	Antipsicótico em uso (%).....	40
Tabela 3 -	Uso de clozapina no último ano entre os 8 países participantes (%)	40
Tabela 4 -	Modelos testados no presente trabalho	41
Tabela 5 -	Análise Fatorial Exploratória em pacientes com Esquizofrenia Não Resistente ao tratamento (n=1.020)	42
Tabela 6 -	Análise Fatorial Exploratória em pacientes com Esquizofrenia Resistente ao tratamento (n=409).....	43
Tabela 7 -	Teste de adequação dos modelos testados.....	44

Resumo

Freitas RR. *Avaliação das dimensões psicopatológicas da esquizofrenia resistente e não resistente ao tratamento: estudo transversal multicêntrico internacional* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

A Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) é a escala mais amplamente utilizada para a avaliação da gravidade dos sintomas de esquizofrenia. As revisões das análises fatoriais (AFs) da PANSS sugerem que a melhor solução é o modelo de cinco – fatores (em geral os fatores Positivo, Negativo, Desorganização/Cognitivo, Excitação/Hostilidade, Ansiedade/ Depressão). Estudos atuais consideram que seria útil caracterizar a esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT) como um subtipo de esquizofrenia, porém não há estudos que comparam adequadamente as dimensões psicopatológicas da PANSS entre pacientes resistentes e não resistentes ao tratamento (ENRT). Há apenas um estudo de análise fatorial exploratória (AFE) da PANSS nesta população. Não há estudos de análise fatorial confirmatória (AFC) em pacientes portadores de esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT), a despeito da superioridade deste método quando comparado a AFE. O objetivo do presente estudo foi investigar por meio de análises fatoriais exploratória e confirmatória se a estrutura fatorial da PANSS difere em pacientes com ERT em comparação com ENRT. Foram utilizados dados da PANSS de entrada de 1429 pacientes que participaram do estudo PATTERN (Um Estudo Prospectivo de Não Intervenção em Pacientes com Sintomas Persistentes de Esquizofrenia). Para a definição de ERT, utilizamos um critério pragmático baseado no uso atual de clozapina. A AFE se baseou na extração de componentes principais utilizando a rotação Varimax. O número de fatores foi escolhido de acordo com o critério de Kaiser-Meyer-Olkin ("autovalor" igual ou superior a 1). Para a interpretação de cada um dos fatores gerados utilizamos como válida a carga fatorial maior ou igual a 0,5. Para realização da AFC foram utilizados os seguintes índices: NNFI (non-normed fit index), CFI (comparative fit index), RMEA (root-mean square error of approximation). As análises foram realizadas usando SPSS 23.0 e o programa R versão 3.2.2. Observou-se que pacientes portadores de ERT apresentam características sociodemográficas e clínicas diferentes de pacientes portadores de ENRT, condizente com dados da literatura. A análise fatorial exploratória encontrou um modelo de cinco fatores composto respectivamente pelas seguintes dimensões: Negativa, Positiva, Afetiva, Cognitiva e Excitação nos dois grupos. A Análise Fatorial Confirmatória indicou que o modelo VDGAAG forneceu o melhor ajuste aos dados de ambos os grupos. Apesar da limitação referente à definição de resistência ao tratamento pelo uso de clozapina, nossos resultados mostraram que não há diferença na estrutura fatorial da PANSS em paciente portadores de ERT e ENRT obtida através de AFE e AFC. Os resultados foram condizentes com o único estudo que

avaliou a estrutura fatorial da PANSS em pacientes portadores de esquizofrenia resistente ao tratamento.

Descritores: psiquiatria; esquizofrenia; clozapina; resistência a medicamentos; análise fatorial; psicometria

Abstract

Freitas RR. *Evaluation of the psychopathological dimensions of resistant and non-treatment resistant schizophrenia: an international multicentre cross-sectional study* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) is the most widely used scale for assessing the severity of schizophrenia symptoms. The reviews of PANSS factor analyses (FAs) suggest that the best solution is the five-factor model (usually Positive, Negative, Disorganization/Cognitive, Excitement/ Hostility, Anxiety/Depression). Current studies consider that it is useful to characterize treatment resistant schizophrenia (TRS) as a subtype of schizophrenia, but there are no studies that adequately compared the psychopathological dimensions of PANSS among resistant (TRS) and non-treatment resistant patients (NTRS). There is only one exploratory factor analysis (EFA) study of the PANSS in this population. There are no confirmatory factor (CFA) studies in patients with treatment resistant schizophrenia (TRS), despite the superiority of this method when compared to EFA. The present study aimed to investigate by use of EFA and CFA if the factorial structure of PANSS differs between patients with TRS and NTRS. We used baseline PANSS data from 1429 patients who participated in the PATTERN study (A Non Intervention Prospective Study of Patients With Persistent Symptoms of Schizophrenia). For the definition of TRS we used a pragmatic criterion based on the current use of clozapine. The EFA was based on the principal component analysis using the Varimax rotation. The number of factors was chosen according to the Kaiser-Meyer-Okin criterion ("eigenvalue" equal to or greater than 1). For the interpretation of each of the generated factors, we used as valid the factorial load greater or equal to 0.5. The following indexes were used to perform the confirmatory factorial analysis: NNFI (non-normed fit index), CFI (comparative fit index), RMEA (root-mean square error of approximation). The analyzes were performed using SPSS 23.0 and R program version 3.2.2. TRS and NTRS patients presented different sociodemographic and clinical characteristics, consistent with data from the literature. The exploratory factorial analysis found a five factor model composed respectively of the following dimensions: Negative, Positive, Affective, Cognitive and Excitation in both groups. The Confirmatory Factor Analysis indicated that the VDGAAG model provided the best fit to the data of both groups. Despite the limitation regarding the definition of resistance to treatment by the use of clozapine, our results showed that there is no difference in the factorial structure of PANSS in patients with ERT and ENRT obtained through AFE and AFC. The results were consistent with the only study that evaluated the factorial structure of PANSS in patients with treatment-resistant schizophrenia.

Descriptors: psychiatry; schizophrenia; clozapine; drug resistance; factor analysis; psychometry

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A esquizofrenia é uma doença caracterizada pela heterogeneidade e pela sua multidimensionalidade sintomática. Kraepelin não distinguia qualquer tipo de sintoma como característico ou patognomônico da doença incluindo sintomas como delírios, alucinações, e embotamento afetivo – volitivo e todos os outros sintomas que observamos hoje na esquizofrenia, descritos com absoluta precisão no mesmo quadro, sem hierarquizá-los ^(1, 2).

Foi Eugen Bleuler (1857-1939) que, no seu livro “Demência Precoce ou Grupo das Esquizofrenias”, propôs a distinção entre sintomas fundamentais (distúrbios das associações do pensamento, autismo, ambivalência, embotamento afetivo, distúrbios da atenção e avolição) e sintomas acessórios (delírios, alucinações, distúrbios do humor ou catatonia). Os primeiros eram considerados necessários para o diagnóstico e envolviam uma redução das funções normais do psiquismo. O segundo tipo de sintomas, os acessórios, representavam uma exacerbação de certas funções psíquicas (alucinações, delírios e catatonia) e não seriam característicos da doença ^(1, 3-6).

Subsequentemente, Schneider também hierarquizou os sintomas da esquizofrenia classificando-os como de “primeira ordem” para o diagnóstico (sonorização do pensamento; escutar vozes sob a forma de argumento e

contra-argumento; escutar vozes que comentam e acompanham as próprias atividades; ter vivências de influência corporal; ter roubo do pensamento e outras formas de influência do pensamento; sentir tudo como sendo feito ou influenciado pelos outros no campo dos sentimentos, pulsões e vontade; e ter percepção delirante) e de “segunda ordem” (outros distúrbios sensoperceptivos, intuição delirante, perplexidade, disposições de ânimo depressivos ou maníacos, vivência de empobrecimento afetivo) ^(1, 5-7).

1.2 Subtipos da esquizofrenia: Kraepelin e Bleuler

Já nas últimas descrições de Kraepelin é possível observar uma caracterização da esquizofrenia em duas principais grandes síndromes, ao considerar:

“O enfraquecimento das atividades emocionais que formam as molas propulsoras da volição” e “A perda da unidade interna das atividades do intelecto, emoção e volição” ^(1, 2).

Desta forma, a primeira alteração psíquica que poderia ser considerada uma “síndrome amotivacional” foi identificada por muitos autores como a primeira descrição de um conjunto de sintomas posteriormente denominados “sintomas negativos” ^(1, 2).

Já a segunda alteração: “apresenta-se no distúrbio das associações descrito por Bleuler, na incoerência do pensamento, nas mudanças intensas do humor e na inconstância do pragmatismo”, conforme a própria descrição de Kraepelin e poderia ser considerada uma segunda síndrome ⁽¹⁾.

Bleuler também propôs uma dicotomia ao considerar que a esquizofrenia seja constituída por sintomas fundamentais (distúrbios das associações do pensamento, autismo, ambivalência, embotamento afetivo, distúrbios da atenção e avolição) e acessórios (delírios, alucinações, distúrbios do humor ou catatonia), como o descrito acima ⁽³⁾.

Essas subdivisões são a base embrionária para a conceitualização de dimensões psicopatológicas da esquizofrenia que serão descritas adiante.

