

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

SAMUEL ARAUJO LEITE

**Caracterização do comprometimento cognitivo da
esquizofrenia resistente a clozapina**

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

**São Paulo
2023**

SAMUEL ARAUJO LEITE

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

Área de Concentração : Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Helio Elkis

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

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Leite, Samuel Araujo

Caracterização do comprometimento cognitivo da
esquizofrenia resistente a clozapina / Samuel
Araujo Leite. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Psiquiatria.
Orientador: Helio Elkis.

Descritores: 1.Psiquiatria 2.Cognição 3.Testes
neuropsicológicos 4.Bateria cognitiva consensual
MATRICS 5.Esquizofrenia 6.Esquizofrenia resistente
a clozapina 7.Eletroconvulsoterapia

USP/FM/DBD-400/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Ao meu prezado orientador, Professor Doutor Helio Elkis, pela paciência, cuidado, dedicação e por todo conhecimento compartilhado durante todos os anos de nossas pesquisas, sem as quais esse estudo não teria acontecido;

A toda equipe do PROJESQ, por todos os anos de árdua dedicação e trabalho em equipe que foram vitais para a realização desse estudo: Adriana Dias Barboza Vizzotto, Ana Elisa de Conti Lord, Belquiz Schifnagel Avrichir, Elaine Scapadicio di Sarno, Graça Maria Ramos de Oliveira, Isabel Cristina Napolitano, Josefina Nacaratto, Joston Adonis de Alencar Souza, Maria Alice Saccani Scardoelli, Monica Lopes e especialmente às amigas Débora Luciana Melzer-Ribeiro e Marisa de Almeida Fortes;

A amiga e mentora Monica Kayo, pelos conselhos e orientações;

A Alia Garrudo Guirado pela amizade e orientações estatísticas;

A toda a equipe do Serviço de Estimulação Neuroelétrica (Serviço de Eletroconvulsoterapia), especialmente ao Professor Doutor Sérgio Paulo Rigonatti, Fernanda Lopes e Dra. Liz Kelly dos Santos Rufino;

Aos meus pais, pela paciência e pela compreensão quanto às demandas exigidas pela ciência em nossa busca por fatos e pelo constante incentivo que fez dessa busca um objetivo alcançável;

À Eliza Fukushima e Isabel Ataíde por todos as orientações;

E a todos os nossos pacientes, seus familiares e cuidadores, pela confiança em nosso trabalho e por suas contribuições ao PROJESQ, sem as quais esse estudo não se concretizaria;

A todos, muito obrigado!

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS & ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. ESQUIZOFRENIA: DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO.....	1
1.2. A COGNIÇÃO COMO UMA DAS DIMENSÕES DA ESQUIZOFRENIA	7
1.3. NEUROBIOLOGIA DAS DIMENSÕES PSICOPATOLÓGICAS DA ESQUIZOFRENIA	12
1.4. NEUROBIOLOGIA DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS DA ESQUIZOFRENIA	13
1.5. AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA ESQUIZOFRENIA EM GERAL	14
1.6. COMPROMETIMENTO COGNITIVO DE PACIENTES QUE NÃO RESPONDEM AO TRATAMENTO ANTIPSICÓTICO.....	20
2. OBJETIVOS	24
3. MATERIAIS & MÉTODO	26
3.1. RECRUTAMENTO	26
3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
3.3. PROCEDIMENTOS DE ECT & SHAM-ECT	27

3.3.1 DURAÇÃO DO ESTUDO	27
3.4. AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS	28
3.5. PROCEDIMENTOS DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	28
3.6. MATERIAIS UTILIZADOS PARA AS AVALIAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS	30
3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4. RESULTADOS	32
4.1. RESUMO DOS ACHADOS DO ARTIGO 1: EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DAS INTERVENÇÕES ECT VERSUS SHAM-ECT	32
4.2. RESUMO DOS ACHADOS DO ARTIGO 2: AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS DO IMPACTO DAS INTERVENÇÕES ECT VERSUS SHAM-ECT SOBRE A COGNIÇÃO, BDNF, QUALIDADE DE VIDA E SOBRECARGA FAMILIAR	38
4.3. CARACTERIZAÇÃO DA MOSTRA DE PACIENTES COM ERC DO ENSAIO CLÍNICO, DE ACORDO COM A MCCB E SUAS CORRELAÇÕES COM A PSICOPATOLOGIA, AVALIADA PELA PANSS	43
5. DISCUSSÃO	53
5.1. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	56
6. CONCLUSÕES.....	58
7. SUPORTE FINANCEIRO	59
8. REFERÊNCIAS	60
9. ANEXOS.....	60
9.1. ANEXO A.....	67
9.2. ANEXO B.....	68

9.3. ANEXO C.....	69
-------------------	----

LISTAS

SIGLAS & ABREVIATURAS

5HT	Receptor de Serotonina
ANOVA	Análise de Variância
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APG	Antipsicótico de Primeira Geração
APS	Antipsicótico de Segunda Geração
Ap. Vb.	Aprendizagem Verbal
Ap. Vs.	Aprendizagem Visual
A.V.	Atenção & Vigília
BACS	<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia</i>
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
BVMT-R	<i>Brief Visuospatial Memory Test-Revised</i>
Calgary	<i>Calgary Depression Scale for Schizophrenia</i>
CATIE	<i>Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness</i>
CPT-IP	<i>Continuous Performance Test- Identical Pairs</i>
<i>Composite</i>	Pontuação Composta Total da MCCB
C.S.	Cognição Social
D1	Receptor de Dopamina
D2	Receptor de Dopamina
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , 5ª edição
ECT	Eletroconvulsoterapia
ER	Esquizofrenia Responsiva ao Tratamento
ERC	Esquizofrenia Resistente a Clozapina
ERT	Esquizofrenia Resistente ao Tratamento
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

FBIS-BR	<i>Family Burden Interview Schedule, Versão Brasileira</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
HVLT-R	<i>Hopkins Verbal Learning Test–Revised</i>
IPAP	<i>International Pharmacological Algorithm Project</i>
IPq	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP
LMM	<i>Linear Mixed Models</i>
LNS	<i>Letter Number Span</i>
MATRICS	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>
MCCB	<i>MATRICS Consensus Cognitive Battery</i>
MSCEIT	<i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test</i>
M.O.	Memória Operacional
NAB	<i>Neuropsychological Assessment Battery</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
NMDA	N-Metil D Aspartato
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PROJESQ	Programa Esquizofrenia
Q.I.	Quociente de Inteligência
QoL	<i>Quality of Live Scale</i>
Rac.	Raciocínio
Sham-ECT	Placebo de ECT
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SOFAS	<i>Social and Occupational Functioning Assessment Scale</i>
TAU	<i>Treatment As Usual</i>
TCC	Terapia Cognitivo Comportamental
tDCS	<i>Transcranial Direct-Current Stimulation</i>
THS	Treinamento de Habilidades Sociais
THS-SN	Treinamento de Habilidades Sociais para Sintomas Negativos
TMT	<i>Trail Making Test</i>

TRRIP	<i>Treatment Response and Resistance in Psychosis</i>
UHR	<i>Ultra-high Risk for Psychosis</i>
USP	Universidade de São Paulo
V.P.	Velocidade de Processamento
WMS III	<i>Wechsler Memory Scale III</i>

FIGURAS

Figura 1 - Medidas psicométricas (escore bruto, escore Z, escore T, Q.I. e percentil) utilizadas em avaliações cognitivas e neuropsicológicas	7
Figura 2 - Flow Chart CONSORT Diagram	31

TABELAS

Tabela 1 - Domínios cognitivos comprometidos na esquizofrenia	6
Tabela 2 - Testes e domínios cognitivos avaliados da <i>MATRICES Consensus Cognitive Battery</i> (MCCB)	13
Tabela 3 - Médias e desvios-padrão dos 10 subtestes da MCCB em T-Score de pacientes estáveis	15
Tabela 4 - Médias e desvios-padrão dos 7 domínios cognitivos da MCCB em T-Score de pacientes estáveis	16
Tabela 5 - Coeficientes de correlação de Pearson entre os 10 subtestes da MCCB e as subescalas da PANSS	17
Tabela 6 - Dados demográficos e resultados das variáveis primárias e secundárias na linha de base do estudo	32

Tabela 7 -	Modelos Mistos Lineares para a PANSS tradicional	33
Tabela 8 -	Frequência de efeitos adversos dos pacientes que receberam ECT ou Sham-ECT	34
Tabela 9 -	Pontuação em T-score dos domínios cognitivos da MCCB por grupo na linha de base	36
Tabela 10 -	ANOVA de Medidas Repetidas dos domínios cognitivos da MCCB, covariada com anos de escolaridade	37
Tabela 11 -	Pontuação composta total da MCCB (<i>composite</i>) em T-score; <i>Quality of Life</i> , FBIS objetiva e subjetiva e níveis plasmáticos de BDNF da amostra total na linha de base do estudo	38
Tabela 12 -	ANOVA de Medidas Repetidas das escalas <i>Quality of Life</i> , FBIS-BR e dosagem de BDNF, covariadas com anos de escolaridade	39
Tabela 13 -	Pontuação em T-score dos domínios cognitivos da MCCB da amostra completa na linha de base	40
Tabela 14 -	Dados demográficos e psicopatológicos da amostra completa na linha de base do estudo	43
Tabela 15 -	Resultados em T-score da MCCB em diferentes estudos.....	45
Tabela 16 -	Correlações entre <i>composite</i> T-score da MCCB e a PANSS	46
Tabela 17 -	Matriz de correlações entre o <i>composite</i> da MCCB e os índices fatoriais da PANSS fatorial, obtidos por meio de análise fatorial (Freitas et al., 2019)	47
Tabela 18 -	Correlações entre o <i>composite</i> da MCCB e o fator cognitivo/desorganização da PANSS, obtido por análise fatorial (Freitas et al., 2019)	48
Tabela 19 -	Correlações entre o <i>composite</i> da MCCB e componentes da PANSS-6	49

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Médias em T-score dos domínios cognitivos da MCCB da amostra completa na linha de base	41
Gráfico 2 - Médias em T-score dos domínios cognitivos da MCCB por grupo na linha de base	42
Gráfico 3 - Resultados em T-score da MCCB completa em diferentes estudos.....	46

RESUMO

Leite, SA. *Caracterização do comprometimento cognitivo da esquizofrenia resistente a clozapina* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: Já está bem estabelecido que pessoas com diagnóstico de esquizofrenia apresentam graus diversos de comprometimento das funções cognitivas. Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia também apresentam diferentes tipos de resposta ao tratamento com antipsicóticos de acordo com diferentes critérios, sendo classificados geralmente nos seguintes subtipos: a- Responsivos, b- Resistentes (com indicação para tratamento com clozapina) e c- Resistentes a clozapina (ERC). O estudo do comprometimento cognitivo de pacientes de acordo com a resposta ao tratamento é recente, havendo poucos trabalhos que incluíram pacientes com ERT ou ERC com critérios bem definidos ou instrumentos de avaliação neuropsicológica validados.

Objetivos: o objetivo deste trabalho é o da caracterização neuropsicológica de um grupo de pacientes definidos como ERC de acordo com critérios internacionais bem definidos e avaliados por uma bateria válida e sensível para avaliação das alterações cognitivas da esquizofrenia, a Bateria Cognitiva Consensual MATRICS (MCCB), e que participaram de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (Sham-ECT), que avaliou a eficácia e tolerabilidade e outros desfechos, da Eletroconvulsoterapia (ECT) na potencialização da clozapina em pacientes com ERC.

Métodos: 40 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, integrantes do Programa de Esquizofrenia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP (PROJESQ) e de outros serviços em São Paulo foram incluídos no estudo. Os pacientes foram avaliados na linha de base e após 20 sessões de ECT ou placebo (Sham-ECT). O desfecho primário foi avaliado por meio da *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) total e respectivas subescalas. Os desfechos secundários foram avaliados por meio de: fatores da PANSS-6 (negativo, positivo, ansiedade-depressão, cognitivo-desorganização e

excitação), PANSS-6 (combinação de 6 sintomas da PANSS); Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia (CDRS), Quality of Life Scale (QoL), Sobrecarga Familiar (FBIS) e o *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Os pacientes foram definidos como ERC de acordo com os critérios do *Treatment Response and Resistance in Psychosis* (TRRIP) que inclui a avaliação dos níveis plasmáticos de clozapina ($\geq 350\text{ng/mL}$) na linha de base. A MCCB foi aplicada na linha de base e após 20 sessões de ECT ou Sham-ECT. O estudo foi submetido para publicação por meio de dois artigos cujo resumo encontra-se no corpo desta dissertação e na sua íntegra nos anexos.

Resultados: pacientes tratados com ECT ou Sham-ECT não apresentavam diferenças significantes na linha de base exceto em termos da escolaridade, que entrou como covariada em todas as análises. Após o período de intervenção de 20 sessões de ECT/Sham-ECT, ambos os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, tanto em termos do desfecho primário como dos desfechos secundários incluindo as funções cognitivas avaliadas pela MCCB. Do ponto de vista neuropsicológico, a subamostra dos pacientes que completou a MCCB na linha de base e após as intervenções, apresentou importante comprometimento em seis dos sete domínios cognitivos e na pontuação composta total da MCCB (*composite*), quando comparados a literatura internacional: velocidade de processamento (média=12.9, Desvio Padrão=14.11), atenção (m=23.1, DP=13.11), memória operacional (média=27.2, DP=14.2), aprendizagem verbal (m=31, DP=6.18), aprendizagem visual (m=22, DP=15.22), raciocínio (m=31.6, DP=8.35) e *composite* (m=13.8, DP=14.04). Apenas o domínio de cognição social mostrou-se preservado (m=46.1, DP=18.5). Além disso, diferentemente dos dados de trabalhos da literatura internacional que utilizaram a MCCB para avaliar a cognição em pacientes com esquizofrenia em geral, no presente trabalho, quando o *composite* da MCCB foi correlacionado com a PANSS tradicional, PANSS fatorial e PANSS-6, foram obtidas correlações negativas robustas e que permaneceram significantes mesmo quando aplicada a correção de Bonferroni, a saber: correlações entre o *composite* e a PANSS tradicional: PANSS Negativa (Pearson's $r=-0,698$, $p=0,000$), PANSS Geral (Pearson's $r=-0,616$, $p=0,002$), e PANSS Total (Pearson's $r=-0,648$, $p=0,001$). *Composite* e a PANSS Fatorial: Fator Negativo (Pearson's $r=-0,613$, $p=0,002$), Fator Cognitivo e Desorganização

(Pearson's $r=-0,829$, $p=0,000$) e PANSS-6 (Pearson's $r=-0,634$, $p=0,001$). Sobre o composite e os componentes da PANSS-6: P2 (Pearson's $r=-0,679$, $p=0,000$), N5 (Pearson's $r=-0,672$, $p=0,000$) e G5 (Pearson's $r=-0,752$, $p=0,000$).

Discussão e conclusões: o ensaio clínico não mostrou diferenças entre os grupos ECT e Sham-ECT, tanto sobre os desfechos primários como os secundários, replicando assim os achados do estudo piloto realizado em 2017, cujo número de pacientes era menor bem como o de sessões. No entanto as características neuropsicológicas da subamostra de pacientes avaliados pela MCCB oferecem evidências de que pacientes com ERC apresentam graus significativamente maiores de comprometimento cognitivo do que aqueles descritos na literatura internacional e que apresentam correlação significativa com as alterações psicopatológicas avaliadas pela PANSS. No entanto não é possível inferir que o comprometimento cognitivo dos pacientes desta subamostra esteja relacionado a resposta às intervenções.

Descritores: Psiquiatria; Cognição; Avaliação Neuropsicológica; Avaliação Cognitiva; Bateria Cognitiva Consensual MATRICS; MCCB; Esquizofrenia, Esquizofrenia Resiste a Clozapina; Eletroconvulsoterapia; ECT.

ABSTRACT

Leite, SA. *Characterization of the cognitive impairment of clozapine resistant schizophrenia* [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introduction: It is well established that people with schizophrenia suffer from varying degrees of cognitive impairment. Patients with schizophrenia also present different types of response to treatment with antipsychotics medication according to different criteria, generally classified into the following subtypes: a- Treatment Responders (TR), b- Treatment Resistant (TRS - with indication for treatment with clozapine) and c- Clozapine Resistant (CRS). The study of cognitive impairment in patients according to treatment response is recent, with few studies including patients with TRS or CRS and well-defined criteria or validated neuropsychological assessment instruments.

Objectives: the objective of this dissertation is the neuropsychological characterization of a group of CRS patients diagnosed as such according to well-defined international criteria and assessed by a valid and sensitive test battery able to measure cognitive changes in schizophrenia, the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), and who participated in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (Sham-ECT), which evaluated the efficacy, tolerability and other outcomes of Electroconvulsive Therapy treatment (ECT) in augmenting clozapine in patients with CRS.

Methods: 40 patients diagnosed with schizophrenia, members of the Schizophrenia Program at the Institute of Psychiatry at HCFMUSP (PROJESQ) and other services in São Paulo were included in the study. Patients were assessed at baseline and after 20 sessions of ECT or placebo (Sham-ECT). The primary outcome was assessed using the total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and respective subscales. Secondary outcomes were assessed using: PANSS-6 factors (negative, positive, anxiety-depression, cognitive-disorganization, and excitement), PANSS-6 (combination of 6 PANSS symptoms); Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia (CDRS), Quality

of Life Scale (QoL), Family Burden (FBIS) and the Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Patients were defined as CRS according to the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) criteria, which includes assessment of clozapine plasma levels ($\geq 350\text{ng/mL}$) at baseline. MCCB assessment was done at baseline and after 20 sessions of ECT or Sham-ECT. The study was submitted for publication through two articles whose summary is found in the body of this dissertation and in its entirety in the annexes.

Results: patients treated with ECT or Sham-ECT showed no significant differences at baseline except in terms of years of education, which was included as a covariate in all analyses. After the intervention period of 20 ECT/Sham-ECT treatment sessions, both groups did not show statistically significant differences, both in terms of the primary outcome and secondary outcomes including cognitive functioning assessed by the MCCB. From a neuropsychological point of view, the subsample of patients who completed the MCCB at baseline and after the interventions, showed significant impairment in six of the seven cognitive domains and in the MCCB composite score, when compared to data from international literature: speed processing (mean=12.9, Standard Deviation=14.11), attention (m=23.1, SD=13.11), working memory (m=27.2, SD=14.2), verbal learning (m=31, SD=6.18), visual learning (m=22, SD=15.22), reasoning (m=31.6, SD=8.35) and composite (m=13.8, SD=14.04). Only social cognition was preserved (m=46.1, SD=18.5). Furthermore, unlike data from studies in the international community that used the MCCB to assess cognition in patients with schizophrenia in general, in our present study, when the MCCB composite was correlated with the traditional PANSS, Factorial PANSS and PANSS-6, we observed robust negative correlations which remained significant even after the Bonferroni correction was applied, namely: correlations between the MCCB composite score and the traditional PANSS: Negative PANSS (Pearson's $r=-0.698$, $p=0.000$), General PANSS (Pearson's $r=-0.616$, $p=0.002$), and Total PANSS (Pearson's $r=-0.648$, $p=0.001$). Composite and the Factorial PANSS: Negative Factor (Pearson's $r=-0.613$, $p=0.002$), Cognitive and Disorganization Factor (Pearson's $r=-0.829$, $p=0.000$) and PANSS-6 (Pearson's $r=-0.634$, $p=0.001$). MCCB composite and PANSS-6 components: P2 (Pearson's $r=-0.679$, $p=0.000$), N5 (Pearson's $r=-0.672$, $p=0.000$) and G5 (Pearson's $r=-0.752$, $p=0.000$).

Discussion and conclusions: the clinical trial showed no differences between the ECT and Sham-ECT groups, both in terms of primary and secondary outcomes, thus replicating the findings of the pilot study carried out in 2017, in which the number of patients was smaller as well as the number of treatment sessions. However, the neuropsychological characteristics of the subsample of patients assessed by the MCCB provide evidence that patients with CRS have significantly higher degrees of cognitive impairment than those described in the international literature, also presenting a significant negative correlation with the psychopathological changes assessed by PANSS. However, it is not possible to infer that the cognitive impairment of this subsample is related to the response to interventions.

Descriptors: Psychiatry; Cognition; Neuropsychological Assessment; Cognitive Assessment; MATRICS Consensus Cognitive Battery; MCCB; Schizophrenia, Clozapine Resistant Schizophrenia; Electroconvulsive therapy; ECT.

1. INTRODUÇÃO

1.1. ESQUIZOFRENIA: DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

A esquizofrenia é transtorno psiquiátrico grave e crônico, de etiologia multifatorial e não completamente elucidada, com uma prevalência global em torno de 0,3% (Charlson et al., 2018).

As alterações psicopatológicas da esquizofrenia são agrupadas nas seguintes dimensões: positiva ou psicótica (delírios e alucinações), de desorganização (do comportamento e do pensamento), negativas (embotamento afetivo e avolição), do humor (mania e depressão) e, por fim, a dimensão cognitiva (alterações cognitivas diversas, comprometimento da capacidade de abstração e funções executivas etc.) (Elkis et al., 2021 *in* Miguel, Lafer, Elkis & Forlenza, 2021).

Para a adequada avaliação das dimensões psicopatológicas da esquizofrenia existem instrumentos específicos como a e BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale* – Overall & Gorham, 1962), A BPRS-Ancorada (Romano & Elkis, 1996) e a PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale* - Kay, Fiszbein & Opler, 1987), são comumente utilizados para avaliar a gravidade das diferentes dimensões sintomatológicas da esquizofrenia. A funcionalidade também se mostra comprometida na esquizofrenia sendo avaliada por escalas tais como a *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS – Morosini et al., 2000).

Atualmente, os critérios diagnósticos definidos pela *American Psychiatric Association* (APA), no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5 - APA, 2013), incluem pelo menos três subcritérios: A- sintomatológico: presença de delírios e alucinações (sintomas positivos), discurso e comportamento desorganizados ou catatônico e sintomas negativos, que correspondem a diminuição da expressão emocional e avolição; B- comprometimento funcional em áreas como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais; C- duração de sintomas por pelo menos 6 meses, com pelo menos um mês de sintomas do subcritério A.

Os antipsicóticos representam a base do tratamento da esquizofrenia sendo classificados como de primeira geração (APG) ou de segunda geração (ASG) porém, cada vez mais as intervenções não farmacológicas tem mostrado evidências de eficácia como é o caso de intervenções as como terapias psicossociais (e.g. Terapia Cognitivo Comportamental – TCC e Treino de Habilidades Sociais - THS) ou as chamadas terapias biológicas ou terapias por neuroestimulação (e.g., Eletroconvulsoterapia - ECT, Estimulação Magnética Transcraniana – TMS, ou Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC\ tDCS).

Cerca de 30% a 40% dos indivíduos diagnosticados com esquizofrenia não respondem adequadamente ao tratamento com antipsicóticos, sejam estes APG ou ASG, sendo então considerados um subtipo de esquizofrenia denominado e esquizofrenia resistente ao tratamento antipsicótico (ERT) (Elkis & Buckley, 2016).

O *International Pharmacological Algorithm Project* (IPAP – Elkis & Meltzer, 2010) operacionalizou o critério de ERT da seguinte maneira: pacientes com esquizofrenia devem ser tratados com ASG ou APG, em monoterapia e com doses adequadas, por um período de 4 a 6 semanas. Em caso de resposta (remissão dos sintomas psicóticos), o paciente passa para fase de manutenção e, nos casos de não resposta ou resposta parcial (persistência de sintomas psicóticos), o paciente deve realizar um segundo tratamento, tanto com um outro ASG ou APG (diferente daquele utilizado no primeiro tratamento) novamente em dosagem adequada, por um período de 4 a 6 semanas. Caso o paciente permaneça sem resposta após estas duas tentativas de tratamento ele será considerado ERT e terá indicação para iniciar o uso de clozapina por um período de pelo menos seis meses, em doses até 900mg/dia.

Mais recentemente este e outros critérios de resistência ao tratamento antipsicótico foram operacionalizados pelo grupo TRRIP (*Treatment Response and Resistance in Psychosis* - Howes et al., 2017) que estabeleceu critérios adotados internacionalmente, a saber:

- O paciente é considerado resistente ou portador de ERT, com indicação para tratamento com clozapina, quando tem história de falta de resposta a dois tratamentos com antipsicóticos, cada um deles em monoterapia, diferentes da clozapina (i.e., antipsicóticos “não clozapina”), sendo a duração de cada um dos tratamentos por um período mínimo de 6 semanas.
- No caso de dúvidas sobre a adesão recomenda-se um tratamento adicional com antipsicótico injetável de longa ação.
- A resposta é considerada em termos da redução da gravidade dos sintomas positivo, negativos e cognitivos, devendo ser avaliada preferencialmente por instrumentos padronizados tais como a PANSS, o BPRS e em termos de funcionalidade (SOFAS).
- No entanto, a avaliação da resposta cognitiva é somente recomendada uma vez que não existem instrumentos consagrados como a PANSS ou BPRS, cujos pontos de corte são bem definidos. Assim o TRRIP recomenda o uso da *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) (Nuechterlein *et al.*, 2008) e de outros instrumentos de avaliação das funções cognitivas na esquizofrenia em pacientes com ERT (Howes *et al.*, 2017).

O TRRIP também estabeleceu uma definição para a Esquizofrenia Resistente a Clozapina (ERC), isto é, quando ocorre uma resposta parcial ou falta de resposta ao tratamento com clozapina. Assim, para serem definidos como portadores de ERC os pacientes devem: 1- Ter diagnóstico bem definido de ERT; 2- Estar em uso de clozapina por um mínimo de 3 meses; 3- Apresentar sintomatologia ativa, sobretudo psicótica, avaliada por alguma escala; 4- Ter os níveis plasmáticos de clozapina dentro da faixa terapêutica ($\geq 350\text{ng/mL}$).

Nos casos de ERC, metanálises de ensaios clínicos em comparação com placebo mostraram que certas estratégias de potencialização como a adição de

certos antipsicóticos, como o aripiprazol, são eficazes na melhora dos sintomas psicóticos destes pacientes (Siskind et al., 2018) enquanto estratégias não farmacológicas como o uso de estimulação magnética transcraniana tem alguma evidência de eficácia (Rosa et al., 2007).

Dentre as intervenções não farmacológicas, a ECT tem sido a intervenção mais utilizada para potencialização da clozapina, embora seu mecanismo de ação não seja conhecido. As evidências de eficácia da ECT sobre os sintomas gerais da ERC são discrepantes, com metanálises que não observaram diferenças entre os grupos que receberam ECT em comparação com os que não receberam ECT (apenas tratamento usual com clozapina – *treatment as usual* ou TAU) (Lally et al., 2016), e outras que encontram uma diferença estatisticamente significativa, como Wang et al., (2018), composta por vários trabalhos chineses não publicados e somente um trabalho feito nos Estados Unidos, realizado por Petrides et al., (2015). Em ambas metanálises, o tratamento com ECT foi comparado com TAU, não tendo sido identificados estudos controlados com placebo (i.e., Sham-ECT).

Até o presente momento, o único trabalho que testou a eficácia da ECT em pacientes com ERC foi a de Melzer-Ribeiro et al., (2017) e que não encontrou diferenças estatisticamente significantes entre o grupo que recebeu ECT e o que recebeu Sham-ECT, o que foi confirmado posteriormente com uma análise de tamanhos de efeito (Melzer-Ribeiro, Ribeiro Grilli-Tissot & Elkis, 2020).

Além da ECT, outras intervenções não farmacológicas como a terapia cognitivo-comportamental (TCC), tem se mostrado eficaz tanto na esquizofrenia de modo geral (Turner et al., 2020) como especificamente na ERC (Barretto et al., 2009). Intervenções psicossociais mais focais, como o treinamento de habilidades sociais para sintomas negativos (THS-SN) e treinamento cognitivo (TC) não parecem ter eficácia significativa na redução sintomática (Kayo et al., 2020; Pontes et al., 2013), contudo, é necessário salientar que os estudos citados possuem limitações importantes como tamanho amostral pequeno, portanto seus resultados precisam ser cautelosamente interpretados.

1.2. A COGNIÇÃO COMO UMA DAS DIMENSÕES DA ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia foi inicialmente descrita como “Dementia Praecox” por Kraepelin (1919), uma doença que resultava em uma série de estados cuja característica comum correspondia à “destruição das conexões internas da personalidade psíquica iniciadas ainda na juventude”, com comprometimentos emocionais e volitivos, além de comprometimentos à percepção, atenção, pensamento, orientação, memória, “eficiência mental”, julgamento, dentre outros. Apesar de mais de um século entre tais descrições e o conhecimento que os avanços neurocientíficos e neuropsicológicos nos proporcionaram, é inegável que o quadro denominado por Kraepelin como “demência precoce” corresponde ao declínio cognitivo observado em indivíduos com esquizofrenia.

O conceito de cognição corresponde aos desfechos comportamentais de um complexo conjunto de processos bio-neuro-psicológicos responsáveis por nossa capacidade de adaptação, aquisição de conhecimentos e compreensão sobre os conhecimentos adquiridos (aprendizagem), por meio de pensamentos, experiência emocional, sentidos, etc. A soma de todas as habilidades cognitivas corresponde ao que podemos formalmente definir como “inteligência”, embora haja controvérsias quanto a definições específicas quanto a esse conceito (Mesulam, 1998; Bayne et al., 2019; Leite, 2021).

Atualmente entende-se que o comprometimento da capacidade cognitiva na esquizofrenia (tabela 1) tem início na fase pré-mórbida (Caspi et al., 2003) progredindo consideravelmente no decorrer da vida do indivíduo doente (Meier et al., 2014), evidenciando importantes alterações no desenvolvimento e maturação cerebral normal e culminando no futuro comprometimento da capacidade funcional e da independência para a realização de atividades da vida diária (McCutcheon, Marques & Howes, 2020), evidenciando que o comprometimento da capacidade cognitiva é um dos melhores indicadores para compreender o prognóstico funcional dos indivíduos com esquizofrenia (Green et al., 2000). Tais alterações cognitivas podem estar presentes antes mesmo do início do quadro psicótico, como observou Saykin et al., (1994) em um estudo de primeiro episódio, no qual as funções cognitivas mostraram-se comprometidas

(2 desvios padrão abaixo da média da amostra normativa – Figura 2) tanto em pacientes sem medicação como em pacientes previamente tratados.

Tabela 1 - Domínios cognitivos comprometidos na esquizofrenia

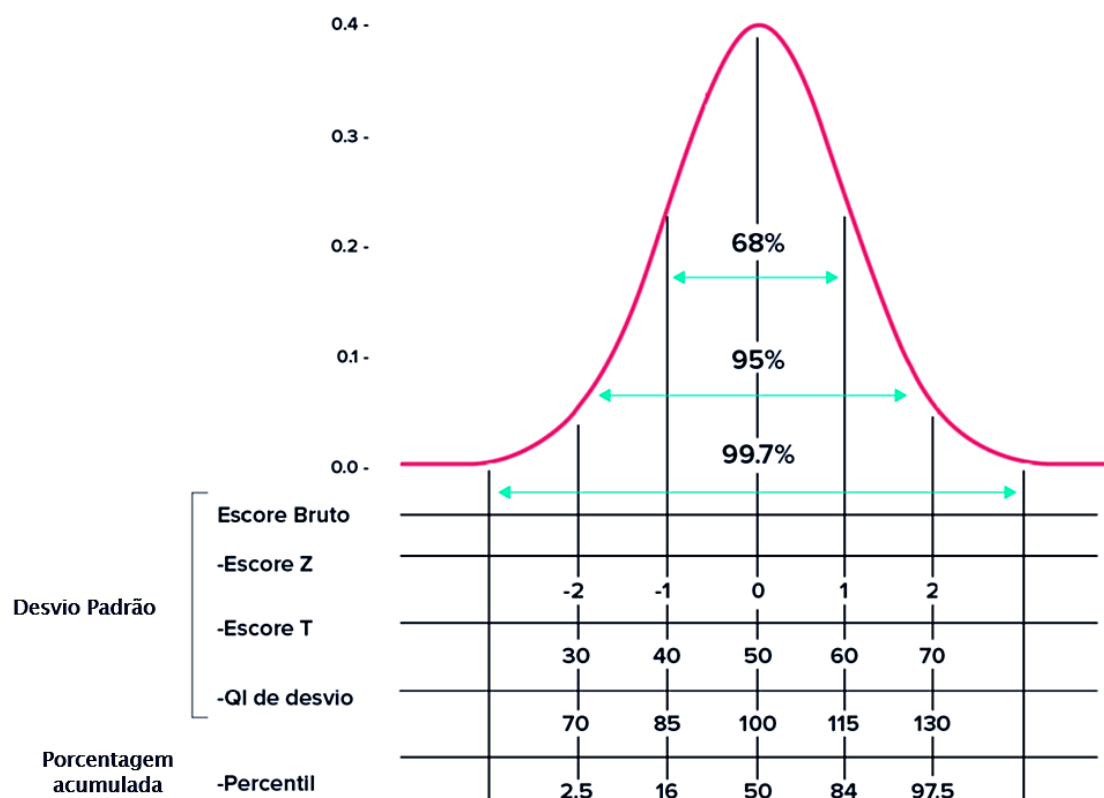
DOMÍNIO COGNITIVO	DESCRIÇÃO
ATENÇÃO	Capacidade de filtrar e organizar a entrada de estímulos sensoriais na consciência. Divide-se em: Atenção Seletiva, Atenção Sustentada, Atenção Concentrada, Atenção Alternada e Atenção Dividida.
MEMÓRIA	Função cognitiva responsável pela retenção de informações diversas por meio da codificação, armazenamento e evocação de informações, sendo um processo imprescindível para a aprendizagem. Divide-se em: Memória Operacional, Memória de Curto Prazo e Memória de Longo Prazo.
FUNÇÕES EXECUTIVAS	Conjunto de processos cognitivos que possibilitam o desenvolvimento de habilidades e a criação de novos comportamentos orientados para: desenvolvimentos de estratégias, resolução de problemas, planejamento, tomada de decisão, flexibilidade cognitiva, controle inibitório, abstração mental, iniciativa, autocrítica, automonitoramento, memória operacional, entre outros.
PERCEPÇÃO	Capacidade de captação, organização, interpretação e reconhecimento de informações sensoriais diversas, de forma a obter compreensão sobre o ambiente, enquanto o ambiente fornece contexto às informações a serem interpretadas.
COGNIÇÃO SOCIAL	Habilidade responsável pela capacidade de interação social, incluindo a compreensão sobre as emoções, intenções e comportamentos (de si e de terceiros), bem como a aptidão de adaptação e modulação das próprias atitudes em diferentes situações sociais.
PENSAMENTO	Capacidade de reflexão sobre ideias, memórias, intenções, motivações, entre outros, de maneira organizada e fluente, conectada com a realidade.

Fonte: Modificado de Elkis et al., 2021 in Miguel, Lafer, Elkis & Forlenza, 2021)

A presença desse progressivo comprometimento e do subsequente desenvolvimento de déficits cognitivos na esquizofrenia tem início aproximadamente 10 anos antes das primeiras manifestações psicopatológicas da doença, variando em gravidade mesmo em pacientes de primeiro episódio, comprometendo domínios cognitivos específicos e o funcionamento social antes

das primeiras manifestações de sintomas positivos e negativos (Keefe & Harvey, 2012).

Figura 1 - Medidas psicométricas (escore bruto, escore Z, escore T, Q.I. e percentil) utilizadas em avaliações cognitivas e neuropsicológicas



Fonte: Adaptado de Anunciacao, L., Portugal, A., Landeira-Fernandez, J. (2021)

Evidências apontam que o comprometimento cognitivo causado pela esquizofrenia é superior aos comprometimentos observados em outras patologias psiquiátricas em que há a presença de sintomas psicóticos (Reichenberg, 2010); dessa forma, por mais que os sintomas psicóticos possam interferir e exacerbar o comprometimento cognitivo já presente, é improvável que eles sejam a sua causa, especialmente considerando que o Q.I. total pré-mórbido de indivíduos com esquizofrenia já se apresenta com um déficit de aproximadamente 9 pontos em comparação com indivíduos saudáveis (Meier et al., 2014).

Indivíduos considerados como altíssimo risco para psicose (*Ultra-high Risk – UHR*) também apresentam declínio cognitivo global em comparação com

indivíduos saudáveis, mas mesmo no caso de indivíduos - UHR, o declínio cognitivo se apresenta como intermediário entre indivíduos saudáveis e indivíduos com esquizofrenia em primeiro episódio, mais uma vez evidenciando maior comprometimento cognitivo na esquizofrenia (Sheffield, Karcher & Barch, 2018).

O foco na importância dos déficits e subsequente declínio cognitivo presente na esquizofrenia não é algo recente, considerando que a primeira descrição desse declínio foi feita por Kraepelin, ao denominar a doença que hoje conhecemos como esquizofrenia de “demência precoce”. Kraepelin (1919) descreveu a demência precoce como a destruição das conexões internas da personalidade psíquica iniciadas ainda na juventude, com comprometimentos emocionais e volitivos, além de comprometimentos à percepção, atenção, pensamento, orientação, memória, “eficiência mental”, julgamento, dentre outros (Elkis, 2000).

O comprometimento e subsequente declínio cognitivo é uma característica central na esquizofrenia, também representando um importante fator de risco para o desenvolvimento dessa doença (por preceder a psicose em muitos anos), por continuar a progredir, mesmo com a estabilização da psicose e por ser um importante preditor do prognóstico dos indivíduos com esquizofrenia, devendo ser vista como uma doença cognitiva e não como uma doença psicótica (Kahn & Keefe, 2013).

Kahn & Keefe (2013) sugerem que o foco nos sintomas psicóticos da esquizofrenia seria o viés que atualmente impede o avanço de uma compreensão mais ampla e completa, bem como o desenvolvimento de novos métodos de tratamento mais abrangentes que também possam contribuir para a melhora da capacidade cognitiva e não apenas o alívio dos sintomas psicóticos.

1.3. NEUROBIOLOGIA DAS DIMENSÕES PSICOPATOLÓGICAS DA ESQUIZOFRENIA

A hipótese dopaminérgica é a mais aceita para explicar a neurobiologia da esquizofrenia. A primeira (I) hipótese dopaminérgica clássica estabelece que os sintomas psicóticos estão associados a um aumento da neurotransmissão dopaminérgica (receptores D2) nas vias mesolímbicas e nigro-estriatal, e sua melhora está associada ao bloqueio destes receptores. A segunda (II) hipótese dopaminérgica propõe que os sintomas negativos estariam associados a uma redução da neurotransmissão dos receptores D1 corticais. Já a terceira versão (III) da hipótese dopaminérgica propõe que múltiplos golpes (genes, drogas, stress) provocariam uma alteração da regulação dos receptores dopaminérgicos pré-sinápticos causaria um aumento exagerado da percepção dos estímulos (“saliência aberrante”) que, interagindo com cognições distorcidas, resultariam nos sintomas psicóticos (Howes & Kapur, 2009; Brisch, et al., 2014; Elkis et al., 2021 *in* Miguel, Lafer, Elkis & Forlenza, 2021).

Os antipsicóticos atuam na regulação do sistema dopaminérgico principalmente por meio do bloqueio dos receptores pré-sinápticos D2. No entanto, a neurotransmissão dopaminérgica é mediada por outros neurotransmissores cujo desequilíbrio por levar ao aparecimento de quadros psicóticos envolvendo a neurotransmissão gabérgica, glutamatérgica, colinérgica, entre outras (Kaar, Natesan, McCutcheon & Howes, 2020).

Além disso, existe também a participação do sistema serotoninérgico (5HT), sendo que sua ação sobre este sistema está associada a uma melhora dos sintomas negativos, sobretudo nos ASG quando comparados com os APG, que não tem ação sobre estes receptores (Elkis e Buckley, 2016).

1.4. NEUROBIOLOGIA DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS DA ESQUIZOFRENIA

McCutcheon et al., (2023) recentemente publicaram uma revisão muito importante sobre os principais aspectos etiológicos, fisiopatológicos e de tratamento do comprometimento cognitivo da esquizofrenia, resumidos abaixo:

- O PubMed (www.pubmed.org) mostra que, nos últimos 30 anos, houve um aumento crescente e constante de estudos sobre o comprometimento cognitivo na esquizofrenia.
- Análises Fatoriais das baterias de testes cognitivos na esquizofrenia mostraram maiores índices de comprometimento cognitivo em sete domínios: Velocidade de Processamento, Atenção, Memória de Trabalho, Memória Verbal, Memória Visual, Raciocínio e Cognição Social.
- Pacientes com esquizofrenia exibem comprometimento dos escores destes domínios pelo menos 1 a 1,5 desvios-padrão abaixo de controles normais, tanto entre sujeitos (*between subjects*) como intra-sujeitos (*within subjects*).
- O comprometimento cognitivo na esquizofrenia é mais grave e identificável desde a infância. O mesmo não ocorre em pacientes com outros transtornos, como transtorno bipolar ou depressão.
- Há dois possíveis mecanismos etiológicos associados ao comprometimento cognitivo na esquizofrenia: a) aqueles que influenciam os processos do neurodesenvolvimento (i.e., genéticos, perinatais e adversidades na infância) e b) aqueles que influenciam os processos de neurodegeneração (i.e., tabaco, hiperglicemia, obesidade).
- Vários neurotransmissores estariam envolvidos no comprometimento cognitivo: dopamina, acetilcolina (receptores nicotínicos e muscarínicos, associados principalmente com as alterações mnêmicas), sistema gabaérgico (GABA) e glutamatérgico/ N- Metil D Aspartato (NMDA).

- O desequilíbrio destes neurotransmissores, tanto por estímulos endógenos (e.g., excesso de dopamina) ou ambientais (e.g., uso de medicações anticolinérgicas para melhora de sintomas extrapiramidais causados pelo uso de APG) estariam associados ao surgimento de alterações cognitivas na esquizofrenia.

1.5. AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA ESQUIZOFRENIA EM GERAL

Embora instrumentos de avaliação da gravidade dos sintomas da esquizofrenia tais como a PANSS não tenham finalidade de avaliação das funções cognitivas, ela contém itens como o item N5 da subescala de sintomas negativos cuja finalidade é a de avaliar capacidade de abstração por meio 5 semelhanças e 5 provérbios (Kay, Fiszbein & Opler, 1987)

Testes neuropsicológicos não normatizados para avaliação das funções cognitivas na esquizofrenia foram utilizados amplamente na literatura, evidenciando considerável comprometimento cognitivo global em pessoas com esquizofrenia quando comparadas a pessoas saudáveis, no entanto, devido à grande heterogeneidade encontrada em estudos investigando a cognição nessa população, também há evidências de importantes diferenças metodológicas na condução desses estudos, além de uma falha em considerar as características multidimensionais de pessoas com esquizofrenia, evidenciando a necessidade de uma adequada padronização de procedimentos e materiais para avaliar essa população (Fioravanti et al., 2005).

Como citado anteriormente, McCutcheon et al., (2023), enfatizam que pacientes com esquizofrenia apresentam escores que estão até 1,5 desvios-padrão abaixo da amostra normativa, como atestam várias metanálises que avaliaram estudos de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia de modo geral (Fioravanti et al., 2005 e 2012) e em pacientes de primeiro episódio psicótico (Mesholam-Gately et al., 2009) que nunca foram tratados com antipsicóticos.