A questão de que se trata de “esquizofrenia” ou “esquizofrenias”, como proposto por Bleuler (“o grupo das esquizofrenias”) sempre influenciou as classificações dos transtornos mentais. Os subtipos de esquizofrenia estão presentes na classificação americana (DSM) desde sua terceira edição ⁽⁸⁾ até a DSM-IV-TR ⁽⁹⁾ e na CID-10 ⁽¹⁰⁾.

Com o propósito de descrever a heterogeneidade da esquizofrenia com maior validade e utilidade clínica, o DSM-5 deixou de caracterizar a esquizofrenia em termos de subtipos clínicos distintos (desorganizada ou hebefrênica, catatônica, paranóide e indiferenciada) e passou a utilizar as dimensões psicopatológicas para sua descrição ⁽¹¹⁾.

Embora estes subtipos tenham sido reconhecidos como tendo pouca confiabilidade, baixa estabilidade ao longo do tempo e valor prognóstico insignificante, eles foram mantidos durante o processo do DSM-IV-TR "devido sua substancial tradição clínica" ⁽¹²⁾.

Estudos posteriores confirmaram e reforçaram a baixa estabilidade diagnóstica, a não exibição de padrões distintivos de curso longitudinal ou de resposta ao tratamento e a falta de herdabilidade do diagnóstico em

subtipos. Reconheceu-se que, muitas vezes, os pacientes apresentavam mais de um subtipo e, exceto para os subtipos “paranóide” e “indiferenciado”, os outros subtipos eram raramente diagnosticados. Como resultado, estes subtipos de esquizofrenia foram eliminados da DSM-5 ⁽¹²⁾.

1.3 Dimensões psicopatológicas

A primeira abordagem dimensional proposta foi a distinção entre sintomas positivos e negativos.

A origem do conceito de sintomas “positivos” e “negativos” remonta ao Estudo Piloto Internacional da Esquizofrenia (*International Pilot Study of Schizophrenia*) em 1974, um trabalho transcultural, realizado em nove países com o objetivo de verificar invariantes da esquizofrenia e que concluiu que ela é um transtorno psiquiátrico universal com alguns sintomas comuns independentes da cultura.

Após a realização deste estudo, Strauss, Carpenter e Bartko, inspirados em parte nas idéias de Hughlings Jackson ⁽¹³⁾, propuseram uma melhor definição do transtorno e, utilizando a técnica de análise fatorial (AF) recém desenvolvida, subdividiram os sintomas da doença em três grandes grupos: positivos ou psicóticos (por exemplo, delírios e alucinações) e negativos ou deficitários (por exemplo, embotamento afetivo, avolição) e distúrbio das relações ⁽¹⁴⁾.

Posteriormente, Crow não se limitou a classificar os sintomas, como também, articulou uma hipótese que englobou a relação entre os sintomas

positivos e negativos ao funcionamento pré-mórbido, resposta ao tratamento e mecanismos neuronais subjacentes. Este autor postulou a existência de duas síndromes (Tipos I e II) com processos psicopatológicos diferentes ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. O subtipo positivo (Tipo I) era representada por um quadro agudo, reversível, com boa resposta ao tratamento neuroléptico, provavelmente associado a um aumento de receptores dopaminérgicos e ausência de alterações cerebrais estruturais. O subtipo negativo (Tipo II) estaria associado a uma má resposta ao tratamento neuroléptico, cronicidade, provável redução de receptores dopaminérgicos e alterações cerebrais estruturais ⁽¹⁷⁾.

Sua contemporânea, Andreasen (1982), desenvolveu um instrumento específico para avaliar confiavelmente os sintomas negativos (*The Scale for the Assessment of Negative Symptoms* ou Escala para Avaliação dos Sintomas Negativos – SANS). Nessa escala, além de “afeto embotado” e “pobreza de linguagem”, foram incluídos os seguintes sintomas: abulia, apatia, anedonia, insociabilidade e prejuízo da atenção ⁽¹⁸⁾.

Ainda no mesmo ano, Andreasen e Olsen propuseram dividir a esquizofrenia em três subtipos: negativo, misto e positivo. Devido ao grande número de pacientes que eram classificados no subgrupo “misto”, os autores sugeriram a necessidade de refinar a avaliação fenomenológica para fortalecer a associação entre o quadro clínico e os mecanismos neurológicos subjacentes. Ao contrário de Crow, que propunha uma dicotomia de sintomas, os autores consideravam os sintomas negativos e positivos como existindo em um *continnum* dentro de um modelo bipolar ⁽¹⁹⁾.

Carpenter, por sua vez, reforçou a hipótese final de Andreasen sobre a coexistência de sintomas positivos e negativos em um mesmo paciente. Ele denominou alguns sintomas negativos de *sintomas deficitários*. Dentro deste modelo, estes sintomas seriam independentes e deveriam estar presentes durante e entre episódios de exacerbação dos sintomas positivos, não teriam relação com a medicação do paciente e não responderiam ao tratamento antipsicótico ^(20, 21).

Posteriormente, Pogue-Geile e Harrow, baseados nos resultados das primeiras análises fatoriais realizadas da SANS e SAPS, retomam a posição de Strauss e consideram os sintomas positivos e negativos independentes entre si, diferentemente do que antes propuseram Andreasen e Olsen ⁽²²⁾.

1.4 Escalas de avaliação das dimensões psicopatológicas

Dentre as escalas de avaliação das dimensões psicopatológicas da esquizofrenia, as duas mais conhecidas são a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS) e a Escala de Síndromes Positiva e Negativa (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS).

A BPRS foi criada em 1962 por Overall e Gorham como uma escala única para avaliação da gravidade das psicoses. Ela é a mais antiga e uma das escalas de avaliação psiquiátrica mais amplamente utilizadas. Originalmente continha 16 sintomas, porém mais tarde os itens "excitação" e "desorientação" foram adicionados e, desde então, esta escala com 18 itens

foi extensivamente utilizada para a avaliação da psicopatologia da esquizofrenia ⁽²³⁾.

A Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) foi a primeira escala de mensuração de gravidade de sintomas da esquizofrenia a ser objeto de estudos utilizando a técnica de análise fatorial. Uma metanálise de 26 análises fatoriais contendo dados de 17 mil pacientes identificou que seus 18 itens podem ser reduzidos em 5 dimensões: Afetiva, Positiva, Negativa, Resistência e Ativação ⁽²⁴⁾. Alves et al. publicaram um estudo que realizou uma análise fatorial exploratória em 96 pacientes portadores de esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT) e observaram uma distribuição de sintomas em 4 fatores/dimensões: fator Negativo/Desorganização, Excitação, Positivo e Depressivo, respectivamente ⁽²⁵⁾.

No final da década de 80, com o objetivo de suprir a falta de um instrumento com melhor padronização psicométrica para estudar a fenomenologia da esquizofrenia, Kay e Opler desenvolveram a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) ⁽²⁶⁾ tendo como base as dimensões psicopatológicas da esquizofrenia. A escala foi formada pela união dos 18 itens da BPRS – Brief Psychiatry Rating Scale ⁽²³⁾ e dos 12 itens adicionais de uma outra escala denominada PSP - Psychopathology Rating Scale. A PANSS manteve sua versão original desde a sua primeira publicação em 1987 e, nos anos subsequentes, foram publicados critérios operacionais estritos para definir os 30 sintomas e os escores de cada um dos sete níveis de gravidade da psicopatologia (de 1 a 7) ⁽²⁶⁾. Os sintomas selecionados estão distribuídos em 3 subescalas ⁽²⁷⁾:

Sintomas Positivos: 1- Delírios, 2- Desorganização conceitual, 3- Comportamento alucinatório, 4- Excitação, 5- Grandiosidade, 6- Desconfiança, 7- Hostilidade.

Sintomas Negativos: 1- Afeto embotado, 2- Retraimento emocional, 3- Contato pobre, 4- Retraimento social passivo/apático, 5- Dificuldade no pensamento abstrato, 6- Falta de espontaneidade e fluência, 7- Pensamento estereotipado.

Psicopatologia Geral: 1- Preocupação somática, 2- Ansiedade, 3- Sentimento de culpa, 4- Tensão, 5- Maneirismo e postura, 6- Depressão, 7- Retardo motor, 8- Falta de cooperação, 9- Conteúdo incomum do pensamento, 10- Desorientação, 11- Atenção pobre, 12- Perda do julgamento e Insight, 13- Distúrbio de volição, 14- Mau controle de impulsos, 15- Preocupação e 16- Esquiva social ativa.

Cada um destes itens apresenta a seguinte estrutura ⁽²⁷⁾:

- 1- **Definição:** descrição psicopatológica do sintoma
- 2- **Base para avaliação:** modo pelo qual o sintoma é avaliado: a- durante a entrevista somente, b- somente por meio de informações dos familiares e c- por ambas as fontes.
- 3- **Avaliação da Gravidade:** cada nível (1-7) apresenta uma definição ou “âncora” que avalia a gravidade do sintoma em termos de: frequência, intensidade e impacto sobre o comportamento do paciente.