Um outro aspecto muito importante é o das relações entre os sintomas da esquizofrenia e o comprometimento cognitivo. Assim, Keefe et al., (2006) no estudo CATIE, que avaliou a efetividade de vários antipsicóticos, avaliando os pacientes no início do estudo por meio da PANSS e por múltiplos testes neuropsicológicos para memória verbal, vigilância, velocidade de processamento, raciocínio e resolução de problemas e memória operacional. Keefe et al., (2006) encontraram correlações negativas, evidenciando uma relação inversa entre a dimensão psicopatológica e cognitiva, sendo que os valores de algumas estavam próximas ao zero no caso da subescala positiva, porém um pouco maiores ($\sim 0,2$) no caso dos subescala negativa e da PANSS total.

No caso da esquizofrenia, avaliar a cognição e o grau de comprometimento cognitivo por meio de avaliações neuropsicológicas, especialmente em estudos clínicos como ocorreu com o estudo CATIE (Keefe et al., 2006), representava um problema devido à falta de consenso e padronização de instrumentos adequados que fossem sensíveis para identificar mudanças cognitivas, impedindo assim o progresso de pesquisas para investigação da cognição na esquizofrenia (Nuechterlein et al., 2008) e sua aplicabilidade em pesquisas com novos medicamentos.

Considerando essas dificuldades, pesquisadores especialistas do *National Institute of Mental Health* (NIMH) por meio de um consenso, desenvolveram a Bateria Cognitiva Consensual MATRICS (MCCB - MATRICS: *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*), (Green, Kern & Heaton, 2004; Nuechterlein et al., 2008; Kern et al., 2008). Com o desenvolvimento da MCCB, os domínios cognitivos de velocidade de processamento, atenção/vigília, memória operacional, aprendizagem verbal, aprendizagem visual, raciocínio e resolução de problemas e cognição social puderam ser adequadamente avaliados em pacientes com esquizofrenia por meio de 10 testes (Kern et al., 2008) (tabela 2).

Tabela 2 - Testes e domínios cognitivos avaliados da *MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MCCB)

TESTE	DOMÍNIO COGNITIVO AVALIADO
TRAIL MAKING TEST, PART A BRIEF ASSESSMENT OF COGNITION IN SCHIZOPHRENIA: SYMBOL CODING CATEGORY FLUENCY TEST: ANIMAL NAMING	VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO
HOPKINS VERBAL LEARNING TEST – REVISED, IMMEDIATE RECALL	APRENDIZAGEM VERBAL
WECHSLER MEMORY SCALE III: SPATIAL SPAN	MEMÓRIA OPERACIONAL NÃO VERBAL
LETTER-NUMBER SPAN TEST	MEMÓRIA OPERACIONAL VERBAL
NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT BATTERY: MAZES	RACIOCÍNIO E RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS
BRIEF VISUOSPATIAL MEMORY TEST – REVISED	APRENDIZAGEM VISUAL
MAYER-SALOVEY-CARUSO EMOTIONAL INTELLIGENCE TEST: MANAGING EMOTIONS	COGNIÇÃO SOCIAL
CONTINUOUS PERFORMANCE TEST: IDENTICAL PAIRS	ATENÇÃO E VIGILÂNCIA

Fonte: Nuechterlein, Green, Kern, et al., (2008)

Para a população brasileira, a adaptação e validação da bateria MCCB foi realizada por Fonseca *et al.* (2017), evidenciando resultados similares a versão original Norte-Americana, sendo um instrumento adequado para o uso em pesquisas nacionais.

Além da MCCB, foi desenvolvida a BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* - Breve Avaliação da Cognição na Esquizofrenia) sendo uma ferramenta rápida e eficaz para a avaliação de mudanças cognitivas na esquizofrenia por meio de seis testes, avaliando 4 domínios cognitivos (memória verbal, memória operacional, velocidade de processamento e raciocínio e resolução de problemas) identificados como importantes para ensaios clínicos sobre esquizofrenia pelo comitê MATRICS, demonstrando ser comparavelmente sensível aos déficits cognitivos da esquizofrenia quanto uma bateria padrão mais longa (Keefe et al., 2004)

O desenvolvimento de baterias específicas para a adequada avaliação de pessoas com esquizofrenia, em especial a MCCB, representa um grande avanço para pesquisas clínicas focadas em intervenções para melhorar a cognição na esquizofrenia. Apesar de ter sido desenvolvida principalmente com a finalidade de avaliar os efeitos cognitivos de medicamentos em pesquisas clínicas (Nuechterlein et al., 2008), seu uso vem se expandindo para intervenções não farmacológicas, bem como para outras patologias psiquiátricas como no caso de pacientes com Transtorno Bipolar (Burdick et al. 2011).

A MCCB tem sido muito utilizada para avaliação das funções de pacientes com esquizofrenia que participaram de vários ensaios clínicos com antipsicóticos em diversos níveis de resposta (Keefe et al., 2011). Investigando as características de uma coorte agrupada cerca de 2000 pacientes nos Estados Unidos, com diagnóstico de esquizofrenia e considerados estáveis, Georgiades et al., (2017) encontrou os seguintes valores para os 10 subtestes da MCCB (tabela 3) e os 7 domínios cognitivos avaliados pela MCCB (tabela 4).

Tabela 3 - Médias e desvios-padrão dos 10 subtestes da MCCB em T-Score de pacientes estáveis.

Subteste	N	Média	Desvio Padrão
TMT	1898	37.6	12.90
BACS	1901	34.4	11.92
HVLT-R	1908	36.2	7.91
WMS III	1891	38.6	11.65
LNS	1889	37.3	10.44
NAB	1873	40.8	9.31
BVMT-R	1895	36.1	11.99
Fluency	1905	40.4	9.90
CPT	1857	37.1	12.19
MSCEIT	1901	36.3	13.10

TMT = Trail Making Test, BACS = Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; LNS = Letter–Number Span; WMS-III = Wechsler Memory Scale III; CPT = Continuous Performance Test; HVLT-R = Hopkins Verbal Learning Test-Revised; BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test-Revised; NAB = Neuropsychological Assessment Battery; MSCEIT= Mayer–Salovey–Caruso Emotional Intelligence Test.

Fonte: Baseado em Georgiades et al. (2017).

Tabela 4 - Médias e desvios-padrão dos 7 domínios cognitivos da MCCB em T-Score de pacientes estáveis

Domínio Cognitivo	N	Média	Desvio Padrão
Velocidade de Processamento	1907	33.4	12.20
Atenção / Vigília	1857	37.1	12.19
Memória Operacional	1906	35.4	11.51
Aprendizado Verbal	1908	36.2	7.91
Aprendizado Visual	1895	36.1	11.99
Raciocínio & Resolução de Problemas	1873	40.8	9.31
Cognição Social	1901	36.3	13.10
Total (composite score)	1814	28.2	12.41

Fonte: Baseado em Georgiades et al. (2017).

Em termos da relação com os sintomas da esquizofrenia Fonseca et al., (2017) correlacionaram os valores brutos dos 10 subtestes que compõe a MCCB com as subescalas da PANSS (tabela 5) e encontram um padrão semelhante de correlações predominantemente negativas entre o desempenho cognitivo e a gravidade psicopatológica observada no estudo CATIE (Keefe et al., 2006).

Tabela 5 - Coeficientes de correlação de Pearson entre os 10 subtestes da MCCB e as subescalas da PANSS

Subteste	PANSS Positiva	PANSS Negativa	PANSS Geral	PANSS Total
TMT	0,06	0,19	0,18	0,10
BACS	0,21	-0,03	-0,01	-0,01
HVLT-R	-0,10	-0,21	-0,16	-0,15
WMS III	-0,15	-0,34 ^b	-0,24 ^b	-0,26 ^b
LNS	-0,15	-0,33 ^a	-0,22 ^b	-0,25 ^b
NAB	-0,14	-0,32 ^b	-0,21	-0,24 ^b
BVMT-R	-0,02	0,24 ^b	-0,07	-0,11
Fluency	0,06	-0,06	-0,01	-0,01
CPT	-0,09	-0,23 ^b	-0,17	-0,17
MSCEIT	-0,24 ^b	-0,20	-0,20	-0,22

TMT = Trail Making Test, BACS = Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; LNS = Letter–Number Span; WMS-III = Wechsler Memory Scale III; CPT = Continuous Performance Test; HVLT-R = Hopkins Verbal Learning Test-Revised; BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test-Revised; NAB = Neuropsychological Assessment Battery; MSCEIT= Mayer–Salovey–Caruso Emotional Intelligence Test.

a Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). b Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Fonte: Baseado em Fonseca et al., (2017).

A influência de fatores sócio econômicos associados ao comprometimento cognitivo na esquizofrenia, especialmente em populações socioeconomicamente vulneráveis foi estudada por Czepielewski et al., (2022) por meio da MCCB, analisando os efeitos de vulnerabilidade socioeconômica em 1.175 sujeitos, de cinco países latino-americanos (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia e México) tendo evidenciado que que essa população apresenta comprometimento cognitivo de maior gravidade quando comparado a controles saudáveis.

Apesar do maior comprometimento cognitivo em pacientes com ERC, Keefe et al., (2006) mostraram que a associação entre o comprometimento cognitivo geral (evidenciado pelo resultado composto total ou *composite*) e os sintomas psicóticos é próxima à zero, desta forma, o maior comprometimento cognitivo na ERC não apenas representa uma dimensão distinta dessa doença,

mas também é independente dos sintomas psicóticos e, provavelmente, resultam de diferentes mecanismos patofisiológicos daqueles relacionados com os demais sintomas da esquizofrenia (Woodward & Meltzer, 2010).

1.6. COMPROMETIMENTO COGNITIVO DE PACIENTES QUE NÃO RESPONDEM AO TRATAMENTO ANTIPSICÓTICO

Embora as funções cognitivas dos pacientes com esquizofrenia tenham sido amplamente estudadas em pacientes com esquizofrenia de modo geral, há poucos estudos que tenham realizado avaliação cognitiva em pacientes de acordo com a resposta ao tratamento. Esta é uma característica de grande importância devido as diferenças entre os tratamentos, uma vez que pacientes ERT devem ser tratados com clozapina enquanto aqueles não resistentes (ou responsivos ao tratamento) devem ser tratados com antipsicóticos “não-clozapina (ASG e APG).

A ERT é considerada um subtipo de esquizofrenia (Gillespie et al., 2017) e a sua prevalência é incerta, sendo estimada em torno de 30-60% (Elkis & Buckley, 2016). Uma revisão feita há mais de uma década mostrou que havia pouca evidência que pacientes com ERT apresentavam maior comprometimento cognitivo do que pacientes responsivos ao tratamento e que a clozapina e os ASG poderiam melhorar a cognição destes pacientes no longo prazo (Woodward & Meltzer, 2010), no entanto, as definições de ERT variam consideravelmente, o que motivou o trabalho do grupo TRRIP a operacionalizar os critérios para ERT e ERC, porém, não considerando pontos de corte para instrumentos de avaliação cognitiva (Howes et al., 2019).

Assim, uma revisão sistemática de 17 trabalhos publicados totalizando 1864 participantes e que comparou ERT definidos por diversos critérios com aqueles considerados responsivos, avaliados por diferentes tipos de instrumentos, comparou suas diferenças nas seguintes áreas: 1- função executiva, 2- função cognitiva geral, 3- atenção, memória operacional e

velocidade de processamento, 4- memória verbal e aprendizagem, e 5- memória e aprendizagem visual-espacial. Foram encontradas diferenças entre os grupos, expressas por meio de tamanhos de efeito pequenos e médios em todas as áreas acima, com maiores prejuízos nos pacientes definidos como ERT (Millgate et al., 2021).

No entanto os autores chamam a atenção que parte desta diferença de maior gravidade no grupo ERT esteja relacionada a um subgrupo que não responde a clozapina, anteriormente denominados de ultra-resistentes (Mouaffak et al., 2006), super-refratários (Henna Neto & Elkis, 2007), esquizofrenia ultra-resistente ao tratamento (Campana et al., 2021) e atualmente, esquizofrenia resistente a clozapina (ERC) (Howes et al., 2017).

Uma revisão da literatura no PubMed com os títulos destas palavras-chaves ou termos (clozapine resistant schizophrenia"[Title] OR "ultra resistant schizophrenia"[Title] OR "super refractory schizophrenia"[Title] OR "ultra treatment resistant schizophrenia"[Title]) mostrou que existem 5 ensaios clínicos, 5 metanálises (3 delas precedidas de revisões sistemáticas), 4 estudos randomizados controlados e 10 revisões. Em nenhuma destas publicações constam dados sobre o perfil cognitivo de pacientes com ERC, particularmente nas revisões mais abrangentes como as de Campana et al., (2021) de Luykx et al. (2023).

Por outro lado, na metanálise de Yeh et al., (2022) que avaliou as intervenções com diversos agentes farmacológicos e as não farmacológicas, particularmente a ECT, não há descrição de trabalhos caracterizando os participantes de acordo com o desempenho cognitivo e neuropsicológico.

Assim, existe uma lacuna na literatura científica internacional nsobre a caracterização do perfil e dos comprometimentos cognitivos de pacientes com ERC. Dessa forma, este trabalho visa apresentar os resultados da avaliação cognitiva de pacientes que participaram de um novo ensaio clinico randomizado controlado com placebo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da ECT como potencializador da clozapina na ERC, visando replicar estudo anterior (Melzer-Ribeiro et al., 2017; Melzer-Ribeiro, Ribeiro Grilli-Tissot & Elkis, 2020) que não

encontrou diferenças entre os grupos de pacientes receberam ECT daqueles que receberam Sham-ECT. Os pacientes foram avaliados por várias escalas psicopatológicas e pela MCCB.

Este trabalho integra uma série de outros estudos realizados no PROJESQ (Programa Esquizofrenia) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (IPq-HCFMUSP), sob a orientação do orientador desta dissertação (Prof. Helio Elkis) para caracterização diagnóstica, psicopatológica e de alternativas terapêuticas para pacientes com ERT e com ERC (Alves, Pereira & Elkis, 2005; Henna Neto & Elkis, 2007; Barreto et al., 2009; Kayo et al., 2012; Vizzotto et al., 2016; Kayo et al., 2020; Damiano et al., 2021).

Julgamos que a caracterização do perfil cognitivo e neuropsicológico destes pacientes possa contribuir para um melhor conhecimento deste subgrupo de pacientes, considerados como os mais graves dentro da esquizofrenia, permitindo assim um melhor planejamento de novas estratégias terapêuticas.

2. OBJETIVOS

O objetivo primário desta dissertação é de apresentar as características clínicas e neuropsicológicas dos pacientes com ERC, avaliados pela MCCB na linha de base em comparação com literatura internacional, por ocasião da coleta de dados do ensaio clínico randomizado controlado com placebo para verificar a eficácia da ECT na ERC, anteriormente citado, do qual participamos na coleta dos dados neuropsicológicos utilizando a MCCB, e que gerou dois artigos, submetidos ao periódico *Schizophrenia Research* (Fator de Impacto 4,5) a saber:

- 1) Randomized, double-blind, sham-controlled trial of electroconvulsive therapy in patients with clozapine-resistant schizophrenia: Part I: Efficacy and Tolerability.

Melzer-Ribeiro, D.L., Napolitano, I.C., **Leite, S.A.**, Alencar de Souza, J.A., Vizzotto, A.D.B., Di Sarno, E.S., Fortes, M., Gomes, M.L., de Oliveira, G.M., Avrichir, B.S., Talib, L.L., Correll, C.U. and Elkis, H.

- 2) Randomized, double-blind, sham-controlled trial of electroconvulsive therapy in patients with clozapine-resistant schizophrenia: Part 2: Impact on Cognition, Quality of Life, Caregiver Burden and Brain Derived Neurotrophic Factor.

Leite, A.S.; Talib, L.L. *; Melzer-Ribeiro, D.L. *; Vizzotto, A.D.B., Di Sarno, E.S., Fortes, M., Napolitano, I.C.; Alencar de Souza, J.A., Gomes, M.L., de Oliveira, G.M., Avrichir, B.S., Correll, C.U. and Elkis, H.

O objetivo secundário será apresentar e discutir os resultados dos dois artigos supracitados, em termos de seus principais achados, particularmente aquele do qual fomos o primeiro autor. Também apresentaremos uma análise secundária das correlações no baseline entre os domínios cognitivos da MCCB e o desfecho primário do estudo (PANSS e suas subescalas), os fatores da PANSS obtidos por meio de análise fatorial em uma população de pacientes com

ERT bem como a PANSS-6, que é um conjunto de seis sintomas escaláveis e sensíveis a mudanças em pacientes com ERT.

3. MATERIAIS & MÉTODO

3.1. RECRUTAMENTO

Pacientes foram recrutados dos ambulatórios do Programa Esquizofrenia (PROJESQ – Coordenador: Prof. Dr. Helio Elkis) e outros ambulatórios do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq – HCFMUSP) e de outros serviços de psiquiatria da região metropolitana da cidade de São Paulo. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HCFMUSP (CAPPesq - parecer de aprovação número 96739118.7.0000.0068), registrado no Clinical Trials.GOV (NCT02049021) e patrocinado pela FAPESP (2018/19927-0) sendo o responsável o Prof. Helio Elkis.

3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 59 anos, com diagnóstico de esquizofrenia de acordo com o DSM-5, e: 1- considerados resistentes a clozapina (ERC) de acordo com critérios do TRRIP, saber: Diagnóstico de ERT bem definido; 2- Estarem em tratamento com clozapina por pelo menos 3 meses com dosagem plasmática com níveis $\geq 350\text{ng/mL}$; 3- Não resposta a clozapina caracterizada por apresentar pontuação da PANSS de ≥ 60 e apresentar valores ≥ 4 em dois dos 7 itens da subescala positiva da PANSS

No caso da MCCB, foram incluídos apenas pacientes alfabetizados e capazes de realizar integralmente todos os testes da MCCB.

Os pacientes ou seus responsáveis legais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido no qual constavam todos os procedimentos de avaliação e exames a serem realizados. Após esta etapa de triagem (que incluiu coleta de sangue para avaliação dos níveis plasmáticos de clozapina) os

pacientes foram avaliados na linha de base em termos dos vários parâmetros necessários para serem submetidos à ECT que incluiu exame físico, eletrocardiográfico, exames laboratoriais, incluindo avaliação dos níveis do *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Os pacientes posteriormente foram randomizados para os grupos de ECT (tratamento ativo) ou Sham-ECT (tratamento placebo) por meio do programa *research randomizer*, feita por uma pessoa que não pertencia ao PROJESQ.

Como todo estudo duplo-cego, os avaliadores das escalas estavam cegos qual dos grupos grupo para o qual dos grupos de intervenção o paciente pertencia (ECT ou Sham-ECT).

3.3. PROCEDIMENTOS DE ECT & SHAM-ECT

ECT ou Sham-ECT foi administrada duas vezes por semana , totalizando de 20 sessões. ECT foi realizada nas dependências do Serviço de Estimulação Neuroelétrica do IPq-HCFMUSP usando equipamento MECTA SpECTrum 5000Q ou MECTA SpECTrum 4000Q (Mecta Corp., Lake Oswego, Oregon, EUA), com posicionamento bitemporal de eletrodos e utilizado estímulo de pulso breve padrão de limiar e dosagem 80,22.

Como procedimento de rotina, todos os pacientes receberam anestesia para indução hipnótica por propofol (1 a 2 mg/kg) e atropina 0,5 mg por via intravenosa para relaxamento muscular (apenas para pacientes recebendo ECT).

Pacientes alocados ao grupo Sham-ECT receberam a mesma sedação hipnótica por propofol, mas sem medicação para relaxamento muscular ou estímulo elétrico. Pacientes alocados no grupo Sham-ECT receberam 1mg de midazolam para leve indução hipnótica.

3.3.1 DURAÇÃO DO ESTUDO

Todos os pacientes randomizados, alocados para os grupos ECT ou Sham ECT receberam 20 sessões, tendo o estudo durado cerca de 10 semanas. Por razões éticas, definidas para aprovação do estudo, após as 20 sessões os pacientes que receberam Sham-ECT tinham conhecimento do grupo para o qual foram randomizados e poderiam optar por receber o tratamento ativo. Os pacientes de todos os grupos estão ainda sendo seguidos por um período de follow-up que ainda está em andamento. O fluxograma do estudo está apresentado na figura abaixo

3.4. AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS

O desfecho primário foi a avaliação pela PANSS no baseline e após a intervenção.

Os desfechos secundários foram a avaliação pela *Calgary Depression Rating Scale* (Bressan et al. 1998), a avaliação da qualidade de vida pela *Quality of Life Scale* (Heinrichs et al. 1984), a sobrecarga Familiar pela FBIS-BR (Bandeira et al., 2007) e a avaliação cognitiva pela MCCB (Nuechterlein, Green, Kern, et al., 2008) bem como a avaliação dos níveis de BDNF na linha de bases e após a intervenção.

3.5. PROCEDIMENTOS DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Todas as avaliações foram realizadas em consultório privativo nas dependências do Serviço de Estimulação Neuroelétrica (serviço de Eletroconvulsoterapia) em sessão única, em período vespertino (horários entre 8h e 12h).

Todas as avaliações foram realizadas utilizando-se a MCCB, com aplicação sequencial de 10 testes de acordo ordem indicada no manual técnico (Nuechterlein, Green, Kern, et al., 2008). A saber:

- *Trail Making Test, Part A* (Teste de Trilhas, parte A).
- *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding* (Avaliação Breve da Cognição na Esquizofrenia: Codificação de Símbolos);
- *Hopkins Verbal Learning Test – Revised* (Teste de Aprendizagem Verbal de Hopkins - Revisado);
- *Wechsler Memory Scale III: Spatial Span* (Escala de Memória de Wechsler III: Span Espacial);
- *Letter-Number Span* (Span de Letras e Números);
- *Neuropsychological Assessment Battery: Mazes* (Bateria de Avaliação Neuropsicológica: Labirintos);
- *Brief Visuospatial Memory Test – Revised* (Teste Breve de Memória Visuoespacial – Revisado)
- *Category Fluency: Animal Naming* (Categoria de Fluência: Nomeação de Animais);
- *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT™): Managing Emotions* (Teste de Inteligência Emocional de Mayer-Salovey-Caruso: Manejando Emoções);
- *Continuous Performance Test: Identical Pairs* (Teste de Performance Contínua: Pares Idênticos).

Avaliações na linha de base foram realizadas, em média, de uma a duas semanas antes do início das intervenções.

Avaliações pós-intervenção foram realizadas duas semanas após a finalização do tratamento para minimizar possíveis efeitos colaterais provenientes da eletroconvulsoterapia, seguindo os mesmos procedimentos da avaliação inicial.

Todos os resultados decorrentes das avaliações pela MCCB foram corrigidos de acordo com as normas padronizadas descritas no manual técnico.

Para obtenção de resultados padronizados em T-score, os resultados brutos foram inseridos no programa de correção informatizada (disponibilizado no *software* da MCCB, incluído no kit da bateria em mídia física – CD-ROM) e corrigidos considerando-se o sexo biológico e a idade em anos e meses completos dos pacientes na data de aplicação do teste. Os procedimentos de correção dos testes seguiram todas as normas e orientações do manual técnico da MCCB (Nuechterlein, Green, Kern, et al., 2008), como procedimento padrão para ensaios clínicos.

Os resultados em T-score obtidos após a correção consistem em uma medida baseada na distribuição normal padrão (ver figura 1) (também chamada de distribuição Z ou Z-score, *escore Z* etc.), cuja média é 50 e o desvio padrão é 10, sendo calculada de acordo com a fórmula: $t = s(X - \mu)$. Nesta fórmula, “X” corresponde ao valor bruto obtido pelo paciente em qualquer um dos 10 testes; “ μ ” corresponde à média da população de referência e “s” corresponde ao desvio padrão da população de referência. (Anastasi & Urbina, 1997).

3.6. MATERIAIS UTILIZADOS PARA AS AVALIAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS

Bateria de Cognitiva Consensual MATRICS (*MATRICS Cognitive Consensual Battery*: MCCB), versão em português brasileiro, importada exclusivamente para essa pesquisa, comercializada pela *Psychological Assessment Resources* (PAR, Inc.), Lutz, Florida, EUA.

Laptop Dell Inspiron 15 Série 7000 adquirido exclusivamente para essa pesquisa (para aplicação do teste *Continuous Performance Test – Identical Pairs: CPT-IP*), correção das avaliações e armazenamento dos dados provenientes das avaliações

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A distribuição das variáveis foi verificada mediante ao teste de normalidade de Shapiro-Wilks e técnicas de exploração visual. Para variáveis em que foram constatadas violação da normalidade amostral, comparações entre os dois grupos de intervenção (ECT e Sham ECT) foram realizadas pelo teste não paramétrico *U* de Mann-Whitney e ANOVA de medidas repetidas, adotando-se um nível de significância de 5% ($p = < 0.05$).

Para verificar se características sociodemográficas e clínicas estão associadas com a pontuação da MCCB nos sete domínios cognitivos e o escore composto total (*MCCB composite*), foi utilizado testes X^2 de associação e teste exato de Fisher, medidas descritivas como médias, desvio padrão, e frequências absolutas e relativas, teste de comparação entre grupos *U* Mann-Whitney. A amostra foi descrita utilizando-se medidas de tendência central como média e de dispersão como desvio padrão para as variáveis quantitativas. Para as variáveis qualitativas foi utilizado frequências absolutas e relativas.

Uma vez que correlações podem ser utilizadas como medidas aproximadas de tamanho de efeito (Borenstein, Hedges, Higgins & Rothstein, 2009), construímos matrizes de correlações de Pearson para avaliar as relações entre os domínios da MATRICS e as medidas de desfecho primário (Subescalas da PANSS e a PANSS total) na amostra total, bem como correlações parciais (i.e., controladas pelos tipos de grupos) para avaliar a relação entre as pontuações totais da PANSS e da MCCB, no baseline e após 20 sessões.

Foram utilizados os programas de análise estatística SPSS versão 25 e Jamovi (versão 2.3.21).

4. RESULTADOS

Os resultados das intervenções dos pacientes com ERC submetidos a ECT ou ao Sham- ECT geraram dados que foram divididos de acordo com os seguintes aspectos: 1-Eficácia e Tolerabilidade e 2-Impacto sobre cognição, qualidade de vida, carga familiar e níveis plasmáticos de BDNF (considerado um marcador de resposta na literatura).

Apresentaremos os resultados da seguinte maneira: 4.1 e 4.2 consistirão no resumo dos principais achados dos trabalhos submetidos para publicação no periódico *Schizophrenia Research* e 4.3, apresentação desta dissertação.

4.1. RESUMO DOS ACHADOS DO ARTIGO 1: EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DAS INTERVENÇÕES ECT VERSUS SHAM-ECT

Atualmente não existem tratamentos estabelecidos para pacientes com esquizofrenia resistente à clozapina (ERC). As metanálises forneceram evidências de que as estratégias de potencialização da clozapina com antipsicóticos, como o aripiprazol, ou com a mirtazapina são eficazes para a melhora dos sintomas psicóticos e negativos, respectivamente.

A eficácia da eletroconvulsoterapia (ECT) adicionada à clozapina também se mostrou eficaz para sintomas psicóticos em metanálises, que incluíram apenas estudos que compararam a ECT com o tratamento usual (TAU), mas nenhum com placebo.

No presente ensaio clínico randomizado, comparamos 40 pacientes ambulatoriais (idade= 37,40 \pm 9,62, homens= 77,5%, duração da doença= 14,95 \pm 8,32 anos, pontuação média total da PANSS= 101,10 \pm 24,91, níveis plasmáticos basais de clozapina= 931,19 \pm 692,90 ng/mL) preenchendo critérios de ERC bem definidos (incluindo níveis plasmáticos basais de clozapina \geq 350ng/mL), 20 sessões de ECT (n=21) ou Sham-ECT (n=19) (figura 3).

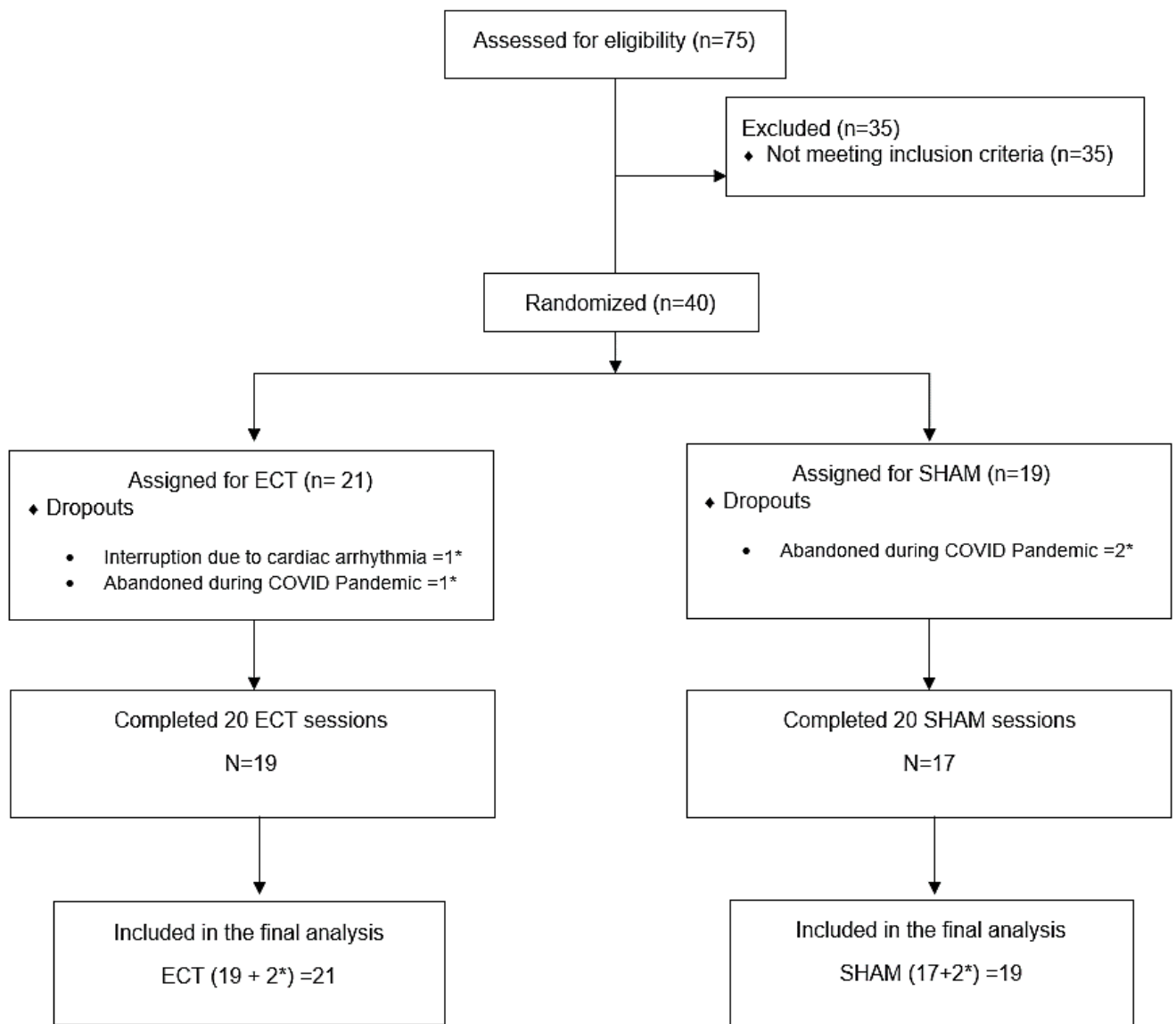
O desfecho primário foi a pontuação total da PANSS, os principais resultados secundários foram as pontuações das subescalas PANSS, as dimensões de cinco fatores do PANSS (Negativo, Positivo, Ansiedade-Depressão, Cognitivo-Desorganizado e Excitação), a PANSS-6 e a Escala de Depressão de Calgary. Para as análises, foi utilizada a técnica de Modelos Mistos Lineares (*Linear Mixed Models* - LLM).

Ambos os grupos não mostraram diferenças na linha de base do estudo, exceto nos anos de escolaridade, que foram inseridos como uma covariável. As interações Tempo x Grupo não foram significativas para PANSS total ($F=0,12$; $p=0,73$), PANSS Positiva ($F=0,27$, $p=0,61$), PANSS Negativa ($F=0,25$, $p=0,62$) e PANSS Psicopatologia Geral ($F=0,01$), $p = 0,94$), bem como para todos os cinco fatores da PANSS, a PANSS-6 e Calgary. Todos as pontuações da PANSS fatorial, PANSS tradicional e PANSS-6 mostraram um efeito de tempo significativo, exceto para sintomas negativos.

Estudos maiores usando Sham-ECT são necessários para descartar um erro tipo II desses achados negativos.

Abaixo apresentamos para maior clareza: o diagrama CONSORT do estudo (figura 2), a tabela dos dados demográficos e das variáveis de desfecho primárias e secundárias na linha de base (tabela 6) e a tabela da análise do desfecho primário (PANSS e subescalas) por meio de Modelos Lineares Mistos (LMM) (tabela 7) que é um tipo de Análise de Variância (ANOVA) com medidas repetidas. Além disso incluímos também tabela suplementar 1 do artigo (tabela 8), com a distribuição dos efeitos colaterais. Mais informações podem ser encontradas no anexo A.

Figura 2. Flow Chart CONSORT Diagram



Como podemos observar pelo diagrama Consort, dois pacientes do grupo ECT iniciaram o tratamento, porém abandonaram o estudo após algumas sessões, o mesmo ocorreu com dois pacientes do grupo Sham-ECT. No entanto os dados destes pacientes foram considerados na análise final, uma vez que o método estatístico LMM é um método por “intenção de tratar”, balanceando as discrepâncias no caso de medidas repetidas (Cnaan, Laird & Slasor, 1997).

Tabela 6 - Dados demográficos e resultados das variáveis primárias e secundárias na linha de base do estudo

Variáveis	N	Média (± DP)	ECT (n=21)	Sham-ECT (n=19)	Test	p
Idade (anos)	40	37.40 (9.62)	38.14 (10.94)	36.58 (8.14)	-0.51	0.61
Escolaridade (anos)	38	10.89 (2.70)	9.80 (2.53)	12.11 (2.40)	-2.88	0.007
Duração da Doença (anos)	40	14.95 (8.32)	14.14 (9.76)	15.84 (6.53)	-0.64	0.53
Número de Hospitalizações	39	3.79 (3.29)	4.55 (3.79)	3.00 (2.54)	1.04	0.35
Clozapina (Plasmática)	40	931.19 (692.90)	879.33 (455.32)	988.51 (896.26)	-0.49	0.63
Clozapina (Dose Oral)	40	633.13 (170.44)	605.95 (159.86)	663.16 (180.93)	-1.06	0.30
PANSS Positiva	40	25.00 (6.48)	24.62 (6.92)	25.42 (6.14)	-0.40	0.71
PANSS Negativa	40	25.10 (10.46)	26.86 (9.52)	23.16 (11.35)	1.12	0.27
PANSS Geral	40	51.00 (12.75)	51.76 (12.37)	50.16 (13.45)	0.39	0.70
PANSS Total	40	101.10 (24.91)	103.24 (23.47)	98.74 (26.84)	0.57	0.58
PANSS Fator Negativo	40	24.15 (11.43)	26.14 (10.62)	21.95 (12.16)	1.17	0.25
PANSS Fator Positivo	40	19.70 (5.02)	19.48 (5.13)	19.95 (5.04)	-0.29	0.77
PANSS Fator Ans. / Dep.	40	13.53 (3.43)	13.38 (3.96)	13.68 (2.83)	-0.28	0.78
PANSS Fator Cog. / Des.	40	13.90 (5.30)	14.57 (4.95)	13.16 (5.71)	0.84	0.41
PANSS Fator Excitação	40	6.15 (3.77)	5.52 (4.16)	6.84 (3.25)	-1.11	0.27
PANSS - 6	40	24.30 (6.57)	25.14 (5.83)	23.27 (7.35)	0.85	0.40
Calgary	39	4.44 (4.77)	4.80 (5.37)	4.05 (4.16)	0.48	0.63

Nota. Calgary= Calgary Depression Rating Scale; Clozapina (Plasmática)= Níveis plasmáticos in ng/mL; Clozapina (Dose Oral) = Doses em mg; ECT=Eletroconvulsoterapia; N= número total de pacientes incluídos no estudo; p= significância estatística; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; Ans./Dep.= Ansiedade e Depressão; Cog./Des= Cognitivo e Desorganização; DP= Desvio Padrão; Test= Student's t test (two-tailed); Test= t test.

Como podemos observar na tabela 6, os grupos ECT e Sham- ECT não apresentavam diferenças estatisticamente significantes na linha de base exceto em termos de escolaridade (medida em anos completos de estudo), que entrou como covariada em todas as análises realizadas.

Em termos do desfecho primário (PANSS total) não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quando observamos a interação entre

grupos e o tempo (tabela 7). Podemos observar que ocorreu um efeito de tempo, ou seja, os dois grupos apresentaram uma redução significativa na gravidade dos sintomas positivos (PANSS positiva), gerais (PANSS Psicopatologia Geral) e totais (PANSS Total) mas o mesmo não ocorreu com os sintomas negativos (PANSS Negativa)

Tabela 7 - Modelos Mistos Lineares para a PANSS tradicional

Subescala	Source	F	p
PANSS Positiva	(Intercept)	60.30	< 0.001
	Tempo	23.93	< 0.001
	Grupo	2.71	0.109
	Escolaridade	3.63	0.065
	Tempo X Grupo	0.27	0.609
PANSS Negativa	(Intercept)	26.52	< 0.001
	Tempo	2.39	0.132
	Grupo	0.02	0.877
	Escolaridade	2.85	0.101
	Tempo X Grupo	0.25	0.618
PANSS Geral	(Intercept)	62.56	< 0.001
	Tempo	7.88	0.008
	Grupo	0.37	0.545
	Escolaridade	4.08	0.051
	Tempo X Grupo	0.01	0.938
PANSS Total	(Intercept)	68.50	< 0.001
	Tempo	13.14	< 0.001
	Grupo	0.41	0.527
	Escolaridade	5.12	0.030
	Tempo X Grupo	0.12	0.727

Nota. PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; Tempo x Grupo= Interação de tempo versus grupo de intervenção.

Em relação a queixas de efeitos colaterais do tratamento com ECT ou Sham-ECT (tabela 8), não houve diferenças estatisticamente significantes entre grupos.

Tabela 8 - Frequência de efeitos adversos dos pacientes que receberam ECT ou Sham-ECT

Adverse Events (n, %)	Total (n=34)	ECT (n=18)	Sham (n=16)	p *
NAUSEA	3 (8.8)	2 (11.1)	1 (6.3)	1.00
DOR DE CABEÇA	5 (14.7)	3 (16.7)	2 (12.5)	1.00
DOR CORPORAL ^A	3 (9.1)	2 (11.1)	1 (6.7)	1.00
RUBOR FACIAL	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (6.3)	0.47
TONTURA	3 (8.8)	1 (5.6)	2 (12.5)	0.59
SONOLÊNCIA	8 (23.5)	4 (22.2)	4 (25.0)	1.00
DOR MANDIBULAR	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (6.3)	0.47

Nota. * Fisher's exact test, two-tailed; ^a n=33, Sham-ECT: n=15

Assim os resultados do presente estudo replicam aqueles encontrados no estudo piloto publicado em 2017 (Melzer-Ribeiro et al., 2017), que continha uma amostra menor de pacientes (N= 23), os quais receberam menor número de sessões (12). Maiores informações sobre o artigo (*Randomized, double-blind, sham-controlled trial of electroconvulsive therapy in patients with clozapine-resistant schizophrenia: Part I: Efficacy and Tolerability*) podem ser encontradas no anexo A.

4.2. RESUMO DOS ACHADOS DO ARTIGO 2: AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS DO IMPACTO DAS INTERVENÇÕES ECT VERSUS SHAM-ECT SOBRE A COGNIÇÃO, BDNF, QUALIDADE DE VIDA E SOBRECARGA FAMILIAR

O impacto da terapia eletroconvulsiva (ECT) sobre a cognição, qualidade de vida e sobrecarga do cuidador em pacientes com esquizofrenia resistente à clozapina (ERC) é desconhecido. Além disso, embora o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) tenha sido um preditor da resposta da ECT na depressão, esta relação não foi avaliada em pacientes com ERC.

Este estudo teve como objetivo avaliar a cognição, tal como mensurada pela MCCB, a qualidade de vida, avaliada pela *Quality of Life Scale* (QoL), e a sobrecarga do cuidador, avaliada pela versão brasileira da *Family Burden Interview Schedule* (FBIS-BR), bem como os níveis plasmáticos de BDNF, no início e após 20 sessões de ECT ou Sham-ECT em pacientes que participaram de um ensaio duplo-cego randomizado controlado de aumento de clozapina em pacientes com critérios de ERC bem definidos.

Considerando a amostra completa de pacientes aptos para avaliação neuropsicológica e avaliados pela MCCB (N= 23) na linha de base do estudo, as médias do desempenho cognitivo dos pacientes evidenciaram comprometimento cognitivo moderado à severo em todos os domínios avaliados pela MCCB, bem como na pontuação composta total, salvo pelo domínio de cognição social.

Ainda na linha de base do estudo, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao desempenho cognitivo na MCCB nos domínios de: velocidade de processamento, memória operacional, cognição social e na pontuação composta total, todos favorecendo o grupo Sham-ECT (tabela 9). Os dados foram analisados por meio da ANOVA de medidas repetidas não foram incluídos dados dos pacientes que abandonaram o estudo.

Tabela 9 - Pontuação em T-score dos domínios cognitivos da MCCB por grupo na linha de base

	Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Stat	p
Velocidade de Processamento	ECT	12	6.08	11.996	-2.740	0.012
	Sham	11	20.27	12.807		
Atenção \ Vigília	ECT	12	20.17	11.535	-1.141	0.267
	Sham	11	26.36	14.473		
Memória Operacional	ECT	12	19.17	12.357	-3.456	0.002
	Sham	11	35.91	10.719		
Aprendizagem Verbal	ECT	12	32.17	6.028	0.943	0.356
	Sham	11	29.73	6.373		
Aprendizagem Visual	ECT	12	20.75	14.772	-0.389	0.701
	Sham	11	23.27	16.298		
Raciocínio	ECT	12	32.00	9.723	0.255	0.801
	Sham	11	31.09	7.006		
Cognição Social	ECT	12	37.25	19.113	-2.718	0.013
	Sham	11	55.73	12.459		
Total (Composite)	ECT	12	7.83	13.279	-2.326	0.030
	Sham	11	20.27	12.273		

A análise por meio da ANOVA de Medidas Repetidas (tabela 10) não evidenciou diferenças estatisticamente significativas em todos os domínios da MCCB quando comparamos as intervenções ECT ou Sham quando observamos os testes que avaliaram a interação grupos com o tempo. Houve um efeito do fator escolaridade nos seguintes domínios: velocidade de processamento, atenção/vigília, aprendizagem visual, e no *composite* total.