1.5 Tipos de Análises Fatoriais e suas funções

A análise fatorial, técnica anteriormente mencionada, consiste em um método que visa reduzir o número de variáveis observadas em uma base de dados, identificando o padrão de correlações ou de covariância entre elas e gerando um número menor de novas variáveis latentes, ou seja, não observadas e calculadas a partir dos dados brutos ⁽²⁸⁾. A redução a um número menor de variáveis, também chamados muitas vezes de “fatores”, “dimensões” ou “componentes”, maximiza o poder de explicação do conjunto de todas as variáveis e possibilitam identificar subgrupos ⁽²⁸⁾. Há dois tipos de análise fatorial: exploratória e confirmatória. Quando o procedimento visa identificar estruturas subjacentes ou fatores (variáveis latentes) através da análise de variáveis observadas, o método denomina-se Análise Fatorial Exploratória (AFE) ⁽²⁸⁾. Quando as variáveis latentes são postuladas à priori num modelo e comparadas com os dados originais para verificar sua adequação (“fit”) aos mesmo, por meio de testes estatísticos específicos, o tal método é denominado Análise Fatorial Confirmatória (AFC) ⁽²⁸⁾. O modelo de uma análise fatorial lembra o de uma regressão múltipla, porém os fatores não são independentes como na regressão múltipla, mas se correlacionam ^(28, 29). A obtenção dos fatores numa Análise Fatorial depende do número de sujeitos da amostra, sendo considerado um número mínimo 5 vezes o número de variáveis da escala psicométrica em estudo e idealmente 20 vezes o número de variáveis ⁽¹³⁾.

1.6 Análises fatoriais da PANSS

A primeira análise fatorial exploratória da PANSS conduzida por seus próprios autores (AFE) não obteve a estrutura de 3 fatores originais e, sim, quatro fatores com cinco ou mais itens cada. Este foi nomeado modelo *Piramidal* e composto pelas seguintes dimensões: Negativa, Positiva, Excitação e Depressiva ⁽³⁰⁾.

A partir de então, os sintomas da PANSS foram objeto de diversas análises fatoriais exploratórias, tendo como resultado de três até sete dimensões fatoriais. Entretanto, a maior parte dos estudos propôs modelos da PANSS com cinco fatores (five-factor model), acrescentando o componente Cognitivo (ou de Desorganização) às outras quatro dimensões do modelo *Piramidal*. Os autores da PANSS propuseram um modelo de cinco fatores (Negativa, Positiva, Ativação, Humor Disfórico e Preocupação Autística) que englobou 25 itens da PANSS e que ficou conhecido como modelo *Pentagonal*. Este modelo não incluiu os seguintes itens: Desorganização Conceitual, Desconfiança, Desorientação, Falta de Juízo e Crítica e Evitação Social Ativa, permanecendo com os outros 25 itens ⁽³¹⁾.

Em 2006, Van der Gaag et al. publicaram uma metanálise de diversas AFs onde comparavam 25 modelos diferentes de cinco fatores, usando a técnica de Análise Fatorial Confirmatória (AFC). Neste estudo, o modelo que mais se adequou aos dados foi o modelo *Pentagonal* publicado pelos próprios autores da PANSS ⁽³²⁾. Porém, os índices da análise confirmatória ainda não eram adequados e os autores propuseram um novo método que

ficou conhecido como ten-fold cross validation (10 CV) que será denominado no presente texto como modelo VDGAAG, utilizando o nome do autor ⁽³³⁾.

Recentemente, um estudo transnacional incluindo dados americanos (oriundos do estudo CATIE), dados brasileiros provenientes do Programa de Esquizofrenia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP (Projesq) e dados de pacientes de duas cidades da China, comparou a estrutura original da PANSS com o modelo usado pelo NIMH (National Institute of Mental Health) e o modelo de VDGAAG e encontrou que este último modelo usando 20 dos 30 itens PANSS agrupados em cinco fatores: Positivo, Negativo, Desorganização, Excitação e Depressão, mostrou a melhor representação entre todas as quatro amostras de diferentes países e culturas potencialmente contrastantes ⁽³⁴⁾.

1.7 Esquizofrenia resistente ao tratamento: um subtipo de esquizofrenia?

Como referido anteriormente, os subtipos de esquizofrenia não têm valor preditivo e estudos mostraram a falta de confiabilidade, validade e implicações para o prognóstico e tratamento dessa subdivisão do transtorno ⁽¹²⁾. A tendência moderna desde então é a de utilizar as dimensões da psicopatologia para definir melhor e de forma mais abrangente os quadros psicopatológicos dos pacientes ⁽¹¹⁾.

No entanto, há na literatura atual uma tendência a definir subtipos que possam ser diferenciados de acordo com sua resposta ao tratamento e que

possam ser caracterizados como fenótipos distintos, proporcionando a pesquisa da fisiopatologia e de possíveis marcadores biológicos associados (35-39).

1.7.1 Conceito de Esquizofrenia Resistente a Tratamento (ERT)

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e a maioria dos pacientes manifesta alguma disfunção social ou ocupacional em comparação com o que poderia ser esperado deles a partir de seu nível de funcionamento pré-mórbido ou familiar. Sendo assim, é importante diferenciar “cronicidade” de “resistência ao tratamento”, sendo que o último conceito se relaciona à ausência de resposta ao tratamento, após determinado número de ensaios medicamentosos ⁽⁴⁰⁾.

1.7.2 Definições operacionais da ERT

A primeira definição operacional de esquizofrenia resistente ao tratamento deriva do trabalho seminal de Jonh Kane e Meltzer e foi utilizada no estudo que reintroduziu a clozapina no arsenal terapêutico da esquizofrenia. O critério de Kane e Meltzer é tridimensional: 1) Histórico: um histórico de falta total ou parcial de resposta a tratamentos anteriores usando dois antipsicóticos em doses e períodos adequados; 2) Atual (Gravidade dos Sintomas): o paciente deve apresentar um certo nível de gravidade psicopatológica avaliado pela BPRS e pela Impressão Clínica

Global (CGI); e 3) Confirmatório, i.e. após o tratamento com um ou mais medicamentos antipsicóticos, o paciente deve apresentar melhora mínima na sintomatologia (BPRS e CGI) em comparação aos níveis de psicopatologia prévios ao tratamento ⁽⁴¹⁾.

O critério operacional mais utilizado atualmente no Brasil deriva do que o algoritmo mais recente, o Schizophrenia Algorithm da International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) preconiza: o paciente é considerado como resistente ao tratamento se não responder a dois ensaios clínicos de quatro a seis semanas de duração de monoterapia com dois antipsicóticos de segunda geração (ASG), ou a dois ensaios com um antipsicótico de primeira geração (APG), se não estiverem disponíveis ASGs. Neste caso, considera-se que o paciente tem ERT e é elegível para o tratamento com clozapina em doses que variam de 300 a 900 mg/dia ⁽⁴²⁾.

1.7.3 Definições de ERT por aproximação (“by proxy”)

Ao avaliar a acurácia da definição de ERT baseada na prescrição ou não de clozapina (critério por aproximação ou “by proxy”), comparando com critério operacionalizado de ERT (“padrão ouro”), Ajnakina et al. encontraram que este critério “by proxy” tem um valor de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de respectivamente 40,0%, 94,7%, 78,3% e 76,7% e concluíram que, apesar de não ser uma definição perfeita, os pesquisadores podem utilizar os registros

de prescrição para identificar pacientes resistentes ao tratamento medicamentos na prática clínica e de pesquisa ⁽⁴³⁾.

Porém, a heterogeneidade clínica da ERT continua sendo um desafio para pesquisas na área e a força tarefa internacional chamada TRRIP propôs recentemente um consenso com critérios mínimos para melhor caracterizar a ERT, entre eles, entrevista e avaliação da gravidade de sintomas utilizando escalas padronizadas como a PANSS e a BPRS-A ⁽⁴⁴⁾.

Observa-se que quando comparados aos pacientes que respondem a tratamento antipsicótico, pacientes com ERT apresentam algumas características distintas, que serão descritas a seguir.

1.7.4 Evidências da utilidade de classificar ERT como subtipo

- **Fatores sociodemográficos**

Metlzer et al., comparou a idade de início de sintomas em pacientes portadores de esquizofrenia resistentes e não resistentes ao tratamento e encontrou que pacientes portadores de ERT apresentavam uma média de idade de início de doença significativamente mais precoce do que os portadores de ENRT, bem como a predominância de pacientes do gênero masculino neste grupo. Outro estudo do mesmo autor demonstrou uma frequência de pacientes da raça branca significativamente maior entre portadores de ERT comparados aos portadores de ENRT ⁽⁴⁵⁾.

Outras pesquisas ocorridas ao longo da década de 90 e início dos anos 2000 evidenciaram que pacientes portadores de ERT apresentavam

maiores prejuízo funcional pré-morbido, duração de psicose não tratada (DUP), história familiar de esquizofrenia, ausência de fatores psicossociais desencadeantes, história de abuso de substâncias psicoativas e taxas de hospitalização, quando comparados aos pacientes portadores de ENRT ⁽⁴⁶⁾.

- **Função neurocognitiva**

Até o momento, apenas dois trabalhos dedicaram-se a comparar a função neurocognitiva entre pacientes portadores de ERT e ENRT.

Joober et al. examinaram 75 pacientes canadenses (39 resistentes e 36 responsivos) e os pacientes resistentes ao tratamento apresentaram maiores déficits na capacidade verbal e de linguagem, memória e aprendizagem verbal e memória visual ⁽⁴⁷⁾.

De Bartolomeis et al. investigaram a memória verbal em 41 pacientes italianos (19 resistentes, 22 responsivos) e encontraram um menor escore de memória verbal em pacientes resistentes ao tratamento ⁽⁴⁸⁾.

- **Neurotransmissores**

O primeiro indício de que a ERT poderia ter uma diferença intrínseca na fisiopatologia dos sintomas data do final da década de 80, quando um estudo avaliou a ocupação dos receptores de dopamina utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET) antes e depois do tratamento de pacientes com haloperidol e observou que a recaptura de dopamina foi igual entre respondedores e não respondedores à medicação, evidenciando que a incapacidade de responder clinicamente não ocorria devido à alteração na

absorção do neuroléptico ou de sua ligação no sistema nervoso central ^(49, 50).

Desde então, inúmeros estudos foram realizados comparando paciente portadores de ERT com pacientes portadores de ENRT em relação às variáveis bioquímicas. Os resultados mais intrigantes se relacionam com o fato dos pacientes portadores de ERT terem uma capacidade de síntese de dopamina estriatal normal, semelhantes aos voluntários saudáveis, ao contrário dos pacientes responsivos ao tratamento, que apresentavam capacidade de síntese de dopamina significativamente maior do que ambos os grupos ⁽⁵¹⁾.

Sendo assim, a “hipótese dopaminérgica da esquizofrenia” mostra-se insuficiente para explicar a fisiopatologia da esquizofrenia resistente ao tratamento. Logo, outros neurotransmissores devem estar envolvidos no seu desenvolvimento e o principal candidato atual é o glutamato, especialmente após o estudo de Demjaha et al., em 2014, que comparou 6 pacientes resistentes com 8 responsivos ao tratamento e observou que os pacientes resistentes aos tratamento tinham níveis significativamente maiores de glutamato no córtex cingulato anterior em comparação com voluntários saudáveis e com pacientes responsivos ao tratamento.

- **Neuroimagem estrutural**

Os resultados obtidos através de neuroimagem estrutural têm, muitas vezes, resultados divergentes dependendo da técnica de obtenção de

imagens, do critério de definição de ERT e do uso ou não de antipsicóticos pelos sujeitos da pesquisa.

Os estudos de neuroimagem convergem em demonstrar um menor volume de substância cinzenta, especialmente em áreas corticais frontais e occipitais em pacientes resistentes ao tratamento, quando comparados aos não resistentes ⁽⁵²⁾. Além disso, uma análise discriminante conduzida por Molina et al. com 39 pacientes espanhóis portadores de esquizofrenia (30 resistentes ao tratamento e 19 responsivos) demonstrou que a hipertrofia da substância branca occipital é a melhor medida preditora de resistência ao tratamento ⁽⁵³⁾.

- **Genética**

Os estudos em genética ainda mostram resultados controversos, porém convergem para o fato de que a maior carga familiar genética está associada à resistência ao tratamento ⁽³⁵⁾.

Pelo descrito acima, parece útil avaliar a ERT como um subtipo de esquizofrenia com fatores predisponentes e fisiopatologia próprias, uma vez que entre as doenças mentais, a esquizofrenia resistente ao tratamento está associada aos mais altos níveis de comprometimento da funcionalidade, às maiores taxas de hospitalização e aos altíssimos custos para a sociedade ^(54, 55).

A elucidação da fisiopatologia da esquizofrenia resistente ao tratamento torna-se crucial para investigar preditores de resposta, permitindo a introdução precoce de clozapina, uma vez que as chances de resposta

são maiores se a medicação for introduzida precocemente e 70% dos pacientes portadores de ERT já se demonstram resistentes ao tratamento no primeiro episódio psicótico ⁽⁵⁶⁾.

1.8 Dimensões psicopatológicas da ERT obtidas por Análise Fatorial

Em termos da distinção das dimensões psicopatológicas entre ERT e ENRT até o presente momento, o único estudo existente, realizado por Lindenmayer et al., avaliou que a estrutura dimensional de sintomas em pacientes portadores de esquizofrenia resistente ao tratamento, utilizando-se da PANSS. Os autores analisaram dados de uma amostra de 157 pacientes portadores de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo e os fatores obtidos não mostraram diferenças em relação às outras AFs anteriores da PANSS uma vez que os sintomas agruparam-se nos mesmos 5 fatores: “Excitação”, “Positivo”, “Negativo”, “Cognitivo” e “Depressão/Ansiedade” ⁽⁵⁷⁾.

É importante ressaltar que este estudo não foi realizado apenas com pacientes portadores de esquizofrenia. O mesmo incluiu 14% de pacientes portadores de transtorno esquizoafetivo e apenas 39 dos 157 pacientes estavam em uso de clozapina ⁽⁵⁷⁾.

Há, portanto, uma lacuna na literatura no que se refere a comparação das dimensões psicopatológicas obtidas através da AF da PANSS entre pacientes resistentes e não resistentes ao tratamento. Além disso, é importante ressaltar que o estudo de Lindenmayer só continha 157

pacientes, o que é considerado o mínimo de sujeitos para o número de itens da PANSS (5x30).

De fato, para alguns autores, uma AF tem poder estatístico adequado se o número de sujeitos corresponder a 20 vezes o número de variáveis da escala em estudo ⁽⁵⁸⁾. Portanto a AF ideal da PANSS envolveria 600 sujeitos (20x30) e tais amostras são de difícil obtenção na literatura. Para tal, utilizaremos os dados do estudo PATTERN, que foi um estudo de coorte internacional, multicêntrico, não-intervencionista, no qual 1.429 pacientes ambulatoriais estáveis portadores de esquizofrenia foram recrutados em 140 centros de oito países (Argentina, Brasil, Canadá, França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido). Os pacientes foram avaliados por várias escalas (vide abaixo na sessão de Métodos) e entre elas a PANSS ⁽⁵⁹⁾.

Assim o objetivo da presente dissertação é o de avaliar a estrutura fatorial da PANSS em amostras com número suficiente de sujeitos e para tal serão utilizadas toda amostra proveniente do Estudo PATTERN ⁽⁵⁹⁾ comparando pacientes com esquizofrenia resistente a tratamento com aqueles não resistentes.

2 Objetivos

2 OBJETIVO DO ESTUDO

2.1 Objetivo geral

- O estudo tem por objetivo primário avaliar as dimensões psicopatológicas da PANSS comparando pacientes portadores de ERT com pacientes portadores de ENRT por meio de método de Análise Fatorial Exploratória da escala.

2.2 Objetivos secundários

- O estudo tem por objetivo secundário, comparar os 'fits' ou adequação dos modelos obtidos pela análise fatorial exploratória da PANSS em pacientes portadores de ENRT e ERT como os seguintes modelos de AFs da PANSS: 1- Original, 2- Piramidal, 3- Pentagonal, 4- NIMH, 5- Lindenmayer e 6- VDGAAG, por meio do método de Análise Fatorial Confirmatória.

3 Hipóteses

3 HIPÓTESES

- **H0** – Não há diferença nas dimensões psicopatológicas da esquizofrenia obtidas através da AFE e AFC da PANSS entre pacientes portadores de esquizofrenia resistente (ERT) e não resistente ao tratamento (ENRT).
- **H1** – Há diferença nas dimensões psicopatológicas da esquizofrenia obtidas através da AFE e AFC da PANSS entre pacientes portadores de esquizofrenia resistente (ERT) e não resistente ao tratamento (ENRT).

4 Material e Método

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Desenho do estudo e tamanho da amostra

Foi realizado um estudo de corte transversal com a finalidade de comparar dimensões psicopatológicas do transtorno entre pacientes portadores de esquizofrenia resistente ao tratamento e não resistente ao tratamento utilizando a escala PANSS. Foram utilizados os dados da PANSS de entrada ou “baseline” de todos os 1429 pacientes (409 ERT e 1020 ENRT) recrutados pelo estudo PATTERN realizado pela Roche® farmacêutica cuja descrição é a seguinte:

O PATTERN foi um estudo de coorte internacional, multicêntrico, não-intervencionista, prospectivo, de pacientes ambulatoriais, portadores de sintomas persistentes de esquizofrenia para descrever o curso e o impacto da doença. O estudo foi dividido em duas fases:

- 1- Uma fase transversal que constituiu na observação de entrada (“baseline”) para a fase longitudinal.
- 2- A fase longitudinal de 24 meses de seguimento para coletar dados de todos os pacientes que não estavam em recuperação (“recovery”) na entrada.

Os pacientes ambulatoriais estáveis foram recrutados de 140 centros de oito países (Argentina , Brasil, Canadá, França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido), utilizando escalas de avaliação clínica: Positive

and Negative Syndrome Scale (PANSS) ⁽²⁶⁾, Clinical Global Impression for Schizophrenia (CGI-SCH) ⁽⁶⁰⁾ e Personal and Social Performance Scale (PSP) ⁽⁶¹⁾. Outras medidas incluíram relatos de desfecho de pacientes e variáveis sociodemográficas. O recrutamento dentro desses centros ocorreu com base em uma admissão sequencial de pacientes diagnosticados com esquizofrenia sem recaída aguda recente (nos últimos três meses). Os cuidados e tratamento dos pacientes seguiram a prática clínica rotineira. Todos os pacientes participaram voluntariamente do estudo e forneceram consentimento informado livre e esclarecido. O estudo PATTERN foi aprovado pelos respectivos os comitês de ética dos países participantes. O orientador da presente dissertação foi um dos investigadores principais do estudo bem como membro do conselho consultivo do mesmo. Os dados foram fornecidos pela Roche® farmacêutica.