Somente a cognição social mostrou um efeito de grupo, e não foi observado efeito de tempo sobre qualquer dos domínios da MCCB.

Tabela 10 - ANOVA de Medidas Repetidas dos domínios cognitivos da MCCB, covariada com anos de escolaridade

DOMÍNIO COGNITIVO	Fonte	F	p
VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO	(Intercept)	1,00	0,33
	Tempo	0,30	0,59
	Grupo	0,52	0,48
	Escolaridade	5,05	0,04
	Tempo X Grupo	1,34	0,26
ATENÇÃO / VIGÍLIA	(Intercept)	0,16	0,69
	Tempo	0,16	0,69
	Grupo	0,00	0,96
	Escolaridade	4,53	0,05
	Tempo X Grupo	0,37	0,55
MEMÓRIA OPERACIONAL	(Intercept)	1,04	0,32
	Tempo	0,06	0,80
	Grupo	2,83	0,11
	Escolaridade	1,79	0,20
	Tempo X Grupo	0,75	0,40
APRENDIZAGEM VERBAL	(Intercept)	26,44	0,00
	Tempo	0,57	0,46
	Grupo	0,82	0,37
	Escolaridade	0,14	0,71
	Tempo X Grupo	0,14	0,71
APRENDIZAGEM VISUAL	(Intercept)	1,02	0,33
	Tempo	0,03	0,88
	Grupo	0,31	0,58
	Escolaridade	7,54	0,01
	Tempo X Grupo	2,72	0,11
RACIOCÍNIO & RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS	(Intercept)	7,02	0,02
	Tempo	0,51	0,48
	Grupo	0,79	0,39
	Escolaridade	1,73	0,20
	Tempo X Grupo	0,65	0,43
COGNIÇÃO SOCIAL	(Intercept)	11,61	0,00
	Tempo	0,15	0,70
	Grupo	8,35	0,01
	Escolaridade	0,02	0,89
	Tempo X Grupo	0,04	0,85
PONTUAÇÃO COMPOSTA TOTAL	(Intercept)	1,01	0,33
	Tempo	0,01	0,92
	Grupo	0,55	0,47
	Escolaridade	4,65	0,04
	Tempo X Grupo	0,00	0,95

Em relação aos demais desfechos (qualidade de vida, sobrecarga do cuidador ou níveis plasmáticos de BDNF), não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos que receberam ECT ou Sham-ECT na linha de base do estudo (tabela 11).

Tabela 11 - Pontuação composta total da MCCB (*composite*) em T-score; *Quality of Life*, FBIS objetiva e subjetiva e níveis plasmáticos de BDNF da amostra total na linha de base do estudo

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
MCCB <i>Composite</i>	23	-20	35	13.78	14.04
QoL	39	0	55	16.90	11.187
FBIS Objetiva	30	1.61	4.00	2.77	0.72
FBIS subjetiva	30	1.01	3.62	2.34	0.623
BDNF	28	282.13	2450.70	1397.37	622.73

Nota. MCCB= MATRICS Consensus Cognitive Battery; FBIS=Family Burden Interview Scale; BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor; QoL=Quality of Life Scale.

Os desfechos de qualidade de vida, sobrecarga do cuidador ou níveis plasmáticos de BDNF avaliadas pela ANOVA de Medidas Repetidas, tendo a escolaridade medida em anos como covariada, não revelou , um efeito de tempo ou um efeito de interação entre grupos e tempo. . Somente foi observado um efeito de tempo sobre as escalas objetiva e subjetiva da FBIS-BR. A escolaridade medida em anos não teve qualquer influência sobre nenhum dos desfechos mencionados (tabela 12).

Tabela 12 - ANOVA de Medidas Repetidas das escalas *Quality of Life*, FBIS-BR e dosagem de BDNF, covariadas com anos de escolaridade

VARIÁVEL	Fonte	F	p
Quality of Life	(Intercept)	1,23	0,28
	Tempo	1,95	0,17
	Grupo	0,77	0,39
	Escolaridade	1,99	0,17
	Tempo X Grupo	0,01	0,92
FBIS objetiva	(Intercept)	39,82	0,00
	Tempo	9,14	0,01
	Grupo	0,25	0,62
	Escolaridade	1,10	0,31
	Tempo X Grupo	2,83	0,11
FBIS subjetiva	(Intercept)	27,03	0,00
	Tempo	5,28	0,03
	Grupo	3,20	0,09
	Escolaridade	0,44	0,52
	Tempo X Grupo	1,76	0,20
BDNF	(Intercept)	13,09	0,00
	Tempo	0,86	0,36
	Grupo	1,13	0,30
	Escolaridade	0,20	0,66
	Tempo X Grupo	1,77	0,20

Nota. FBIS= Family Burden Inventory Schedule; BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor Tempo= linha de base x pós- intervenção; Grupo= ECT x Sham-ECT; Escolaridade= anos completos de estudo.

Maiores informações sobre todos os achados desse artigo (*Randomized, double-blind, sham-controlled trial of electroconvulsive therapy in patients with clozapine-resistant schizophrenia: Part 2: Impact on Cognition, Quality of Life, Caregiver Burden and Brain Derived Neurotrophic Factor*) podem ser encontradas no anexo B.

4.3. CARACTERIZAÇÃO DA MOSTRA DE PACIENTES COM ERC DO ENSAIO CLÍNICO, DE ACORDO COM A MCCB E SUAS CORRELAÇÕES COM A PSICOPATOLOGIA, AVALIADA PELA PANSS

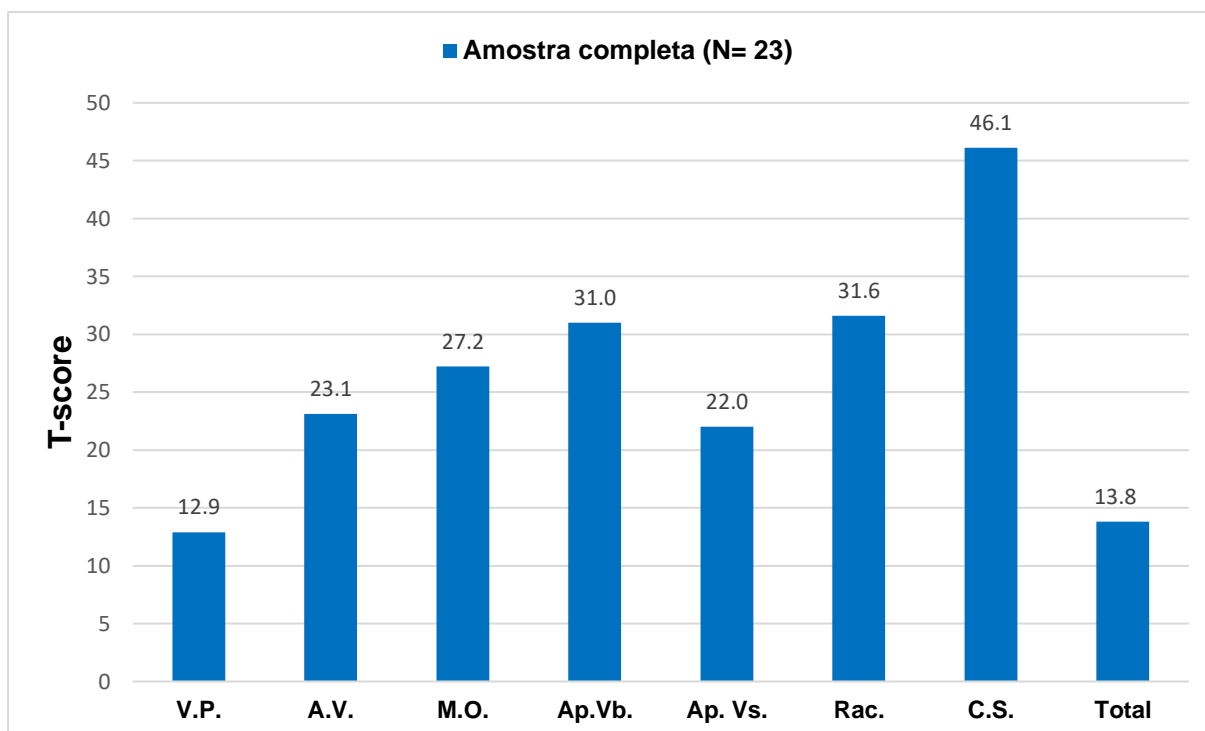
Como expusemos anteriormente, tudo leva a crer que a amostra dos pacientes que participaram dos dois estudos, submetidos para publicação, apresenta características especiais e para tal apresentamos abaixo a caracterização neuropsicológica e psicopatológica dessa amostra de pacientes com ERC dos referidos estudos, avaliada pela MCCB (tabela 13) e PANSS (tabela 14), respectivamente, com dados completos na linha de base e após 20 sessões de ECT ou Sham-ECT.

A partir dos dados do artigo 2, a amostra utilizada para esta caracterização e que foi composta por 23 pacientes (19 homens e 4 mulheres), considerados aptos para avaliação neuropsicológica. A diferença no número total de pacientes em relação ao ensaio clínico previamente apresentado (N=40) se dá devido ao alto nível de comprometimento cognitivo em 17 pacientes (42,5%) que demonstraram incapacidade parcial ou total para as avaliações com a MCCB.

Tabela 13 - Pontuação em T-score dos domínios cognitivos da MCCB da amostra completa na linha de base

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Velocidade de Processamento	23	-20	38	12.9	14.11
Atenção \ Vigília	23	-6	44	23.1	13.11
Memória Operacional	23	2	53	27.2	14.2
Aprendizagem Verbal	23	21	44	31	6.18
Aprendizagem Visual	23	5	55	22	15.22
Raciocínio	23	19	59	31.6	8.35
Cognição Social	23	-17	74	46.1	18.5
Pontuação Total (Composite)	23	-20	35	13.8	14.04

Gráfico 1 - Médias em T-score dos domínios cognitivos da MCCB da amostra completa na linha de base



Nota. V.P. = Velocidade de processamento; A.V. = Atenção \ Vigília; M.O. = Memória Operacional; Ap. Vb. = Aprendizagem Verbal; Ap. Vs. = Aprendizagem S=Visual; Rac. = Raciocínio; C.S. = Cognição social.

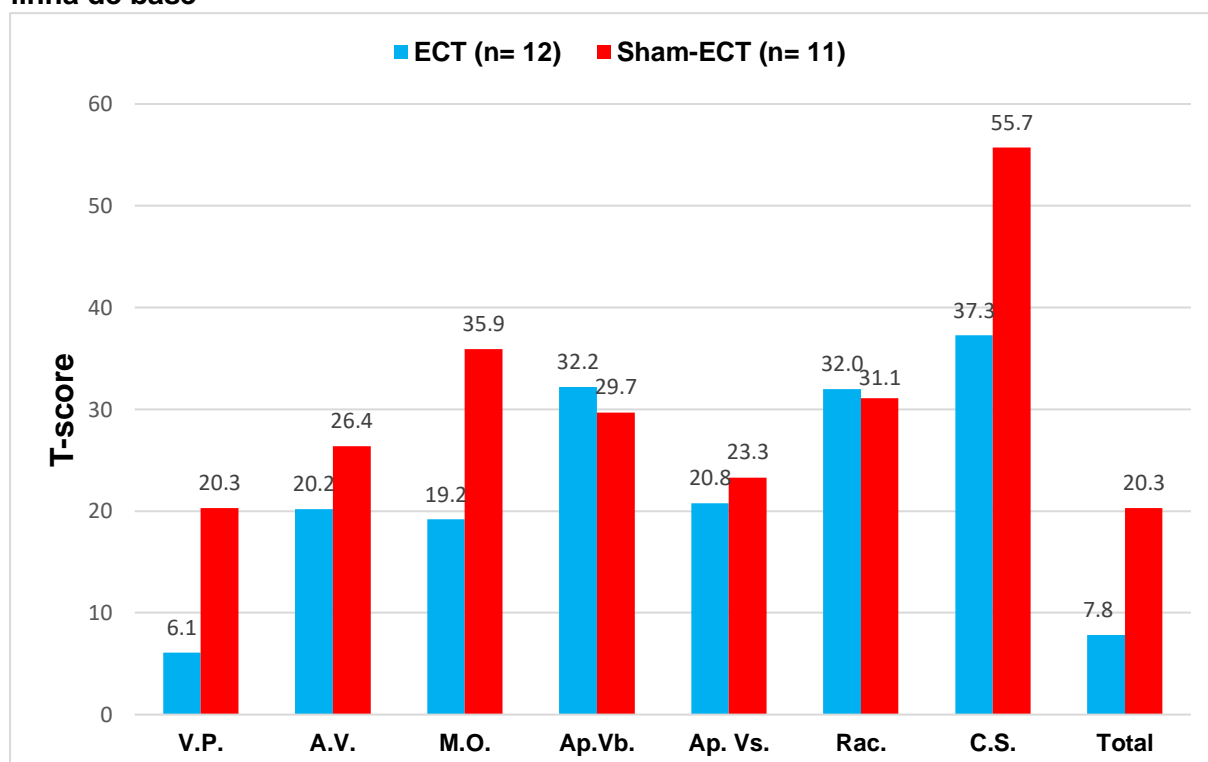
Seguindo a classificação de valores em T-score proposta por Iverson (2011), os resultados obtidos após avaliação pela MCCB foram classificados da seguinte forma: valores de T-score ≥ 45 foram classificados como “preservado”, T-score 40-44 foram classificados como “abaixo da média”, T-score= 35-39 foram classificados como “levemente comprometido”, T-score= 20-34 foram classificados como “moderadamente comprometido”, T-score <20 foram classificados como “severamente comprometido”.

Os valores médios obtidos pelos pacientes na linha de base do estudo evidenciaram comprometimento severo nos domínios de: velocidade de processamento e na pontuação composta total. Pacientes também apresentam comprometimento moderado nos domínios de atenção / vigília, memória operacional, aprendizagem verbal e visual e raciocínio e resolução de problemas. Apenas o domínio cognitivo de cognição social apresentou valores médios classificados como “preservado” (tabela 7).

Esses dados evidenciaram que os pacientes incluídos em nosso estudo, na linha de base, apresentam pontuações consideravelmente inferiores às aquelas encontradas por Georgiades et al., (2017), na qual os domínios cognitivos de: atenção/vigilância, memória operacional, aprendizagem verbal, aprendizagem visual, raciocínio e resolução de problemas e cognição social encontram-se “levemente comprometidos” e a pontuação composta total encontra-se “moderadamente comprometida”, em contraste com nossa amostra, na qual, salvo por apenas um domínio cognitivo preservado (cognição social), o desempenho geral de nossos pacientes na linha de base do estudo evidenciou comprometimento moderado à severo.

Como previamente mencionado, comparação entre os grupos de intervenção na linha de base do estudo (tabela 9) evidenciou diferenças significativas nos domínios cognitivos de velocidade de processamento, memória operacional, cognição social e a pontuação composta total (*composite*), favorecendo o grupo Sham-ECT (gráfico 2).

Gráfico 2 - Médias em T-score dos domínios cognitivos da MCCB por grupo na linha de base



Nota. V.P. = Velocidade de processamento; A.V. = Atenção \ Vigília; M.O. = Memória Operacional; Ap. Vb. = Aprendizagem Verbal; Ap. Vs. = Aprendizagem S=Visual; Rac. = Raciocínio; C.S. = Cognição social.

Em relação aos dados demográficos e psicopatológicos da amostra do presente estudo (tabela 14), esses evidenciaram que nossos pacientes apresentam médias de idade e anos completos de escolaridade similares à amostra brasileira de Fonseca et al., (2017) e à amostra do estudo CATIE (Keefe et al., 2006), no entanto, os pacientes incluídos em nosso estudo apresentam maior severidade psicopatológica em todas as subescalas da PANSS e a escala total, em comparação a ambos estudos citados (PANSS total: Fonseca et al., 2017: N= 99, m= 60.12, DP= 15.88 e Keefe et al., 2006: N= 1460, m= 75.67, DP= 17.56).

Tabela 14 - Dados demográficos e psicopatológicos da amostra completa na linha de base do estudo

DADOS DEMOGRÁFICOS					
SEXO n (%)	Homens= 19 (83%)		Mulheres= 4 (17%)		Total= 23 (100%)
	N	Mínimo	Máximo	Média	DP
IDADE (ANOS)	23	22	50	36,17	8,82
ESCOLARIDADE (ANOS)	23	5	17	11,04	2,85
N. DE HOSPITALIZAÇÕES	23	0	10	3,26	3,00
DURAÇÃO DA DOENÇA	23	2	34	14,57	8,37

PANSS					
	N	Mínimo	Máximo	Média	DP
PANSS Positiva	23	15	37	23,70	5,52
PANSS Negativa	23	9	42	22,17	9,01
PANSS Geral	23	29	72	47,04	10,40
PANSS Total	23	58	137	92,91	19,59

PANSS FATORIAL					
	N	Mínimo	Máximo	Média	DP
Fator Positivo	23	13	28	19,13	4,22
Fator Negativo	23	7	43	21,78	10,10
Fator Ans. / Depr.	23	8	20	13,35	2,96
Fator Cog. / Desorg	23	4	23	11,87	4,41
Fator Excitação	23	3	13	5,48	3,18
PANSS - 6	23	14	34	22,39	5,50

Nota. MCCB= MATRICS Consensus Cognitive Battery; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; Ans./Depr.= Ansiedade e Depressão; Cog./Desor= Cognitivo e Desorganização.

Em relação ao desempenho cognitivo pela MCCB dos pacientes desse estudo, observamos comprometimentos globais concentrados entre comprometimento moderado e severo, salvo pelo domínio cognitivo de cognição social, que se encontra preservado (tabela 9).

Comparações diretas entre o desempenho de nossos pacientes aquele de pacientes em estudos brasileiros que também utilizaram a MCCB (Fonseca et al., 2017 e Czepielewski et al., 2022) não são possíveis, uma vez que o estudo de Fonseca et al., (2017) que consistiu na padronização da MCCB para a população brasileira, apresentou apenas pontuações brutas (i.e., pontuações não corrigidas por sexo e idade, tal como instruído no manual técnico da MCCB para ensaios clínicos) para cada um dos 10 testes da MCCB e também não incluiu pontuação composta total (*composite*).

Já em relação ao estudo de Czepielewski et al., (2022), que consistiu em uma análise dos efeitos socioeconômicos sobre a cognição de pacientes com esquizofrenia, não foi utilizada a MCCB completa (o teste MSCEIT-ME que avalia cognição social não foi aplicado), assim impossibilitando a obtenção de valores referentes ao perfil cognitivo por meio da pontuação composta total. Além disso, Czepielewski et al., (2022) apresentou resultados dos 9 testes restantes da MCCB em Z-score por meio da média e desvio padrão da amostra composta por indivíduos saudáveis incluídos no estudo, em contraste com os resultados de nossos pacientes que realizaram a MCCB integralmente e tiveram seus resultados corrigidos por sexo e idade, de acordo com as orientações do manual técnico para ensaios clínicos (Nuechterlein et al., 2008 & Kern et al., 2008). Além dessas questões, o tipo de tratamento e/ou nível de resposta a esses, não foi informado nos estudos de Fonseca et al., (2017) ou Czepielewski et al., (2022).

Comparados ao desempenho cognitivo de pacientes com esquizofrenia avaliados pela MCCB em outros estudos (tabela 15, Gráfico 3) (Georgiades et al., 2017; Rodriguez-Jimenez et al., 2019 e Plichta et al., 2023), nossos pacientes consistentemente apresentam pior desempenho cognitivo global, mesmo quando comparados com pacientes crônicos (Rodriguez-Jimenez et al., 2019) e com pacientes com esquizofrenia deficitária (i.e., esquizofrenia com predominância de sintomas negativos e comprometimento cognitivo - Plichta et

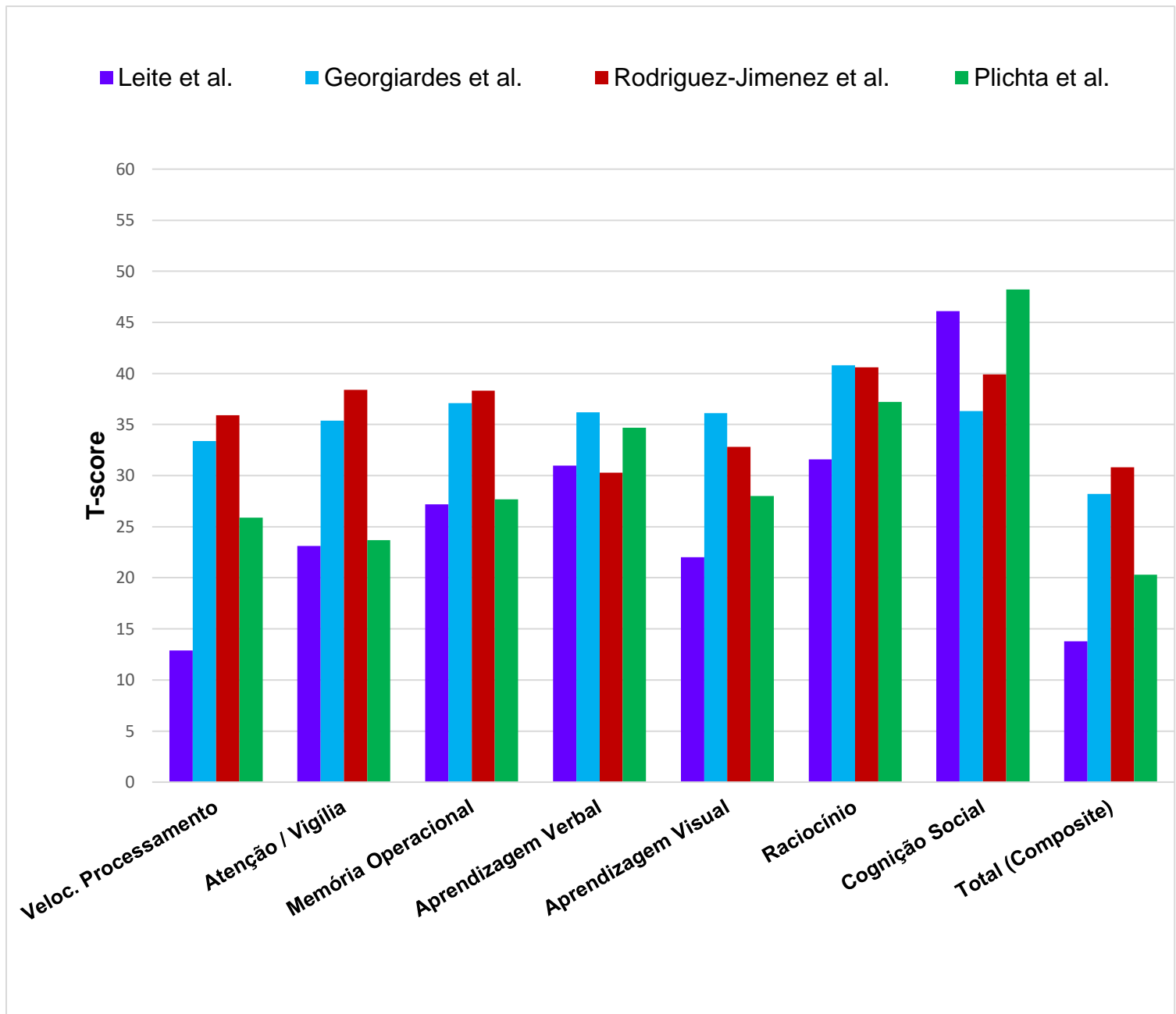
al., 2023), evidenciando a maior severidade de comprometimentos cognitivos os pacientes incluídos em nosso estudo.