Um tablet foi utilizado para armazenar todos os dados de avaliação clínica e de desfechos relatados pelo paciente, por um profissional treinado, pacientes, sua família ou cuidadores. Os psiquiatras coletaram os dados conforme treinamento por escalas de avaliação clínica acima descritas, enquanto que os pacientes forneceram os dados sociodemográficos do questionário.

A maioria dos pacientes (70,56%) eram do sexo masculino, a idade média era de 42,2 anos e 65,7% eram tabagistas. A pontuação média da PANSS foi 77.98 pontos (**Tabela 1**).

Em relação ao tratamento medicamentoso, 98% dos pacientes estavam usando antipsicóticos e 31% politerapia. A clozapina foi o

antipsicótico mais prescrito (29%), seguida pela risperidona (22%), olanzapina (16%) e aripiprazol (15%) **(Tabela 2)**.

O uso de clozapina variou entre os países, ficando em torno de 20% a 30%, sendo que o Brasil se comportou como “outlier”, com percentual de uso de clozapina muito acima dos demais, unicamente pois os centros escolhidos eram referência para tratamento de pacientes portadores esquizofrenia resistente ao tratamento, como caso do Projesq (IPq – FMUSP) **(Tabela 3)**.

Detalhes sobre o estudo PATTERN podem ser encontrados em Haro et al., 2015 ⁽⁵⁹⁾.

4.2 Critérios de elegibilidade do PATTERN

4.2.1 Critérios de inclusão do PATTERN

- a) Pacientes ambulatoriais com diagnóstico de esquizofrenia pela DSM-IV-TR ou pela CID-10, de ambos os sexos, idade maior que 18 anos;
- b) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado;
- c) Tempo de diagnóstico igual ou maior que 12 meses.

4.2.2 Critérios de exclusão do PATTERN

- a) Exacerbação psicótica aguda nos três meses anteriores à linha de base (por exemplo, hospitalização ou intensificação dos cuidados psiquiátricos para evitar a hospitalização);
- b) Estar participando de uma pesquisa intervencionista no início do estudo;
- c) Incapacidade ou não concordância em cumprir o protocolo do estudo.

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisas do Hospital das Clínicas da FMUSP (Cappesq) (Protocolo nº 1.788.340).

No presente estudo, foram utilizados todos os dados de pontuação da PANSS dos 1429 pacientes obtidos no momento de entrada dos mesmos no estudo ('PANSS baseline').

4.3 Definição de ERT e ENRT

O protocolo originado do estudo PATTERN definiu ERT de acordo com o julgamento clínico (Critério *Sensu Lato*). No entanto, é bem estabelecido que a definição de ERT varia consideravelmente entre estudos.

Portanto, para a presente dissertação, usamos uma definição pragmática de ERT com base no uso de Clozapina (Critério 'by proxy' ou

Sensu Estrito), uma vez que esta medicação é indicada para os pacientes que não responderam a dois tratamentos adequados com antipsicóticos.

Além disso, o critério “by proxy” mostrou boa acurácia, conforme o descrito anteriormente no estudo de Ajkina et al. ⁽⁴³⁾. Assim, o grupo de paciente foi definido como ERT pelo uso atual de Clozapina, enquanto pacientes ENRT foram definidos como aqueles que foram tratados atualmente com antipsicóticos não-Clozapina.

5 Análise Estatística

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises incluíram dados de entrada (baseline) de todos os pacientes que preencheram todos os critérios de elegibilidade do estudo PATTERN (N = 1.429). As estatísticas descritivas para todas as variáveis de interesse estão descritas nas **Tabela 1**, **Tabela 2** e **Tabela 3**.

Utilizamos análise fatorial exploratória (AFE) e análise fatorial confirmatória (AFC) para analisar as dimensões PANSS subjacentes da psicopatologia e compará-las entre pacientes com e sem esquizofrenia resistente ao tratamento.

O AFE é um procedimento de redução de dados que identifica constructos de variáveis latentes subjacentes explicando a covariância ou correlação das variáveis observadas ⁽⁵⁸⁾.

A análise baseou-se na extração de PCA (principal component analysis ou análise de componentes principais) usando rotação ortogonal varimax de todos os itens PANSS. O número de fatores foi escolhido de acordo com os critérios de Kaiser (eigenvalue ou "autovalor" igual ou maior que 1).

Utilizamos o critério de Kaiser-Meyer-Olkin e o teste de esfericidade de Bartlett para medir a adequação da amostra. Para a interpretação de cada um dos fatores gerados, a carga fatorial foi maior ou igual a 0,5.

Também utilizamos AFC porque é mais apropriada confirmar as dimensões dos sintomas latentes na esquizofrenia do que a análise fatorial exploratória (AFE) ⁽⁵⁸⁾.

A AFC parte de uma solução teórica anterior definida pelos pesquisadores, e testa se uma estrutura latente hipotética é consistente ou inconsistente com os dados empíricos, usando modelagem de equações estruturais ⁽⁶²⁾.

Os modelos selecionados foram ajustados usando o estimador de mínimos quadrados ponderado robusto sob a matriz de correlação policórica. Os índices de adequação do ajuste apresentados são o Qui-quadrado (χ^2), o comparative fit index (CFI), non-normed fit index (TLI/NNFI) e o root mean squared error of approximation (RMSEA).

O qui-quadrado testa a hipótese nula de que a estimativa de covariância residual é igual a uma matriz composta apenas por zeros. Um valor significativo indica inadequação dos dados ao modelo, porém é um índice que sofre impacto negativo quanto maior a amostra. Isoladamente tem pouco valor e é mais utilizado na comparação entre modelos e métodos ⁽²⁸⁾.

O CFI (comparative fit index ou índice de ajuste comparativo) procura levar em consideração a complexidade de um modelo. Idealmente, valores maiores que 0,95 também são desejados. ⁽²⁸⁾.

O TLI (Tucker Lewis index ou índice de Tucker Lewis): também conhecido como NNFI (non-normed fit index ou índice de Bentler-Bonett não-normalizado), é similar ao CFI. Idealmente, valores maiores que 0,90 são desejados ⁽²⁸⁾.

Por fim, a RMSEA (root mean squared error of approximation ou a raiz da média dos quadrados dos erros de aproximação) a RMSEA possui uma

distribuição conhecida e, portanto, representa de forma mais adequada quão bem um modelo se ajusta à população, não apenas à amostra utilizada para a estimação ⁽²⁸⁾.

Valores abaixo de 0,08 são considerado desejáveis e valores abaixo de 0,05 são considerados ótimos. Thompson, 2004, considera que valores abaixo de 0,06 geralmente indicam um ajuste razoável ao modelo.

Os índices que podem ser considerados mais importantes e que por isso foram calculados no presente trabalho são: qui-quadrado sobre graus de liberdade, CFI, TLI, NFI e RMSEA ⁽²⁸⁾.

A Análise Fatorial Confirmatória (AFC) foi realizada para testar o ajuste dos resultados obtidos de AFEs de pacientes com ERT e pacientes com ENRT com os seguintes modelos: Original, Piramidal, Pentagonal, Lindenmayer, Van de Gaag (VDGAAG) e National Institute of Mental Health (NIMH). Eles estão descritos na **Tabela 4**.

As análises foram realizadas no SPSS 23.0 e no programa R versão 3.2.2.

6 Resultados

6 RESULTADOS

As características da amostra estão apresentadas nas **Tabelas 1, 2 e 3** e são derivadas dos dados do estudo PATTERN.

6.1 Análise fatorial exploratória

Uma análise de componente principal (PCA) da PANSS foi realizada em pacientes com ENRT e ERT para diferenciar sub-síndromes. Antes da realização da PCA, a adequação dos dados para a análise fatorial foi verificada em cada amostra (ENRT e ERT). Assim, os valores de Kaiser-Meyer Olkin foram 0,949 e 0,914 respectivamente, excedendo o valor recomendado de 0,8. O teste de esfericidade de Bartlett indicou que a correlação entre itens era suficientemente grande para a análise e que suportava a capacidade de fatoração da matriz de correlação.

Em pacientes com ENRT, uma avaliação dos critérios Scree-plot e autovalor (superior a um) convergiu em uma solução de cinco fatores após a rotação Varimax que evidenciou que esses cinco fatores responderam por 60,62% de variância.

O fator com cargas mais altas (Fator 1) explicou 17,41% de variância e foi denominado Fator Negativo compreendendo os seguintes sintomas: N1 + N2 + N3 + N4 + N6 + G7 + G16. O segundo fator que foi denominado Fator Positivo foi melhor representado por P1 + P3 + P5 + P6 + G9. O terceiro fator

denominado Fator Ansiedade / Depressão e consistiu principalmente de G1, G2, G3, G4, G6. O quarto fator denominado Fator Cognitivo foi composto por N5, P2, G5, G11. O último fator foi o Fator de Excitação representado por P7, G8, G14, como pode ser observado na **Tabela 5**. Esses fatores explicaram 12,53%; 11,77%; 10,39% e 8,52% de variância, respectivamente.

Em pacientes com ERT, uma avaliação dos critérios de Scree-plot e autovalor (superior a um) indicou cinco fatores distintos e interpretáveis. Após a realização da rotação Varimax, obteve-se um modelo de cinco fatores, explicando 57,37% da variância.

Nessa análise fatorial, o fator com maior consistência (Fator 1) explicou a 17,74% da variância e foi denominado Fator Negativo, sendo composto pelos seguintes sintomas: N1 + N2 + N3 + N4 + N6 + G7 + G16. O segundo fator foi denominado Fator Positivo e foi composto pelos seguintes sintomas: P1 + P3 + P5 + P6 + G9. O terceiro denominado Fator Ansiedade / Depressão foi formado pelos sintomas G2 + G3 + G4 + G6. O quarto fator denominado Fator Cognitivo foi composto pelos sintomas N5 + N7 + G5 + P2. Os seguintes itens compuseram o Fator Excitação: P7 + G8 + G14. Esses fatores explicaram 11,31%; 10,34%; 9,28% e 8,70% da variância, respectivamente (**Tabela 6**).

6.2 Análise Fatorial Confirmatória

Todos os modelos apresentaram resultados significativos em todas as subamostras (ENRT e ERT). Mesmo que um bom modelo seja indicado por um resultado χ^2 não significativo, sabe-se que este teste é altamente sensível ao

tamanho da amostra e à distribuição das variáveis. O grande tamanho da amostra tende a prejudicar os resultados sugerindo uma adequação de dados mais pobre ⁽²⁹⁾. Portanto, também usamos vários índices absolutos e incrementais adicionais para avaliar adequação dos resultados. Utilizamos dois índices em combinação: CFI e o RMSEA. O CFI deve ser igual ou superior a 0,9 e o RMSEA deve ser 0,06 ou inferior ⁽²⁹⁾ **(Figura 1)**.

Os resultados do CFA dos modelos previamente publicados estão apresentados na **Tabela 7**.

Todos os resultados de CFI atingiram 0,90 ou mais e nenhum dos RSMEA atingiu 0,06 ou menos, o que significa que nenhum dos modelos representa realidade clínica de forma satisfatória. O modelo VDGAAG foi o melhor modelo, apresentando o melhor ajuste na amostra de esquizofrenia Não Resistente ao Tratamento **(Figura 1)** e na amostra de Esquizofrenia Resistente ao Tratamento **(Figura 2)**.

O modelo Pentagonal, o modelo de Lindenmayer e o modelo da AFE tiveram uma adequação semelhante ao modelo do VDGAAG nos ERT e ENRT e amostra Total, respectivamente.

Tabela 1 - Descrição da amostra

	Total (N =1429)	ENRT (N = 1020)	ERT (N = 409)	$\chi^2(df)$	p-valor
	N (%)	N (%)	N (%)		
Gênero masculino	973 (70.56 %)	697 (68.3%)	312 (76.3%)	8.892 (1)	0.003
Abuso ou dependência de álcool	264 (18.47%)	195 (19.1%)	69 (16.87%)	0.979 (1)	0.322
Abuso ou dependência de outras SPA	360 (25.19%)	261 (25.58%)	99 (24.20%)	0.296 (1)	0.586
Tabagismo	939 (65.71%)	682 (66.86%)	257 (62.83%)	2.100 (1)	0.147
	Média (SD)	Média (SD)	Média (SD)	t (d = 1427)	p-valor
Idade	42,2 (11,50)	42,78 (11,88)	40,13 (10,25)	-3,952	< 0,001
Pontuação da PANSS negativa	22,42 (7,44)	22,42 (7,46)	22,42 (7,40)	0,008	0,993
Pontuação da PANSS positiva	21,05 (7,87)	20,73 (7,88)	21,85 (7,78)	2,440	0,015
Pontuação da PANSS geral	37,86 (12,094)	37,64 (12,51)	38,41 (10,986)	1,084	0,005
Pontuação da PANSS total	77,98 (22,97)	77,32 (23,84)	78,41 (21,42)	2,930	0,770
Pontuação do PSP total	52,63 (18,71)	52,95 (19,20)	51,85 (17,43)	-1,006	0,315
Idade de início (anos)	26,94 (9,26)	28,17 (9,55)	23,85 (7,69)	-8,154	< 0,001
Duração da doença (anos)	15,08 (10,41)	14,60 (10,91)	16,27 (8,93)	2,758	0,006
Duração dos sintomas negativos persistentes	114,65 (104,92)	109,28 (107)	128,37 (98,36)	3,121	0,002
Duração dos sintomas positivos persistentes	105,16 (114,53)	94,85 (113,57)	130,83(113,02)	5,427	< 0,001
Número de hospitalizações prévias	0,18 (0,60)	0,19 (0,628)	0,16 (0,560)	-0,736	0,462
Número de tentativas de suicídio prévias	0,36 (1,13)	0,31 (1,022)	0,46 (1,390)	2,170	0,030

Tabela 2 - Antipsicótico em uso (%)

	Não Resistente	Resistente
Aripiprazol	15%	
Clozapina		29%
Olanzapina	16%	
Risperidona	22%	
Outros antipsicóticos	18%	

Tabela 3 - Uso de clozapina no último ano entre os 8 países participantes (%)

País	Número total de sujeitos	Número total em uso de Clozapina	Percentual em uso de Clozapina (%)
Argentina	110	30	27
Brasil	100	72	72
Canadá	120	33	27
França	255	44	17
Alemanha	278	72	25
Itália	219	59	26
Espanha	207	44	21
Reino Unido	140	55	39
Total	1.429	409	29

Tabela 4 - Modelos Testados no presente trabalho

ITENS da PANSS	SUBESCALAS DA PANSS					
	PANSS Original (Kay et al, 1987)	Piramidal (Kay, et al, 1990)	Pentagonal (White et al, 1997)	MODELO DE CINCO FATORES		MODELO DE CINCO FATORES PARA ERT Lindenmayer (Lindenmayer et al, 2004)
				VDAAG (Van de Gaag et al, 2006 b)	NIMH (Wallwork et al, 2012)	
P1 – Delírios	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
P2 – Desorganização Conceitual		Positivo	Positivo	Desorganização	Desorganização	Cognitivo
P3 – Comportamento Alucinatório				Positivo	Positivo	Positivo
P4 – Excitação				Excitação	Excitação	Excitação
P5 – Grandiosidade		Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
P6 – Desconfiança/ Persecutoriedade		Excitação	Ativação	Positivo	Excitação	Positivo
P7 - Hostilidade				Excitação		Excitação
N1- Afeto Embotado	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
N2- Retraimento Emocional		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
N3- Contato Pobre		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
N4- Retraimento Social Passivo/Apático		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
N5- Dificuldade no Pensamento Abstrato		Negativo	Preocupação Autística	Desorganização	Desorganização	Cognitivo
N6- Falta de Espontaneidade e Fluência			Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
N7- Pensamento estereotipado			Preocupação Autística	Desorganização		
G1- Preocupação somática	Psicopatologia Geral	Depressivo	Humor Disfórico	Positivo	Depressivo	Depressivo
G2- Ansiedade		Depressivo	Humor Disfórico	Estresse emocional		
G3- Sentimentos de culpa		Depressivo	Humor Disfórico	Estresse emocional		
G4- Tensão		Excitação	Humor Disfórico	Estresse emocional		
G5- Maneirismo e Postura		Negativo	Preocupação Autística	Desorganização	Depressivo	Depressivo
G6- Depressão		Depressivo	Humor Disfórico	Estresse emocional		
G7- Retardo motor		Negativo	Negativo	Negativo		
G8- Falta de Cooperação		Excitação	Ativação	Excitação		Excitação
G9- Conteúdo Incomum do Pensamento		Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	
G10- Desorientação		Negativo	Preocupação Autística	Desorganização	Desorganização	Cognitivo
G11- Atenção Pobre				Desorganização		
G12- Perda do julgamento e Insight				Desorganização		
G13- Distúrbio de Volição		Negativo	Negativo	Desorganização	Excitação	Excitação
G14- Mau controle de impulso		Excitação	Ativação	Excitação		
G15- Preocupação		Depressivo	Preocupação Autística	Desorganização	Positivo	Cognitivo
G16- Esquiva Social Ativa		Negativo	Preocupação Autística	Negativo	Desorganização	Negativo

Tabela 5 – Análise Fatorial Exploratória em pacientes com Esquizofrenia Não Resistente ao tratamento (n=1.020)

Autovalor (Eingenvalue)	Componentes				
	Fator1	Fator2	Fator3	Fator4	Fator5
	17.41	12.53	11.77	10.39	8.52
N1. Afeto Embotado	0.789				
N2. Retraimento emocional	0.805				
N3. Contato pobre	0.749				
N4. Retraimento emocional passivo/apático	0.737				
N5. Dificuldade no pensamento abstrato				0.530	
N6. Falta de espontaneidade e fluência na conversação	0.740				
P1. Delírios		0.827			
P2. Desorganização conceitual				0.650	
P3. Comportamento alucinatório		0.735			
P5. Grandiosidade		0.584			
P6. Desconfiança		0.644			
P7. Hostilidade					0.744
G1. Preocupação somática			0.549		
G2. Ansiedade			0.755		
G3. Sentimentos de culpa			0.673		
G4. Tensão			0.659		
G5. Maneirismo e postura				0.664	
G6. Depressão			0.721		
G7. Retardo motor	0.676				
G8. Falta de cooperação					0.755
G9. Conteúdo incomum do pensamento		0.743			
G11. Atenção pobre				0.610	
G14. Mau controle de impulsos					0.643
G16. Esquiva social ativa	0.637				