Tabela 15 - Resultados em T-score da MCCB completa em diferentes estudos

M (DP)	V.P.	A / V	M.O.	Ap. Ver.	Ap. Vis.	Rac.	C.S.	Total
Leite et al., (N= 23)	12.9 (14.1)	23.1 (13.1)	27.2 (14.2)	31.0 (6.18)	22.0 (15.2)	31.6 (8.35)	46.1 (18.5)	13.8 (14.04)
Georgiades et al., (2017) (N= 1814) *	33.4 (12.2)	35.4 (11.5)	37.1 (12.1)	36.2 (7.91)	36.1 (11.9)	40.8 (9.3)	36.3 (13.1)	28.2 (12.4)
Rodriguez-Jimenez et al., (2019) (N= 293)	35.9 (10.5)	38.4 (9.6)	38.3 (11.3)	30.3 (13.6)	32.8 (14.1)	40.6 (11.6)	39.9 (12.6)	30.8 (12.6)
Plichta et al., (2023) (N= 29)	25.9 (11.5)	23.7 (11.5)	27.7 (11.4)	34.7 (9.2)	28.0 (13.7)	37.2 (7.8)	48.2 (16.4)	20.3 (12.8)

Nota. V.P. = Velocidade de processamento; A.V. = Atenção \ Vigília; M.O. = Memória Operacional; Ap. Ver= Aprendizagem Verbal; Ap. Vis = Aprendizagem S=Visual; Rac. = Raciocínio; C.S. = Cognição social; M= média; DP= desvio padrão. *= amostra total de Georgiades et al., (2017) varia entre 1814 e 1907 pacientes.

Gráfico 3 - Resultados em T-score da MCCB completa em diferentes estudos



Nossos pacientes apresentam melhor desempenho cognitivo apenas no domínio de cognição social em comparação a pacientes estáveis (Georgiades et al., 2017) e pacientes crônicos (Rodriguez-Jimenez et al., 2019).

Em relação a correlação entre os níveis de gravidade psicopatológica (avaliadas pela PANSS) e o desempenho cognitivo global (avaliado pela pontuação composta da MCCB ou *composite*), aplicamos a correção de

Bonferroni e encontramos correlações negativas significativas entre as subescalas negativa, geral e total da PANSS e o *composite* da MCCB (tabela 16), evidenciando que a maior gravidade psicopatológica nessas subescalas estão significativamente correlacionadas com pior desempenho cognitivo geral e vice-versa.

O resultado da subescala positiva da PANSS, no entanto, não evidenciou correlação significativa com a pontuação composta total (*composite*) da MCCB, tal como observado no estudo CATIE, na qual déficits cognitivos observamos por meio de avaliação neuropsicológica apresentaram-se como, essencialmente, independentes dos sintomas positivos da esquizofrenia (Keefe et al., 2006).

Tabela 16 - Correlações entre *composite* T-score da MCCB e a PANSS

		MCCB <i>Composite</i>	PANSS Positiva	PANSS Negativa	PANSS Geral	PANSS Total
MCCB <i>Composite</i>	Pearson's r	1	,000	-,698**	-,616**	-,648**
	Sig. (bilateral)		,999	,000	,002	,001
	N	23	23	23	23	23
PANSS Positiva	Pearson's r	,000	1	-,146	,331	,390
	Sig. (bilateral)	,999		,507	,123	,066
	N	23	23	23	23	23
PANSS Negativa	Pearson's r	-,698**	-,146	1	,749**	,817**
	Sig. (bilateral)	,000	,507		,000	,000
	N	23	23	23	23	23
PANSS Geral	Pearson's r	-,616**	,331	,749**	1	,969**
	Sig. (bilateral)	,002	,123	,000		,000
	N	23	23	23	23	23
PANSS Total	Pearson's r	-,648**	,390	,817**	,969**	1
	Sig. (bilateral)	,001	,066	,000	,000	
	N	23	23	23	23	23

Nota. MCCB= MATRICS Consensus Cognitive Battery; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale

Observamos também que *composite* da MCCB apresentou robustas correlações negativas com os sintomas da PANSS fatorial no fator negativo, fator cognitivo / de desorganização e o total da PANSS-6 (tabela 17).

Tabela 17 - Matriz de correlações entre o *composite* da MCCB e os índices fatoriais da PANSS fatorial, obtidos por meio de análise fatorial (Freitas et al., 2019)

		MCCB <i>Composite</i>	Fator Negativo	Fator Positivo	Fator Ans./Depr.	Fator Cog./Desor.	Fator Excitação	PANSS-6
MCCB <i>Composite</i>	Pearson's r	1	-,613**	,080	,225	-,829**	,119	-,634**
	Sig. (bilateral)		,002	,716	,302	,000	,588	,001
	N	23	23	23	23	23	23	23
Fator Negativo	Pearson's r	-,613**	1	-,305	,069	,593**	,125	,915**
	Sig. (bilateral)	,002		,157	,753	,003	,571	,000
	N	23	23	23	23	23	23	23
Fator Positivo	Pearson's r	,080	-,305	1	,276	,106	,282	,033
	Sig. (bilateral)	,716	,157		,203	,631	,192	,881
	N	23	23	23	23	23	23	23
Fator Ans./Depr.	Pearson's r	,225	,069	,276	1	-,285	,304	,058
	Sig. (bilateral)	,302	,753	,203		,188	,159	,792
	N	23	23	23	23	23	23	23
Fator Cog./Desor	Pearson's r	-,829**	,593**	,106	-,285	1	-,041	,702**
	Sig. (bilateral)	,000	,003	,631	,188		,854	,000
	N	23	23	23	23	23	23	23
Fator Excitação	Pearson's r	,119	,125	,282	,304	-,041	1	,207
	Sig. (bilateral)	,588	,571	,192	,159	,854		,344
	N	23	23	23	23	23	23	23
PANSS-6	Pearson's r	-,634**	,915**	,033	,058	,702**	,207	1
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,881	,792	,000	,344	
	N	23	23	23	23	23	23	23

Nota. MCCB= MATRICS Consensus Cognitive Battery; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; Ans./Depr.= Ansiedade e Depressão; Cog./Desor= Cognitivo e Desorganização.

Ao verificarmos componentes do índice do fator cognitivo/ desorganização da PANSS fatorial, (a saber: P2 desorganização conceitual; N5= Dificuldade com o pensamento abstrato; N7= Pensamento estereotipado e G5= maneirismos e postura), observamos correlações robustas e significantes entre o *composite* da MCCB e os sintomas de desorganização conceitual, dificuldade com o pensamento abstrato e maneirismos e postura, porém não em relação foram observadas correlações com o sintoma de pensamento estereotipado. Quando aplicada da correção de Bonferroni ($p=0.005$), três correlações mantiveram-se significantes (P2, N5 e G5) (tabela 18).

Tabela 18 - Correlações entre o *composite* da MCCB e o fator cognitivo/desorganização da PANSS, obtido por análise fatorial (Freitas et al., 2019)

		MCCB <i>Composite</i>	P2	N5	N7	G5
MCCB <i>Composite</i>	Pearson's r	1	-,679**	-,672**	-,409	-,752**
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,053	,000
	N	23	23	23	23	23
P2	Pearson's r	-,679**	1	,468*	,693**	,496*
	Sig. (bilateral)	,000		,024	,000	,016
	N	23	23	23	23	23
N5	Pearson's r	-,672**	,468*	1	,195	,527**
	Sig. (bilateral)	,000	,024		,372	,010
	N	23	23	23	23	23
N7	Pearson's r	-,409	,693**	,195	1	,450*
	Sig. (bilateral)	,053	,000	,372		,031
	N	23	23	23	23	23
G5	Pearson's r	-,752**	,496*	,527**	,450*	1
	Sig. (bilateral)	,000	,016	,010	,031	
	N	23	23	23	23	23

Nota. MCCB= MATRICS Consensus Cognitive Battery; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale

A PANSS - 6 é composta por 3 sintomas positivos (P1= Delírios; P2= Desorganização Conceitual e P3= Conduta Alucinatória) e 3 sintomas negativos (N1= Embotamento Afetivo; N4= Retraimento Social e N6= Falta de espontaneidade do fluxo da conversação) da PANSS tradicional, sendo considerada uma medida válida e com capacidade de escalabilidade para avaliação da gravidade da ERT (Østergaard et al., 2018)

Considerando isso, realizamos correlações entre o *composite* da MCCB e os componentes da PANSS-6 (tabela 19) e observamos significância estatística com os sintomas de: desorganização conceitual, embotamento afetivo, retraimento emocional e falta de espontaneidade no fluxo da conversação. No entanto quando realizamos a correção de Bonferroni ($p=0.0024$) somente a correlação com desorganização conceitual (P2) manteve-se significativa, embora a correlação com falta de espontaneidade no fluxo da conversação aproximou-se no nível de significância exigido.

Tabela 19 - Correlações entre o *composite* da MCCB e componentes da PANSS - 6

		MCCB <i>Composite</i>	P1	P2	P3	N1	N4	N6
MCCB <i>Composite</i>	Pearson's r	1	,196	-,679**	-,047	-,483*	-,530**	-,592**
	Sig. (bilateral)		,369	,000	,830	,020	,009	,003
	N	23	23	23	23	23	23	23
P1	Pearson's r	,196	1	,268	-,006	-,265	-,065	-,177
	Sig. (bilateral)	,369		,216	,978	,222	,769	,420
	N	23	23	23	23	23	23	23
P2	Pearson's r	-,679**	,268	1	,138	,236	,444*	,394
	Sig. (bilateral)	,000	,216		,531	,279	,034	,063
	N	23	23	23	23	23	23	23
P3	Pearson's r	-,047	-,006	,138	1	,021	-,074	-,094
	Sig. (bilateral)	,830	,978	,531		,926	,736	,671
	N	23	23	23	23	23	23	23
N1	Pearson's r	-,483*	-,265	,236	,021	1	,807**	,875**
	Sig. (bilateral)	,020	,222	,279	,926		,000	,000
	N	23	23	23	23	23	23	23
N4	Pearson's r	-,530**	-,065	,444*	-,074	,807**	1	,824**
	Sig. (bilateral)	,009	,769	,034	,736	,000		,000
	N	23	23	23	23	23	23	23
N6	Pearson's r	-,592**	-,177	,394	-,094	,875**	,824**	1
	Sig. (bilateral)	,003	,420	,063	,671	,000	,000	
	N	23	23	23	23	23	23	23

Nota. MCCB= MATRICS Consensus Cognitive Battery; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale

5. DISCUSSÃO

Atualmente, o presente estudo é o primeiro a avaliar o impacto de tratamento com ECT em comparação ao Sham-ECT sobre a cognição, utilizando uma bateria de avaliação cognitiva especialmente desenvolvida e padronizada para pacientes com esquizofrenia resistente a clozapina, como é o caso da MCCB, por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado com placebo, que utilizou critérios bem definidos para o diagnóstico de resistência a clozapina, que incluiu a dosagem de níveis plasmáticos de clozapina na linha de base do estudo.

Além disso, esse é o primeiro estudo brasileiro investigando a caracterização do perfil de comprometimentos cognitivos em uma amostra de pacientes resistentes a clozapina mensurados pela MCCB, elegíveis para o tratamento com ECT.

Sabemos que a resistência ao tratamento está associada com maior gravidade psicopatológica e pior desempenho cognitivo, no entanto, o perfil cognitivo de pacientes portadores de ERC não tem sido frequente explorado na literatura. Por exemplo, Millgate et al., (2021) realizaram um metanálise de 17 estudos (1864 participantes) que utilizaram vários tipos de baterias neuropsicológicas e cujos resultados mostraram que os pacientes com ERT apresentam maior grau de comprometimento cognitivo nos domínios das funções executivas, gerais, atenção, memória de trabalho e velocidade de processamento, quando comparados com pacientes responsivos ou não-ERT

Entre estes estudos, Millgate et al., (2021) encontraram somente dois estudos com pacientes resistentes a clozapina que tiveram suas funções cognitivas avaliadas Anderson et al., (2015) e Lin et al., (2019), sendo que somente o de Anderson et al., utilizou a MCCB. Neste estudo os autores avaliaram 15 pacientes com ERC, 16 com ERT, 16 pacientes RT e 22 controles e não encontraram diferenças estatisticamente significante entre os grupos com esquizofrenia nos diversos domínios da MCCB (Anderson et al., 2015).

No entanto este estudo difere substancialmente do nosso, na medida que os critérios diagnósticos de ERC eram menos rigorosos que aqueles empregados no presente estudo, não incluindo dosagem de clozapina plasmática; a média reportada do escore da PANSS total (63) do referido estudo é consideravelmente menor que aquela de nosso estudo (em torno de 102) (vide tabela 6); e ao contrário do que podemos observar dos resultados das correlações 16 a 19, os autores não encontraram qualquer correlação entre a PANSS com *composite* ou com os outros sete domínios cognitivos da MCCB (Anderson et al., 2015)

Reforçando o nível de gravidade da psicopatologia de nossa mostra, uma revisão sistemática realizada por Campana et al., (2021) de 71 publicações (N= 2731) pacientes com ERC (denominados na publicação “ultra resistentes”) mostrou uma média da PANSS total de 79, consideravelmente abaixo daquela encontrada em nosso estudo. No entanto esta publicação não descreve estudos com avaliações neuropsicológicas destes pacientes.

Observamos que o comprometimento cognitivo global (representado pela pontuação composta geral ou *composite* da MCCB) está significativamente (e negativamente) correlacionada apenas às subescalas negativa, psicopatologia geral e total da PANSS, evidenciando que o pior desempenho cognitivo (i.e., maior comprometimento) e a maior gravidade psicopatológica nessas dimensões estão correlacionadas, de modo que maiores pontuações da PANSS nessas dimensões se correlacionam com menores pontuações do *composite* da MCCB, e vice-versa. Esses resultados, assim como no estudo CATIE (Keefe et al., 2006) novamente confirmam a ausência de associação entre os sintomas positivos e o comprometimento cognitivo na esquizofrenia, reforçando o conceito de que o comprometimento cognitivo na esquizofrenia é uma característica distinta e independente dos sintomas psicóticos (Kahn & Keefe, 2013).

Todos os pacientes incluídos em nosso estudo além de apresentarem resistência a clozapina, mantinham sintomatologia ativamente psicótica e grave manifestação psicopatológica geral na linha de base do estudo. Apesar da psicopatologia geral severa, nossos pacientes apresentaram pontuações da

PANSS total comparáveis com pacientes incluídos em outros estudos de ERC e sua potencialização com ECT (Petrides et al., 2015; Peitl et al., 2023).

No entanto apesar do nível de gravidade psicopatológica dos pacientes do nosso estudo se correlacionar com algumas dimensões da MCCB e, sobretudo a pontuação composta total, não podemos estabelecer uma relação causal pela própria natureza do teste estatístico de correlação, pois é sabido que ele verifica somente uma associação.

Após as intervenções, não observamos efeito estatisticamente significativo de tempo (linha de base comparada ao pós-intervenção) sobre o desempenho cognitivo de nossos pacientes. Além disso, também não observamos efeito estatisticamente significativo entre os grupos em relação ao tratamento com ECT ou Sham-ECT (salvo unicamente por um efeito significativo de grupo em relação a cognição social). No entanto chama a atenção que a intervenção com ECT não mostrou, por exemplo, maior grau de comprometimento cognitivo em funções cognitivas como, por exemplo, as funções mnêmicas.

Os resultados do ensaio clínico indicam que o tratamento com ECT ou Sham-ECT não trouxe benefícios ou malefícios aos pacientes incluídos em nosso estudo, uma vez que não observamos mudanças entre a linha de base e após as intervenções. Os dados das nossas avaliações neuropsicológicas permitem-nos inferir, mas não afirmar, que a falta de eficácia da ECT sobre o placebo se deva ao comprometimento cognitivo dos pacientes uma vez que há outras explicações plausíveis sendo a mais importante a falta de poder do estudo uma vez que o cálculo original do tamanho da amostra foi de 128 pacientes, só sendo possível incluir somente 40 pacientes, devido à vários motivos (ver limitações do estudo). No entanto, se compararmos o número de 40 participantes em nosso estudo com a número de participantes em estudos chineses (Wang et al., 2018) ou o de Petrides et al., (2015), ele é semelhante àquele obtido nestes estudos.

Em comparação com todos os estudos previamente citados que avaliaram pacientes com esquizofrenia em geral e o único estudo que avaliou pacientes

com ERC (Anderson et al., 2015) que avaliaram a cognição utilizando a MCCB, observamos que os pacientes incluídos em nosso estudo apresentam comprometimentos cognitivos consistentemente mais graves e generalizados (com a exceção do domínio cognitivo de cognição social, que foi o único domínio cognitivo a apresentar desempenho preservado) além de maior severidade psicopatológica, evidenciada por pontuações da PANSS total consideravelmente maiores do que aquelas encontradas nesses mesmos estudos

No entanto, como mencionamos anteriormente, não é possível estabelecer uma relação causal devido à falta de poder do estudo bem como pelo fato de que amostra que avaliamos é também pequena. Novos estudos são necessários com amostras maiores e com pacientes com diferentes graus de comprometimento psicopatológico e cognitivo para podermos chegar a conclusões mais definitivas.

5.1. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Devido a pandemia da COVID-19 e a subsequente necessidade sanitária da interrupção das atividades presenciais de pesquisa por determinação da Pró-reitora de Pós-Graduação da Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e do Instituto de Psiquiatria da FMUSP, nosso estudo foi integralmente suspenso por aproximadamente 7 meses (entre março e setembro de 2020). Durante esse período, todas as atividades relacionadas com o estudo (como captação de pacientes, triagens, avaliações etc.) foram suspensas.

Entre os anos de 2020 e 2021, tivemos diversas desistências e recusas de participação em nossa pesquisa por parte de familiares e cuidadores de pacientes, também devido aos efeitos da pandemia da COVID-19 e ao fato de que diversos familiares e cuidadores pertenciam ao grupo de risco para COVID-19 (indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos).

Por conta do alto grau de comprometimento cognitivo observado durante as triagens, 17 dos 40 pacientes incluídos no estudo descrito no item 4.1 (correspondente a 42,5% da amostra total) não foram capazes de realizar os testes da MCCB e foram excluídos do estudo atual, resultando em uma amostra pequena e por conta disso, não fomos capazes de adequadamente determinar o grau de comprometimento cognitivo de todos os pacientes incluídos no estudo previamente descrito.

O pesquisador executante do presente estudo e autor desta dissertação tem especialização em neuropsicologia, com título de especialista em neuropsicologia pelo Conselho Federal de Psicologia (CFP) e é membro da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (SBNp), porém, não foi formalmente treinado na aplicação da MCCB uma vez que centros de certificação deste instrumento só existem no exterior.

No entanto, de acordo com normas para a administração da MCCB o avaliador deve possuir treinamento e qualificações adequadas na testagem e na interpretação de resultados de avaliações psicológicas/neuropsicológicas, o que é o caso do autor desta dissertação.

6. CONCLUSÕES

O estudo randomizado controlado duplo-cego que comparou ECT vs Sham ECT em pacientes com esquizofrenia resistente a clozapina foi bem tolerado, mas não se mostrou diferença entre os grupos após 20 sessões em termos do desfecho primário (redução da gravidade da PANSS) e nem dos desfechos secundários: redução da gravidade das escalas de depressão, fatores da PANSS ou PANSS-6 nem melhora na Qualidade de Vida da Sobrecarga Familiar ou de fatores preditivos de resposta (BDNF)

Não houve qualquer impacto sobre as funções cognitivas tanto em termos de piora como de melhora.

Os dados das funções cognitivas dos pacientes avaliados pela MCCB caracterizam que nossos pacientes representam uma população com grau de comprometimento cognitivo mais grave do que aqueles descritos na literatura, tanto em relação a pacientes com esquizofrenia como em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento e resistente a clozapina.

A magnitude das correlações entre as funções cognitivas avaliadas pela MCCB e a psicopatologia avaliada pela PANSS é também significativa quando comparada ao restante da literatura.

No entanto dado o pequeno tamanho da amostra, tanto do estudo clínico como o da subpopulação avaliada por meio da MCCB, não é possível estabelecer inferências causais ou em relação a eficácia da ECT na esquizofrenia ou na esquizofrenia resistente a clozapina.

7. SUPORTE FINANCEIRO

O estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por meio do financiamento do “Estudo Randomizado Controlado com placebo para avaliar a eficácia da Eletroconvulsoterapia na Esquizofrenia Resistente à Clozapina” (Processo FAPESP: 2018/19927-0) cujo pesquisador responsável foi o Prof. Dr. Helio Elkis, que foi o pesquisador responsável desse estudo.

O pesquisador executante do presente estudo e autor dessa dissertação (Samuel Leite) foi contemplado com bolsa de estudos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX - processo 88887.364238/2019-00), entre junho de 2019 e maio de 2021.

A MCCB foi adquirida com recursos do PROJESQ por intermédio da Fundação Faculdade de Medicina em nome do orientador desta dissertação (Prof. Helio Elkis) (vide anexo C).

8. REFERÊNCIAS

- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia research*, 3(4), 247–251. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(90\)90005-r](https://doi.org/10.1016/0920-9964(90)90005-r)
- Alves, T., Pereira, J., Elkis, H. (2005). The psychopathological factors of refractory schizophrenia. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*. 27. 108-12. 10.1590/S1516-44462005000200007.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5 (5th Ed.)*. Arlington, VA: Author.
- American Psychiatric Association. (2021). *The American Psychiatric Association Guidelines For the Treatment of Patients with Schizophrenia-Third Edition*, 3rd ed. Washington DC
- Anastasi, A., & Urbina, S. (1997). *Psychological Testing (7th ed.)*. Prentice Hall.
- Andrade, C., Arumugham, S. S., & Thirthalli, J. (2016). Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *The Psychiatric clinics of North America*, 39(3), 513–530. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.004>
- Anunciacao, L., Portugal, A., Landeira-Fernandez, J. (2021). Avaliação neuropsicológica: aspectos estatísticos da relação entre percentil e classificação. *Interação em Psicologia*. 25. 10.5380/riep.v25i3.71375.
- Bandeira, M., et al. (2007). Family Burden Interview Scale for relatives of psychiatric patients (FBIS-BR): reliability study of the Brazilian version. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 29(1), 47–50.
- Barretto, E. M. et al. (2009). A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease*, 197(11), 865–868. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181be7422>
- Bayne, T. et al. (2019). What is cognition?. *Current biology: CB*, 29(13), R608–R615. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.05.044>
- Biedermann, F., et al. (2011). Combined Clozapine and Electroconvulsive Therapy in Clozapine-Resistant Schizophrenia Clinical and Cognitive Outcomes. *The journal of ECT*. 27. e61-2. 10.1097/YCT.0b013e31821a8f05.
- Borenstein M., Hedges, L.V., Higgins, J.P.T. & Rothstein, H.R. (2009). *Introduction to Meta-analysis*- Chichester, UK, John Wiley and Sons.
- Brisch, R. et al. (2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Frontiers in psychiatry*, 5, 47. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- Bressan, R.A. et al. (1998). Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophrenia research*. 32 (1):41-9.

Burdick, K. E. et al. (2011). The MATRICS consensus cognitive battery in patients with bipolar I disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1587–1592. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.36>

Campana, M., et al. (2021). Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia - A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 228, 218–226. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.002>

Caspi, A., et al. (2003). Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophrenia research*, 65(2-3), 87–94. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(03\)00056-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(03)00056-2)

Cervin, M., et al. (2020). Symptom-specific effects of cognitive-behavioral therapy, sertraline, and their combination in a large randomized controlled trial of pediatric anxiety disorders. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 61(4), 492–502. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13124>

Charlson, F. J., et al. (2018). Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia bulletin*, 44(6), 1195–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>

Cnaan, A., Laird, N. M., & Slasor, P. (1997). Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Statistics in medicine*, 16(20), 2349–2380. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19971030\)16:20<2349::aid-sim667>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19971030)16:20<2349::aid-sim667>3.0.co;2-e)

Czepielewski, L. S., et al. (2022). Effects of socioeconomic status in cognition of people with schizophrenia: results from a Latin American collaboration network with 1175 subjects. *Psychological medicine*, 52(11), 2177–2188. <https://doi.org/10.1017/S0033291721002403>

Damiano, R. F., et al. (2021). Which are the best evidence-based therapeutic options for clozapine and ECT resistant schizophrenia? A case-report. *Psychiatry research*, 305, 114248. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114248>

Elkis, H. (2000). A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 22. 10.1590/S1516-44462000000500009.

Elkis H. (2007). Treatment-resistant schizophrenia. *The Psychiatric clinics of North America*, 30(3), 511–533. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.001>

Elkis, H., & Buckley, P. F. (2016). Treatment-Resistant Schizophrenia. *The Psychiatric clinics of North America*, 39(2), 239–265. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.006>

Elkis, H. & Meltzer, H.Y. (2010). Therapy-resistant schizophrenia. 10.1159/isbn.978-3-8055-9512-4.

Fioravanti, M., et al. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology review*, 15(2), 73–95. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>

Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC psychiatry*, 12, 64. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>

Fonseca, A. O., et al. (2017). The Brazilian standardization of the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): Psychometric study. *Schizophrenia research*, 185, 148–153. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.006>

Georgiades, A. et al. (2017). Psychometric characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a large pooled cohort of stable schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 190, 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.040>

Gillespie, A. L. et al. (2017). Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC psychiatry*, 17(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1177-y>

Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia research*, 72(1), 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>

Green, et al. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia bulletin*, 26(1), 119–136. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>

Griffiths, C., & O'Neill-Kerr, A. (2019). Patients', Carers', and the Public's Perspectives on Electroconvulsive Therapy. *Frontiers in psychiatry*, 10, 304. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00304>

Haro, J. M. et al. (2003). The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (416), 16–23. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.107.s416.5.x>

Heaton, R.K., Grant, I., Matthews, C.G., 1991. Comprehensive Norms for an Expanded Halstead-Reitan Battery: Demographic Corrections, Research Findings, and Clinical Applications. Psychological Assessment Resources, Inc., Odessa, FL.

Heinrichs, D. W. et al. (1984). The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia bulletin*, 10(3), 388–398. <https://doi.org/10.1093/schbul/10.3.388>

Henna Neto, J., & Elkis, H. (2007). Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 29(3), 228–232. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000300007>

Hermida, A. P., et al. (2018). Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *The Psychiatric clinics of North America*, 41(3), 341–353. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.001>

Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>

Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(2), 97–115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>

Howes O.D.; McCutcheon R.; Agid O.; de Bartolomeis A.; van Beveren N.J.; Birnbaum M.L.; Bloomfield M.A.; Bressan, R.A.; Buchanan, R.W.; Carpenter W.T.; Castle D.J.; Citrome, L.; Daskalakis, Z.J.; Davidson, M.; Drake, R.J.; Dursun, S.; Ebdrup, B.H.; Elkis, H. et al. (2017). Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 1;174 (3):216-229.

Iverson, G.L. (2011). T Scores. In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1254

Kaar, S. J., Natesan, S., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2020). Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, 172, 107704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704>

Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA psychiatry*, 70(10), 1107–1112.

Kahn, S. et al. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*. 1. 15067. [10.1038/nrdp.2015.67](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67).

Kay, S.R.; Fiszbein A.; Opler L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*.13 (2):261-76.

Kayo, M. et al. (2012). Does lack of improvement in the first two weeks predict treatment resistance in recent-onset psychosis?. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 67(12), 1479–1482. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(12\)20](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(12)20)

Kayo, M., et al. (2020). A randomized controlled trial of social skills training for patients with treatment-resistant schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Psychiatry research*, 287, 112914. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112914>

Keefe, R. S. et al. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia research*, 68(2-3), 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.011>

Keefe, R. S. et al. (2006). Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology: official publication of the*

American College of Neuropsychopharmacology, 31(9), 2033–2046. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301072>

Keefe, R. S. et al. (2011). Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophrenia research*, 125(2-3), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.015>

Keefe, R.S.E. & Harvey P.D. (2012) Cognitive Impairment in Schizophrenia. In: Geyer M., Gross G. (eds) *Novel Antischizophrenia Treatments. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 213. Springer, Berlin, Heidelberg.

Kern, R. S. et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: conorming and standardization. *The American journal of psychiatry*, 165(2), 214–220. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010043>

Klingberg, S., et al. (2011). Negative symptoms of schizophrenia as primary target of cognitive behavioral therapy: results of the randomized clinical TONES study. *Schizophrenia bulletin*, 37 Suppl 2(Suppl 2), S98–S110. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr073>

Kraepelin, E., (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Chicago Medical Book Co., Chicago.

Lally, J., et al. (2016). Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 171(1-3), 215–224. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.024>

Leite, S. A. (2021). Reabilitação das funções mentais, cognitivas e psicológicas após quadro de COVID-19. In: Universidade Aberta do SUS. Universidade Federal Do Maranhão. Reabilitação do paciente com condições pós-COVID. Reabilitação das funções mentais, cognitivas e psicológicas após quadro de COVID-19. São Luís: UNA-SUS; UFMA.

Li, P. et al. (2017) Electroconvulsive therapy-induced brain functional connectivity predicts therapeutic efficacy in patients with schizophrenia: a multivariate pattern recognition study. *npj Schizophrenia*. 3:21; doi: 10.1038/s41537-017-0023-7

Lima, M. S., et al. (2007). The Portuguese version of the Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale: validation study. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 29(3), 246–249. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000300010>

McCutcheon, R. A., Marques, T. R., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia-An Overview. *JAMA psychiatry*, 77(2), 201–210.

McCutcheon, R. A., Keefe, R. S. E., & McGuire, P. K. (2023). Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Molecular psychiatry*, 10.1038/s41380-023-01949-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9>

Meier, M. H., et al. (2014). Neuropsychological Decline in Schizophrenia from the Premorbid to Post-Onset Period: Evidence from a Population-Representative Longitudinal Study. *The American Journal of Psychiatry*, 171(1), 91–101. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111438>

Melzer-Ribeiro, D.L. et al. (2017). Efficacy of electroconvulsive therapy augmentation for partial response to clozapine: a pilot randomized ECT -sham controlled trial. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 44, n. 2, p. 45-50

Melzer-Ribeiro, D. L., Ribeiro Grilli-Tissot, M. C., & Elkis, H. (2020). ECT versus Sham for clozapine-resistant schizophrenia: A secondary analysis of a pilot study based on PANSS-30 individual items. *Brain stimulation*, 13(6), 1517–1518. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.08.008>

Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition., *Brain*, Volume 121, Issue 6, Pages 1013–1052, <https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013>

Millgate, E. et al. (2021). Neuropsychological differences between treatment-resistant and treatment-responsive schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*. 1-13. [10.1017/S0033291721004128](https://doi.org/10.1017/S0033291721004128).

Morosini, P. L. et al. (2000). 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 psychiatrica Scandinavica*, 101(4), 323–329.

Mouaffak, F. et al. (2006). Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clinical neuropharmacology*, 29(1), 28–33. <https://doi.org/10.1097/00002826-200601000-00009>

Nuechterlein, K. et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test selection, reliability, and validity. *The American journal of psychiatry*. 165. 203-13. [10.1176/appi.ajp.2007.07010042](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042).

Østergaard, S. D., Foldager, L., Mors, O., Bech, P., & Correll, C. U. (2018). The validity and sensitivity of PANSS-6 in treatment-resistant schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 138(5), 420–431. <https://doi.org/10.1111/acps.12952>

Overall, J.E. & Gorham, D.R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, 1962 vol. 10, pp799-812

Peitl, V., et al. (2023). Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia and Its Augmentation with Electroconvulsive Therapy in Ultra-Treatment-Resistant Schizophrenia. *Biomedicines*, 11(4), 1072. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041072>

Petrides, G. et al. (2015). Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *The American journal of psychiatry*, 172(1), 52–58. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>

- Plichta, P., et al. (2023). Cognitive Dysfunctions Measured with the MCCB in Deficit and Non-Deficit Schizophrenia. *Journal of clinical medicine*, 12(6), 2257. <https://doi.org/10.3390/jcm12062257>
- Pontes, L. M. et al. (2013). Cognitive training for schizophrenia in developing countries: a pilot trial in Brazil. *Schizophrenia research and treatment*, 2013, 321725. <https://doi.org/10.1155/2013/321725>
- Potkin, S. G., et al. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ schizophrenia*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>
- Reichenberg, A. (Avi). (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 383–392.
- Rodriguez-Jimenez, R., et al. (2019). MCCB cognitive profile in Spanish first episode schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 211, 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.011>
- Romano, F., Elkis, H. Tradução e adaptação de um instrumento para avaliação psicopatológica das psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica-Versão Ancorada (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr.* 1996;45(1):43-9.
- Rosa, M. O. et al. (2007). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(10), 1528–1532. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n1009>
- Sanghani, N. S., Petrides, G. & Kellner, C. (2018). Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia: a review of recent literature. *Current Opinion in Psychiatry*. 31. 1. [10.1097/YCO.0000000000000418](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000418).
- Saykin, A. J. et al. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 51(2), 124–131. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020048005>
- Sinclair, D. J. M., et al. (2019). Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 45(4), 730–732. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz037>
- Sheffield, J. M., Karcher, N. R., & Barch, D. M. (2018). Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychology review*, 28(4), 509–533. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>
- Siskind, D. J., et al. (2018). Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 52(8), 751–767. <https://doi.org/10.1177/0004867418772351>
- Stark, A., & Scott, J. (2012). A review of the use of clozapine levels to guide treatment and determine cause of death. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 46(9), 816–825. <https://doi.org/10.1177/0004867412438871>

Subramanian, S., et al. (2022). Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *Journal of the neurological sciences*, 434, 120095. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120095>

Turner, D. T. et al. (2020). Efficacy and Moderators of Cognitive Behavioural Therapy for Psychosis Versus Other Psychological Interventions: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *Frontiers in psychiatry*, 11, 402. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00402>

Vizzotto, A. D. et al. (2016). A pilot randomized controlled trial of the Occupational Goal Intervention method for the improvement of executive functioning in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry research*, 245, 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.011>

Wang, G., et al. (2018). ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of psychiatric research*, 105, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.002>

Woodward N.D. & Meltzer H.Y. (2010). Neuropsychology of Treatment-Resistant Schizophrenia. In: Elkis H, Meltzer HY (eds): *Therapy-Resistant Schizophrenia*. *Adv Biol Psychiatry*. Basel, Karger, 2010, vol 26, pp 33–51

Yeh, T. C. et al. (2023). Pharmacological and nonpharmacological augmentation treatments for clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis with normalized entropy assessment. *Asian journal of psychiatry*, 79, 103375. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103375>

9. ANEXOS

9.1 ANEXO A

Text: 2,883 / 4,000

Abstract: 250/ 250 words

Tables: 5

Figures: 1

Supplementary Tables: 1

Randomized, double-blind, sham-controlled trial of electroconvulsive therapy in patients with clozapine-resistant schizophrenia: Part I: Efficacy and Tolerability.

Authors: Melzer-Ribeiro DL¹, Napolitano IC¹, Leite SA¹, Alencar de Souza JA¹, Vizzotto ADB¹, Di Sarno ES¹, Fortes M¹, Gomes ML¹, de Oliveira GM¹, Avrichir BS¹, Talib LL¹, Correll C U^{2,3,4} and Elkis H¹, *

Affiliations:

1-Department and Institute of Psychiatry-University of São Paulo Medical School (FMUSP)

2-The Zucker Hillside Hospital, Department of Psychiatry, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA

3- Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hempstead, NY, USA

4-Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Berlin, Germany

*Corresponding author

Department and Institute of Psychiatry

University of São Paulo Medical School (FMUSP)

Rua Ovídio Pires de Campos 785- São Paulo-SP-05403-010

E-mail: helkis@usp.br

Abstract

There is no established treatment for patients with clozapine-resistant schizophrenia (CRS). Metanalyses provided evidence that clozapine augmentation strategies with antipsychotics, such as aripiprazole, or with mirtazapine are effective for the improvement of psychotic and negative symptoms, respectively. The efficacy of electroconvulsive therapy (ECT) added to clozapine also proved to be effective for psychotic symptoms in metanalyses, which included only studies that compared ECT with treatment as usual (TAU), but none with sham-ECT. In the present randomized controlled trial, we compared in 40 outpatients (age=37.40±9.62, males=77.5%, illness duration=14.95±8.32 years, mean total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score=101.10±24.91, baseline clozapine plasma levels=931.19±692.90 ng/mL) fulfilling well-defined CRS criteria (including baseline clozapine plasma levels ≥ 350 ng/mL), 20 sessions of ECT (n=21) or sham-ECT (n=19). The primary outcome was the Panss Total Score, key secondary outcomes the PANSS subscale scores, five-factor PANSS dimensions (Negative, Positive, Anxiety-Depression, Cognitive-Disorganized, and Excitement), the PANSS-6 and the Calgary Depression Scale. Linear Mixed Models were used for analysis. Both groups showed no differences at baseline except for years of school education, which was entered as a covariate. The Time x Group interactions was nonsignificant for total PANSS (F=0.12; p=0.73), Positive (F=0.27, p=0.61), Negative (F=0.25, p=0.62), and General Psychopathology score (F=0.01, p=0.94) as well for all PANSS five factors, the d PANSS-6 and Calgary All PANSS and PANSS Factor scores and PANSS-6 showed a significant time effect, except for negative symptoms. Larger studies using sham-ECT are needed to rule out a type-II error of these negative findings.

1- Introduction

Approximately 30-60% of patients with Treatment-Resistant Schizophrenia (TRS) do not respond to clozapine treatment and have been termed super-refractory (Elkis and Buckley, 2016), ultra-resistant (Campana et al., 2021) and, more recently, clozapine-resistant schizophrenia (CRS) by the (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology (Howes et al., 2017)

The TRRIP guideline defines CRS as requiring clozapine therapy for at least three months after attainment of therapeutic plasma levels, which must be equal to or above 350 ng/mL an optimum threshold requirement for establishing nonresponse to clozapine treatment (Howes et al., 2017).

Evidence for pharmacological treatment of CRS is still scarce. Recent expert consensus guidelines recommend the addition of amisulpride or aripiprazole for the improvement of psychotic symptoms and antidepressants for negative symptoms (Wagner et al., 2020). Two meta-analyses provide evidence of the benefit of aripiprazole for psychotic symptoms in CRS (Srisurapanont et al., 2015)(Siskind et al., 2018), while other two very recent meta-analyses found that memantine and mirtazapine are the most effective compounds for negative symptoms in patients with CRS (Grover et al., 2023)(Yeh et al., 2023).

Cognitive behavioral therapy has proven efficacy for general symptoms in patients with CRS (Barretto et al., 2009) but, by far, electroconvulsive therapy (ECT) is the most widely used non-pharmacological intervention for patients with CRS (Grover et al., 2019). An early meta-analysis of five trials found that ECT may be beneficial for the psychotic symptoms (Lally et al., 2016) for partial response to clozapine, but a recent meta-analysis of 18 randomized controlled trials (17 published in Chinese and only one published in English) found that ECT is effective for positive symptoms but not for negative or general symptoms in patients resistant to clozapine (Wang et al., 2018).

This meta-analysis called attention to the limitations of studies that used ECT for clozapine augmentation in patients with CRS: a) significant heterogeneity of results probably due to the influence of moderators or mediators across studies (e.g. ECT parameters, outcome variables measurements); b) small sample size of most studies; c) seventeen studies were conducted in China and only one in the USA (Petrides et al., 2015); d) The mean duration of the studies was only 8-9 weeks; e) limited attention was given to the detailed assessment of cognitive side effects; and f) none of the studies used sham-ECT, and only one reported blinding methods for raters.

To the best of our knowledge, there is only one RCT that tested the efficacy of 12 sessions of ECT or sham-ECT in patients with CRS and which found no difference between groups regarding the improvement of positive, negative, and general psychopathology, measured by the Positive and negative Syndrome Scale (PANSS) (Melzer-Ribeiro et al., 2017). However, this study has some of the limitations pointed out by Wang et al (2018), such as a shorter duration (12 sessions, 6 weeks), small sample size (ECT=13 patients; sham-ECT=10 patients), lack of evaluation of cognition, but also some strengths, such as randomization, and blinding of raters.

Two additional limitations exist: except for the study of Petrides et al (2015), all the studies used the PANSS and its subscales as the main outcome measure for the evaluation of treatment response. However, in the case of clinical trials, the use of PANSS dimensions, as derived from factors analysis of the 30 items of the PANSS, is considered more adequate than the traditional three subscales (Marder et al., 1997). Recent studies have found that the empirically derived combination of three positive and three negative symptoms from the total PANSS, i.e., the PANSS-6 (S. Østergaard et al., 2018)(Hieronymus et al., 2021)(Østergaard et al., 2016), fulfill the methodological criterion of “scalability” and may be sensitive to change in patients with TRS (S. D. Østergaard et al., 2018).

Additionally, it well known that ECT is effective for depression (Rowland et al., 2023) but it's efficacy on depressive symptoms was not evaluated in patients with CRS in the

Chinese studies(Wang et al., 2018), whereas in the US study depressive symptoms were evaluated by the Hamilton Depression Rating Scale(Hamilton, 1960), which is not as specific as the Calgary Depression Rating Scale, designed for the evaluation of depressive symptoms in schizophrenia(Bressan et al., 1998).