Método de Extração: Análise de Componentes Principais
Método de rotação: Varimax com normalização Kaiser

Tabela 6 – Análise Fatorial Exploratória em pacientes com Esquizofrenia Resistente ao tratamento (n=409)

Autovalor (Eigenvalue)	Componentes				
	Fator1	Fator2	Fator3	Fator4	Fator5
	17.74	11.31	10.34	9.28	8.70
N1. Afeto Embotado	0.788				
N2. Retraimento emocional	0.850				
N3. Contato pobre	0.813				
N4. Retraimento emocional passivo/apático	0.814				
N5. Dificuldade no pensamento abstrato				0.624	
N6. Falta de espontaneidade e fluência na conversação	0.754				
N7. Pensamento estereotipado				0.530	
P1. Delírios		0.837			
P2. Desorganização conceitual				0.538	
P3. Comportamento alucinatório		0.728			
P5. Grandiosidade		0,627			
P6. Desconfiança		0.586			
P7. Hostilidade					0.714
G2. Ansiedade			0.743		
G3. Sentimentos de culpa			0.653		
G4. Tensão			0.634		
G5. Maneirismo e postura				0.592	
G6. Depressão			0.719		
G7. Retardo motor	0.651				
G8. Falta de cooperação					0.705
G9. Conteúdo incomum do pensamento		0.776			
G14. Mau controle de impulsos					0.637
G16. Esquiva social ativa	0.683				

Método de Extração: Análise de Componentes Principais
Método de rotação: Varimax com normalização Kaiser

Tabela 7 – Teste de Adequação dos modelos testados

						IC90%(RMSEA)	
	χ^2	df	CFI	TLI/NNFI	RMSEA	Lower	Upper
Amostra total							
<i>Original</i>	15668,32	402	0,917	0,911	0,163	0,160	0,166
<i>VDGAAG</i>	6650,99	395	<u>0,966</u>	0,963	<u>0,105</u>	0,102	0,108
<i>NIMH</i>	4367,92	179	0,959	0,952	0,128	0,124	0,133
<i>AFE</i>	6576,29	395	<u>0,967</u>	0,963	<u>0,105</u>	0,102	0,108
<i>Piramidal</i>	6541,30	246	0,944	0,937	0,134	0,130	0,138
<i>Lindenmayer</i>	4360,26	242	<u>0,968</u>	0,963	0,109	0,105	0,113
<i>Pentagonal</i>	4592,22	265	<u>0,966</u>	0,961	0,107	0,103	0,111
Amostra ENRT							
<i>Original</i>	10923,08	402	0,929	0,923	0,160	0,157	0,164
<i>VDGAAG</i>	5022,31	395	<u>0,969</u>	0,966	<u>0,107</u>	0,104	0,111
<i>NIMH</i>	3062,22	179	0,964	0,957	0,126	0,120	0,131
<i>AFE</i>	2829,81	219	<u>0,972</u>	0,968	0,108	0,103	0,113
<i>Piramidal</i>	4353,94	246	0,954	0,948	0,128	0,124	0,133
<i>Lindenmayer</i>	3214,04	242	<u>0,970</u>	0,966	0,110	0,105	0,115
<i>Pentagonal</i>	3377,48	265	<u>0,969</u>	0,965	<u>0,107</u>	0,103	0,112
Amostra ERT							
<i>Original</i>	5417,46	402	0,877	0,867	0,175	0,170	0,180
<i>VDGAAG</i>	2207,19	395	<u>0,955</u>	0,951	<u>0,106</u>	0,100	0,112
<i>NIMH</i>	1504,41	179	0,945	0,935	0,135	0,126	0,143
<i>AFE</i>	1953,33	246	0,946	0,940	0,130	0,123	0,138
<i>Piramidal</i>	2518,14	246	0,912	0,901	0,150	0,144	0,157
<i>Lindenmayer</i>	1470,86	242	<u>0,958</u>	0,952	<u>0,112</u>	0,104	0,119
<i>Pentagonal</i>	1608,88	265	0,954	0,948	0,111	0,105	0,118

χ^2 = Qui quadrado; df: graus de liberdade; CFI: comparative fit index , TLI/NNFI: non-normed fit index; RMSEA: root mean squared error of approximation

Figura 1 - Análise Fatorial Confirmatória em pacientes com Esquizofrenia Não Resistente ao tratamento (n=1.020)

Figura 2 – Análise Fatorial Confirmatória em pacientes com Esquizofrenia Resistente ao tratamento (n=409)

7 Discussão

7 DISCUSSÃO

Os dados demográficos mostraram que os pacientes com ERT exibem uma diferença média significativamente menor em termos de idade de início. Além disso, apresentam uma média significativamente maior referente ao predomínio do sexo masculino, duração da doença, pontuação positiva da PANSS e duração dos sintomas persistentes negativos e positivos que está de acordo com estudos anteriores que compararam ERT com ENRT ^(35, 40, 45). No entanto, os pacientes com ENRT apresentaram média significativamente maior de tentativas anteriores de suicídio e mais abuso / dependência de substâncias, sem diferença em relação ao número de internações, contrariando estudos anteriores ⁽⁶³⁾.

Os resultados do EFA em pacientes com ERT e ENRT replicaram estudos anteriores e produziram modelos de cinco fatores compostos por dimensões Negativas, Positivas, Afetivas, Cognitivas e de Excitação, respectivamente. Além disso, nossos resultados replicaram outros estudos que encontraram uma importante consistência interna do fator negativo ⁽⁶⁴⁾, tanto em pacientes com ERT quanto com ENRT.

A comparação de vários modelos da PANSS por AFC mostrou que modelos obtidos por EFA para grupos ERT e ENRT obtiveram um ajuste bom, embora alguns modelos possam ser considerados como tendo um melhor ajuste, como é o caso do modelo Pentagonal para ENRT, o modelo

de Lindenmayer para o grupo ERT e modelo VDGAAG para ambos os grupos.

Esses resultados convergem com os achados da AFE conduzidos por Lindenmayer et al. ⁽⁵⁷⁾, que não encontraram diferença entre os pacientes com ERT e ENRT nas dimensões da PANSS.

No entanto, a superioridade do modelo VDGAAG em relação aos outros modelos deve-se ao fato de ter o maior tamanho amostral de todos os outros estudos (5.769 sujeitos), mas não distingue o ERT do ENRT ⁽³³⁾ e é digno de nota que o modelo de Lindenmayer, obtido com apenas 157 sujeitos TRS, também conseguiu um ajuste muito bom.

Uma limitação óbvia deste estudo é que os pacientes foram classificados como portadores de ERT baseados exclusivamente no uso de clozapina, uma vez que o uso dessa droga tem outras indicações, como discinesia tardia, comportamento agressivo ou redução do risco de suicídio ⁽⁶⁵⁾.

Por outro lado, também é possível que muitos pacientes definidos como ENRT e, portanto, não sob tratamento com clozapina possam ser classificados como portadores de ERT, com base em outros critérios como, por exemplo, falha anterior em responder a dois ou mais ensaios com antipsicóticos não-clozapina como definido é várias diretrizes e algoritmos ⁽⁴⁰⁾.

De fato, vários estudos definiram ERT por procuração apenas com base no uso de clozapina (para uma revisão, ver Lally e cols. ⁽³⁷⁾) e o presente estudo preenche alguns dos critérios mínimos propostos

recentemente para a definição de ERT, como medida de psicopatologia por padronização de escalas de classificação. Ajnakina et al. encontraram uma boa acurácia nesta aproximação de classificação da ERT por uso de Clozapina ⁽⁴³⁾.

Apesar do fato de que os 409 pacientes com ERT foram identificados "by proxy", ou seja, apenas com base no uso de clozapina, é notável que esses pacientes têm uma idade precoce de início, uma maior duração da doença e uma predominância do sexo masculino. Essas características clínicas distinguem a ERT da ENRT, como observado em estudos anteriores ⁽³⁵⁾. Portanto, é muito improvável que os pacientes com ERT escolhidos para o presente estudo não representem uma população verdadeira de pacientes resistentes.

Um ponto forte do presente estudo é o fato de que o tamanho da amostra ultrapassa o número necessário para uma AFE satisfatória, levando em conta que geralmente concordamos que é necessário ter 20 vezes o número de sujeitos com relação às variáveis. No caso da PANSS, significa cerca de 600 sujeitos e no presente estudo a amostra total foi composta por 1.429 pacientes, ou seja, mais de vinte sujeitos por cada item da escala, como geralmente preconizado ^(58, 65).

Além disso, este é o primeiro estudo a utilizar a AFC para avaliar comparativamente os seis principais modelos de AF da PANSS em pacientes com ERT, o que se mostra muito relevante uma vez que há sempre algum grau de subjetividade envolvida na interpretação de todo o processo analítico fatorial, especialmente em AFE (por exemplo, tipo de

análise, método de rotação e corte de carga fatorial) e logo, a AFC apresenta superioridade em relação a AFE ⁽²⁸⁾.

O estudo PATTERN em si tem algumas limitações:Primeiramente, este estudo foi conduzido com pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis (pacientes ambulatoriais com esquizofrenia crônica). Pacientes residentes em instituições não estão incluídos e outros com sintomas mínimos podem não visitar clínicas ambulatoriais. Segundo, o requerido do consentimento do informante poderia selecionar apenas os pacientes com boa adesão ao tratamento.

Além disso, existe a possível limitação de todos os estudos transversais que é o grau em que os achados representam características estáveis, pois os aglomerados de sintomas detectáveis da doença podem mudar ao longo do tempo ⁽⁵⁹⁾.

A amostra também precisa ser interpretada com cautela, uma vez que o número de pacientes com ENRT era quatro vezes maior do que o número de ERT, isso poderia estar interferindo na comparação dos modelos de CFA.

É necessário ressaltar que no estudo PATTERN não foi citado o índice de confiabilidade entre examinadores da PANSS. Tratando-se de um estudo multicêntrico e transnacional, este dado é de suma importância para garantir que os dados tenham sido aferidos uniformemente.

Por último, é importante mencionar que cerca de 30% dos pacientes com ERT também respondem parcialmente à clozapina (ou seja, aproximadamente 10% da amostra total). Estes pacientes são caracterizados por um predomínio de sintomas positivos e apresentam um

perfil clínico distinto quando comparados aos pacientes com ERT, contribuindo para a heterogeneidade da amostra de ERT ⁽⁶⁶⁾.

8 Conclusões

8 CONCLUSÕES

Os dados da PANSS de 1429 pacientes oriundos do estudo PATTERN evidenciam que usando a análise fatorial exploratória, não há nenhuma diferença nos fatores da PANSS quando comparamos pacientes portadores de ERT com pacientes portadores de NTRS. As análises fatoriais confirmatórias mostraram que os modelos obtidos para o grupo ERT quanto para o grupo NTRS, não apresentar bons índices de adequação, quando comparados aos modelos fatoriais da PANSS bem estabelecidos. Estudos futuros com definições de ERT baseado em critérios modernos e que possam ser replicados em outros estudos são necessários.

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Rev Brasil Psiquiatr.* 2000;22(Supl I):23-6.
2. Healy D, Harris M, Farquhar F, Tschinkel S, Le Noury J. Historical overview: Kraepelin's impact on psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258 Suppl 2:18-24.
3. Stotz-Ingenlath G. Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of schizophrenia in 1911. *Med Health Care Philos.* 2000;3(2):153-9.
4. Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg VR. Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;53(4):437-48.
5. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. "Just the facts": meandering in schizophrenia's many forests. *Schizophr Res.* 2011;128(1-3):5-6.
6. Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res.* 1997;28(2-3):105-9.
7. Carpenter WT. The schizophrenia paradigm: a hundred-year challenge. *J Nerv Ment Dis.* 2006;194(9):639-43.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association; 1980.

9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. 4th ed. revised. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
10. Organização Mundial de Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID10 Décima Revisão. 3 ed. São Paulo: Organização Mundial de Saúde; 1996.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM 5. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
12. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.* 2013;150(1):3-10.
13. Berrios GE. The factors of insanities: J. Hughlings Jackson. *Classic Text No. 47. Hist Psychiatry.* 2001;12(47 Pt 3):353-73.
14. Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull.* 1974(11):61-9.
15. Crow TJ, Johnstone EC. Dementia praecox and schizophrenia: was Bleuler wrong? *J R Coll Physicians Lond.* 1980;14(4):238, 40.
16. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry.* 1980;137:383-6.
17. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull.* 1985;11(3):471-86.

18. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. Arch Gen Psychiatry. 1982;39(7):784-8.
19. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry. 1982;39(7):789-94.
20. Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. Schizophr Bull. 1985;11(3):440-52.
21. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry. 1988;145(5):578-83.
22. Pogue-Geile MF, Harrow M. Negative and positive symptoms in schizophrenia and depression: a followup. Schizophr Bull. 1984;10(3):371-87.
23. Overall JE, Goham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol Rep. 1962;10:799-812.
24. Shafer A. Meta-analysis of the brief psychiatric rating scale factor structure. Psychol Assess. 2005;17(3):324-35.
25. Alves TM, Pereira JC, Elkis H. The psychopathological factors of refractory schizophrenia. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(2):108-12.
26. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76.
27. Freitas R, Elkis H. A escala das Síndromes Positiva e Negativa - PANSS. In: Gorenstein C, editor. Instrumentos de avaliação em saúde mental. 1. São Paulo: Artmed - Grupo A; 2016.

28. Thompson B. Exploratory and confirmatory factor analysis: Understanding concepts and applications. Washington, DC: American Psychological Association; 2004.
29. Johnson RA, Wichern DW. Applied Multivariate Statistical Analysis. 6a. ed. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall; 2007.
30. Kay SR, Sevy S. Pyramidical model of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990;16(3):537-45.
31. White L, Harvey PD, Opler L, Lindenmayer JP. Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia. A multisite, multimodel evaluation of the factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. The PANSS Study Group. *Psychopathology.* 1997;30(5): 263-74.
32. van der Gaag M, Cuijpers A, Hoffman T, Remijsen M, Hijman R, de Haan L, et al. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale I: confirmatory factor analysis fails to confirm 25 published five-factor solutions. *Schizophr Res.* 2006;85(1-3):273-9.
33. van der Gaag M, Hoffman T, Remijsen M, Hijman R, de Haan L, van Meijel B, et al. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: a ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophr Res.* 2006;85(1-3):280-7.
34. Stefanovics EA, Elkis H, Zhening L, Zhang XY, Rosenheck RA. A cross-national factor analytic comparison of three models of PANSS symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2014;219(2):283-9.

35. Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2017; 17(1):12.
36. Lee J, Takeuchi H, Fervaha G, Sin GL, Foussias G, Agid O, et al. Subtyping schizophrenia by treatment response: antipsychotic development and the central role of positive symptoms. *Can J Psychiatry*. 2015; 60(11):515-22.
37. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med*. 2016;46(15):3231-40.
38. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry*. 2014;205(1):1-3.
39. Farooq S, Agid O, Foussias G, Remington G. Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification. *Schizophr Bull*. 2013;39(6):1169-72.
40. Elkis H, Buckley PF. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(2):239-65.
41. 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.

-
42. IPAP The International Psychopharmacology Algorithm Project. Schizophrenia Algorithm 2007. Disponível em: <http://www.ipap.org/schiz/index.php>.
43. Ajnakina O, Horsdal HT, Lally J, MacCabe JH, Murray RM, Gasse C, et al. Validation of an algorithm-based definition of treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018 Feb 19.
44. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2016;174(3):216-29.
45. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling RL, et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):475-82.
46. Elkis H, Meltzer HY. [Refractory schizophrenia]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29 Suppl 2:S41-7.
47. Joob R, Rouleau GA, Lal S, Dixon M, O'Driscoll G, Palmour R, et al. Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs. -nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophr Res*. 2002;53(3):229-38.
48. de Bartolomeis A, Balletta R, Giordano S, Buonaguro EF, Latte G, Iasevoli F. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. *Psychiatry Res*. 2013;210(2):387-95.

49. Wolkin A, Barouche F, Wolf AP, Rotrosen J, Fowler JS, Shiue CY, et al. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1989;146(7):905-8.
50. Wolkin A, Brodie JD, Barouche F, Rotrosen J, Wolf AP, Smith M, et al. Dopamine receptor occupancy and plasma haloperidol levels. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(5):482-4.
51. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(11):1203-10.
52. Mouchlianitis E, McCutcheon R, Howes OD. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):451-63.
53. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sarramea F, et al. Differential clinical, structural and P300 parameters in schizophrenia patients resistant to conventional neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):257-66.
54. 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.
55. Iasevoli F, Giordano S, Balletta R, Latte G, Formato MV, Prinzivalli E, et al. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016; 65:34-48.

-
56. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med*. 2017;47(11):1981-9.
57. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, et al. Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):551-6.
58. Hair J, Anderson R, Tatham R, Black W. *Multivariate Data Analysis*. New Jersey: Prentice Hall; 1988.
59. Haro JM, Altamura C, Corral R, Elkis H, Evans J, Malla A, et al. Understanding the impact of persistent symptoms in schizophrenia: Cross-sectional findings from the PATTERN study. *Schizophr Res*. 2015;169(1-3):234-40.
60. Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003(416):16-23.
61. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(4):323-9.
62. Bentler PM, Yuan KH. Structural equation modeling with small samples: test statistics. *Multivariate Behav Res*. 1999;34(2):181-97.
63. Werneck AP, Hallak JC, Nakano E, Elkis H. Time to rehospitalization in patients with schizophrenia discharged on first generation antipsychotics, non-clozapine second generation antipsychotics, or clozapine. *Psychiatry Res*. 2011;188(3):315-9.

64. Lançon C, Auquier P, Nayt G, Reine G. Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res.* 2000;42(3):231-9.
65. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(1):82-91.
66. Henna Neto J, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(3):228-32.