Therefore, the present study aimed to

- 1- Compare the efficacy and tolerability of 20 sessions (duration: 10-12 weeks) of ECT in patients with CRS through a randomized double-blind (patient and rater) sham-controlled trial.
- 2- Evaluate efficacy by the PANSS total score and respective subscales(Kay et al., 1987) and three additional outcomes:
 - a. PANSS five-factor scores, based on a factor analysis from 1429 patients in the Pattern study, which compared patients with TRS with non-TRS (Freitas et al., 2019).
 - b. The PANSS-6(Østergaard et al., 2016).
 - c. Depressive symptoms by the Calgary Depression Rating Scale(CDRS)(Bressan et al., 1998).

An accompanying article will examine the impact of ECT in comparison with sham-ECT on cognition, quality of life, burden to the family as well as biological variables such as clozapine oral dose and plasma levels, as well as Brain Derived Neurotrophic Factor(BDNF) as predictors of treatment response.

2-Methods

2.1 Study design

This was a 10-week randomized double-blind, sham-controlled trial that evaluated the efficacy of ECT in outpatients with CRS who fulfilled DSM-5 criteria for schizophrenia.

Patients were treated in the Schizophrenia Research Program (Projesq) of the Institute of Psychiatry of Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School as well as other psychiatry services. Patients received 20 sessions of ECT or sham-ECT and were evaluated by raters with previous research assessment experience who were blinded for the patient's group status.

The study was approved by the institutional review board of Hospital das Clínicas of the University of São Paulo (CAAE 96739118.7.0000.0068) and registered in Clinicaltrials.gov (NCT02049021). Patients or relatives (in case of a healthcare proxy) signed written informed consent after a full explanation of study procedures, risks and benefits. The study was conducted between 11/2018 and 12/2022.

2.2 Patient selection

We included men or women aged 18-59 years old with the diagnosis of CRS based on the TRRIP guideline, which requires a confirmed previous diagnosis of TRS (i.e., failure to respond to at least two adequate trials of ≥ 6 weeks' duration with non-clozapine antipsychotics), clozapine treatment for ≥ 3 months, with clozapine plasma levels ≥ 350 ng/mL (Howes et al., 2017). Additionally, patients had to have a PANSS total score of ≥ 60 , and a score of ≥ 4 (moderate) in ≥ 2 of the seven items of the PANSS positive subscale. Patients were excluded if they had been using clozapine for < 3 months, active alcohol or substance abuse or dependence, neurological disorders, brain injury or treatment with ECT in the previous 6 months or any contraindication for ECT treatment. Patients were randomized to ECT or sham-ECT through the site randomizer.com (Research Randomizer).

2.3 ECT and sham-ECT procedures

ECT was delivered using either a MECTA SpECTrum 5000Q or a MECTA SpECTrum 4000Q (Mecta Corp., Lake Oswego, Oregon, USA). Bitemporal electrode placement was used with a standard brief pulse stimulus threshold titration and dosing. The seizure threshold determination schedule and subsequent stimulus levels are shown in Table 1.

[Insert Table 1]

All patients received anesthesia either by hypnotic induction with the following agents administered intravenously (IV): Propofol (1 to 2 mg/kg), Atropine 0.5 mg, and Suxamethonium (0.5 mg/kg), for muscle relaxation.

The sham-ECT procedure consisted of using the same drugs previously described, except for muscle relaxation, but, instead, receiving only 3 mg of midazolam IV for mild hypnotic induction. ECT or sham-ECT was administered two times per week, during, approximately 10-12 weeks, comprising a total of 20 sessions. All participants and their relatives signed a separate informed consent for ECT, as required by Brazilian law.

2.4 – Outcome measures

The primary efficacy outcome measure was the reduction of the severity of psychopathology as evaluated by the total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Key secondary outcomes included the PANSS subscales, derived subscales obtained from a homogenous sample of patients with TRS (Freitas et al., 2019) that are analogous to the PANSS-derived 5 Marder Factors (Marder et al., 1997) and the PANSS-6 (Østergaard et al., 2016) (Østergaard et al., 2018) (Hieronymus et al., 2021). We used PANSS-6 because each item of this shorter PANSS version has unique information (i.e., representing “scalability”) being considered a valid measure of severity for TRS (Østergaard et al., 2018).

The five PANSS-derived factors were: Negative: blunted affect, emotional withdrawal, poor rapport, passive-apatetic social withdrawal, lack of spontaneity of conversation, motor retardation, and active social avoidance; Positive: delusions, hallucinatory behavior, suspicion, hostility, and unusual thought content; Anxiety/Depression: anxiety, guilt feelings, tension, and depression.; Cognitive/Disorganized: conceptual disorganization, difficulty in abstract thinking, stereotyped thinking and mannerisms, and posturing; and Excitement: hostility, uncooperativeness, and poor impulse control (Freitas et al., 2019). The PANSS-6 is composed of delusions, conceptual disorganization, hallucinatory behavior, blunted affect, social withdrawal, and lack of spontaneity of conversation flow (Østergaard et al., 2016) (Østergaard et al., 2018) (Hieronymus et al., 2021)

An additional secondary outcome was the validated Portuguese version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Bressan et al., 1998).

2.5 Data Analysis

When this study proposed, there were no published articles that compared ECT versus sham-ECT for patients with CRS, except for our pilot study (Melzer-Ribeiro et al., 2017). Thus, based on the assumption that a $\geq 50\%$ PANSS total score reduction corresponds to substantial improvement on the Clinical Global Impression Scale (Leucht et al., 2005), setting a minimum power of 80% and $\alpha=0.05$, the a priori calculation of the total sample size (Faul et al., 2007) resulted in 128 patients (64 per group).

However, since the only reference available of a Western RCT was the US study, which compared ECT vs Treatment as Usual (TAU), but not with Sham-ECT, we performed a new calculation of the the sample size assuming a response rate of 40% in the ECT clozapine augmentation group and 10% in the clozapine-only group (Petrides et al., 2015). Converting a 10% vs 40% categorical outcome into a standardized mean difference (SMD), the corresponding Cohen's d was 0.988. Using this effect size estimate, the minimum required sample size for this study would be 36, i.e., 18 patients per group, using $\beta=80\%$ and $\alpha=0.05$.

Numerical data of the present study are described as mean \pm standard deviation for normally distributed variables, and median with interquartile range (IQR) if data were non-normally distributed, , whereas categorical variables as absolute and relative frequency. Baseline comparisons between groups were carried out with the Student's t -test of normally distributed continuous data and the Wilcoxon-Mann-Whitney test or Brunner-Munzel test for non-normally distributed continuous data and Pearson's chi-squared test for nominal variables. Intent-to-treat longitudinal comparisons of all outcomes were assessed with linear mixed models (LMM) with interaction and main effects of groups and time (pre- and post-treatment), controlled for school education

and a random intercept for the subjects. Estimated marginal means for each group and time point were computed and presented in interaction plots.

All variables entered the model interacting with time. The residual normality assumption was checked by inspecting QQ plots. All analyses were conducted on R 4.2.3 with *lme4* and *emmeans* packages as well as SPSS 25.

3. Results

The study flow chart diagram is presented in Figure 1.

Continuous variables representing of demographic and baseline primary and secondary outcomes, as well as values of clozapine oral dose and plasma levels are presented in Table 2. There were no significant group differences, except for years of school education, which was entered as a covariate in all analyses.

[Insert Table 2]

There were 31 men (77.5%) and nine women (22.5%) in the total sample, without statistically significant differences comparing both groups (ECT group=16 men and five women; Sham-ECT group= 15 men and four women) (chi square=0.043, p=0.84). Information regarding smoking was available in 38 of the 40 patients, with only three reporting tobacco consumption (7.9%), without statistically significant differences between groups (ECT group= 5.26% and Sham-ECT=12.5%. Fisher's exact test p=0.60)

Values of the total PANSS and respective subscales, PANSS factors, and PANSS-6 at baseline and after 20 sessions (endpoint) are displayed in Table 3. Table 4 shows that there was a significant time effect for PANSS total and all original PANSS subscales, except for the PANSS negative symptom subscale. Table 5 shows that there were significant time effects for all PANSS 5-factor scores, except for the Negative Factor, but none of them showed significant time versus group interaction, and the same was true

for the PANSS-6. The Calgary Depression Rating Scale showed no significant effect in terms of time or time versus group interactions (Table 5).

[Insert Table 3]

[Insert Table 4]

[insert Table 5]

4. Tolerability

In general, ECT was well tolerated, and 85% of patients who responded to a questionnaire reported that drowsiness was the most common adverse effect (23.5%), followed by headaches (14.7%), body pain (9.1%), nausea (8.8%) and dizziness (8.8%). Only few patients reported uncommon side effects, such facial flushing or jaw pain (2.9% each). There were no significant statistical differences between groups regarding these adverse effects (see supplementary table). Memory impairment was evaluated by the Matrics Consensus Cognitive Battery (Fonseca et al., 2017), and results will be presented in an accompanying paper.

A serious side effect was observed in only one participant, who developed monomorphic ventricular tachycardia before the fifth application. The procedure was suspended and the patient was excluded from the study. The patient was referred for cardiological investigation, which identified a similar arrhythmic episode some years ago, also during an ECT procedure.

During the study, the COVID-19 pandemic occurred and 3 patients dropped out due to the difficulty of moving around the city. No patients had COVID-19 during the study.

5. Discussion

To the best of our knowledge, there are only two studies that have evaluated the efficacy of ECT in comparison with Sham-ECT in patients with CRS: our pilot study conducted in 2017 (Melzer-Ribeiro et al., 2017), which included 23 patients, and the present study, with 40 patients.

In both studies, we found no difference between groups in terms of efficacy as measured by the total PANSS score and PANSS subscales in the pilot study. Additionally, in the present study, no differences were observed between groups regarding any of the five PANSS dimensions obtained through factor analysis (Freitas et al., 2019).

This study did not reach the sample a priori calculated (128 patients) but included almost the same number of patients as the US study (n= 39) as well as like various Chinese studies (Wang et al., 2018). This fact is important since the study was interrupted almost for one year during the peak of the COVID-19 pandemic (2020) and possibly would included more patients if the Covid-19 pandemic had not occurred.

Our findings of the efficacy of ECT in patients with CRS, as measured by the PANSS, are in contrast to those of other studies, including the US study, which found an improvement in the total score of BPRS scale after 20 ECT sessions (Petrides et al., 2015) compared with treatment as usual (Petrides et al., 2015), as well as the 17 Chinese studies, whose metanalysis found a highly significant improvement on positive symptoms (effect size 0.45, $p=0.0001$) favoring ECT (Wang et al., 2018).

However, notably, the metanalysis by Wang et al found no advantage of ECT as compared with clozapine monotherapy for negative and general symptom scores (Wang et al., 2018). These results are confirmed in the present study where negative symptoms showed to be more resistant than positive and general psychopathology symptoms, as these were the only ones that did not change over time. In contract, a time effect was identified for positive, general psychopathology and PANSS total symptoms in the present study.

One explanation for this difference relies on the fact that none of these studies compared ECT with Sham-ECT, but since the placebo effect of ECT is unknown, it is not possible to compare the results of the present study with those which did not use Sham-ECT and, as pointed out by Sinclair et al. in a Cochrane metaanalysis on ECT for TRS, the available evidence is too weak to indicate whether adding ECT to standard care is superior or inferior to adding sham-ECT (Sinclair et al., 2019).

Another explanation for our null finding is the fact that the patients of the present study had higher severity of psychopathology as compared with patients with CRS in other studies. A recent metaanalysis of 71 studies, comprising 2731 participants with CRS showed that the mean PANSS total score of the sample was 79.16 (SD 7.52) (Campana et al., 2021), while in our study this value reached 100.98 (SD 24.29). Additionally, the patients of the present study not only receiving higher doses of clozapine (633.12; SD 170.44) but had also higher values of clozapine plasma levels at baseline (909.25; SD 684.65) compared with the values reported in the metaanalysis by Campana et al. (463.94; SD 98.47 and 500.98; SD 127.49, respectively) (Campana et al., 2021).

In conclusion, we found that ECT augmentation of clozapine is a tolerable procedure, but not more efficacious compared with Sham-ECT for patients with CRS. However, the generalizability of the findings is limited due to the small sample size of the present study as well as the degree of severity of the population participating in the present study. Future studies with a larger number of participants, less compromised in terms of psychopathology, are warranted to evaluate the efficacy of ECT augmentation in such patients with CRS.

References

- Barretto, E.M., Kayo, M., Avrichir, B.S., Sa, A.R., Camargo, M.M.D.G.M., Napolitano, I.C., Nery, F.G., Pinto, J.A., Bannwart, S., Scemes, S., Di Sarno, E., Elkis, H., De Paiva Barretto, E.M., Kayo, M., Avrichir, B.S., Sa, A.R., Camargo, M.M.D.G.M., Napolitano, I.C., Nery, F.G., Pinto, J.A., Bannwart, S., Scemes, S., Di Sarno, E., Elkis, H., 2009. A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 197, 865–868.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181be7422>
- Bressan, R.A., Chaves, A.C., Shirakawa, I., Mari, J.D.J., 1998. Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 32, 41–9. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00039-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00039-5)
- Campana, M., Falkai, P., Siskind, D., Hasan, A., Wagner, E., 2021. Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia - A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 228, 218–226.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.002>
- Elkis, H., Buckley, P.F., 2016. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.* 39, 239–265. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.006>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., Buchner, A., 2007. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* 39, 175–191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>
- Fonseca, A.O., Berberian, A.A., de Meneses-Gaya, C., Gadelha, A., Vicente, M. de O., Nuechterlein, K.H., Bressan, R.A., Lacerda, A.L.T., 2017. The Brazilian standardization of the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): Psychometric study. *Schizophr. Res.* 185, 148–153.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.006>
- Freitas, R., dos Santos, B., Altamura, C., Bernasconi, C., Corral, R., Evans, J., Malla, A.,

- Krebs, M.-O., Nordstroem, A.-L., Zink, M., Haro, J.M., Elkis, H., 2019. Can the Positive and Negative Syndrome scale (PANSS) differentiate treatment-resistant from non-treatment-resistant schizophrenia? A factor analytic investigation based on data from the Pattern cohort study. *Psychiatry Res.* 276. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.002>
- Grover, S., Sahoo, S., Rabha, A., Koirala, R., 2019. ECT in schizophrenia: A review of the evidence. *Acta Neuropsychiatr.* 31, 115–127. <https://doi.org/10.1017/neu.2018.32>
- Grover, S., Sarkar, S., Sahoo, S., 2023. Augmentation strategies for clozapine resistance: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neuropsychiatr.* 35, 65–75. <https://doi.org/10.1017/neu.2022.30>
- Hamilton, M. 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hieronimus, F., Kølbaek, P., Correll, C.U., Østergaard, S.D., 2021. Antipsychotic-placebo separation on the PANSS-6 subscale as compared to the PANSS-30: a pooled participant-level analysis. *NPJ Schizophr.* 7, 41. <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00168-x>
- Howes, O.D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N.J.M., Birnbaum, M.L., Bloomfield, M.A.P., Bressan, R.A., Buchanan, R.W., Carpenter, W.T., Castle, D.J., Citrome, L., Daskalakis, Z.J., Davidson, M., Drake, R.J., Dursun, S., Ebdrup, B.H., Elkis, H., Falkai, P., Fleischacker, W.W., Gadelha, A., Gaughran, F., Glenthøj, B.Y., Graff-Guerrero, A., Hallak, J.E.C., Honer, W.G., Kennedy, J., Kinon, B.J., Lawrie, S.M., Lee, J., Leweke, F.M., MacCabe, J.H., McNabb, C.B., Meltzer, H., Moller, H.-J., Nakajima, S., Pantelis, C., Reis Marques, T., Remington, G., Rossell, S.L., Russell, B.R., Siu, C.O., Suzuki, T., Sommer, I.E., Taylor, D., Thomas, N., Uçok, A., Umbricht, D., Walters, J.T.R., Kane, J., Correll, C.U., 2017. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am. J. Psychiatry* 174, 216–229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>

- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–76.
<https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Lally, J., Tully, J., Robertson, D., Stubbs, B., Gaughran, F., MacCabe, J.H., 2016. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 171, 215–224. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.024>
- Leucht, S., Kane, J.M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., Engel, R.R., 2005. What does the PANSS mean? *Schizophr. Res.* 79, 231–238.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.04.008>
- Marder, S.R., Davis, J.M., Chouinard, G., 1997. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J. Clin. Psychiatry* 58, 538–546.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v58n1205>
- Melzer-Ribeiro, D.L., Rigonatti, S.P., Kayo, M., Avrichir, B.S., Ribeiro, R.B., Dos Santos, B., Fortes, M., Elkis, H., 2017. Efficacy of electroconvulsive therapy augmentation for partial response to clozapine: A pilot randomized ECT – sham controlled trial. *Rev. Psiquiatr. Clin.* 44, 45–50. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000116>
- Østergaard, S.D., Foldager, L., Mors, O., Bech, P., Correll, C.U., 2018. The Validity and Sensitivity of PANSS-6 in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Study. *Schizophr. Bull.* 44, 453–462.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbx076>
- Østergaard, S.D., Foldager, L., Mors, O., Bech, P., Correll, C.U., 2018. The validity and sensitivity of PANSS-6 in treatment-resistant schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*
<https://doi.org/10.1111/acps.12952>
- Østergaard, S.D., Lemming, O.M., Mors, O., Correll, C.U., Bech, P., 2016. PANSS-6: a brief rating scale for the measurement of severity in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 133, 436–444. <https://doi.org/10.1111/acps.12526>

- Petrides, G., Malur, C., Braga, R.J., Bailine, S.H., Schooler, N.R., Malhotra, A.K., Kane, J.M., Sanghani, S., Goldberg, T.E., John, M., Mendelowitz, A., 2015. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am. J. Psychiatry* 172, 52–58.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>
- Rowland, T., Mann, R., Azeem, S., 2023. The Efficacy and Tolerability of Continuation and Maintenance Electroconvulsive Therapy for Depression: A Systematic Review of Randomized and Observational Studies. *J. ECT*.
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000914>
- Sinclair, D.J., Zhao, S., Qi, F., Nyakyoma, K., Kwong, J.S., Adams, C.E., 2019. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane database Syst. Rev.* 3, CD011847.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011847.pub2>
- Siskind, D.J., Lee, M., Ravindran, A., Zhang, Q., Ma, E., Motamarri, B., Kisely, S., 2018. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 52, 751–767.
<https://doi.org/10.1177/0004867418772351>
- Srisurapanont, M., Suttajit, S., Maneeton, N., Maneeton, B., 2015. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J. Psychiatr. Res.*
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.01.004>
- Wagner, E., Kane, J.M., Correll, C.U., Howes, O., Siskind, D., Honer, W.G., Lee, J., Falkai, P., Schneider-Axmann, T., Hasan, A., 2020. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia —Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophr. Bull.* 46, 1459–1470.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa060>

- Wang, G., Zheng, W., Li, X. Bin, Wang, S. Bin, Cai, D. Bin, Yang, X.H., Ungvari, G.S., Xiang, Y.T., Correll, C.U., 2018. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Psychiatr. Res.* 105, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.002>
- Yeh, T.-C., Correll, C.U., Yang, F.-C., Chen, M.-H., Tseng, P.-T., Hsu, C.-W., Carvalho, A.F., Stubbs, B., Thompson, T., Chu, C.-S., Yu, C.-L., Il Shin, J., Yang, S.-N., Tu, Y.-K., Liang, C.-S., 2023. Pharmacological and nonpharmacological augmentation treatments for clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis with normalized entropy assessment. *Asian J. Psychiatr.* 79, 103375. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103375>

TABLES

Table 1 : Seizure Threshold on the MECTA SpECTrum 5000Q or MECTA SpECTrum 4000Q Electroconvulsive Treatment machine

Stimulus	Frequency (Hz)	Current (amp)	Duration (sec.)	Pulse (msec)	Charge (mcoul)
1	20	0.8	2.0	0.5	32
2	20	0.8	4.0	0.5	64
3	20	0.8	8.0	0.5	128
4	40	0.8	8.0	0.5	256
5	80	0.8	8.0	0.5	512

Hz=Hertz, amp=amperes, mcoul=millicoulombs, msec=milliseconds, sec=seconds.

Table 2- Demographics, primary and secondary outcome variables at baseline

Variables	N total	Means (± sd) Total	ECT (n=21)	Sham-ECT (n=19)	Test	p
Age (years)	40	37.40 (9.62)	38.14 (10.94)	36.58 (8.14)	-0.51	0.61
School education (years)	38	10.89 (2.70)	9.80 (2.53)	12.11 (2.40)	-2.88	0.007
Illness duration (years)	40	14.95 (8.32)	14.14 (9.76)	15.84 (6.53)	-0.64	0.53
Number of previous hospitalizations	39	3.79 (3.29)	4.55 (3.79)	3.00 (2.54)	1.04	0.35
Clozapine PL	40	931.19 (692.90)	879.33 (455.32)	988.51 (896.26)	-0.49	0.63
Clozapine OD	40	633.13 (170.44)	605.95 (159.86)	663.16 (180.93)	-1.06	0.30
PANSS Positive Subscale	40	25.00 (6.48)	24.62 (6.92)	25.42 (6.14)	-0.40	0.71
PANSS Negative Subscale.	40	25.10 (10.46)	26.86 (9.52)	23.16 (11.35)	1.12	0.27
PANSS General Psychopathology Subscale	40	51.00 (12.75)	51.76 (12.37)	50.16 (13.45)	0.39	0.70
PANSS Total	40	101.10 (24.91)	103.24 (23.47)	98.74 (26.84)	0.57	0.58
PANSS Negative Factor	40	24.15 (11.43)	26.14 (10.62)	21.95 (12.16)	1.17	0.25
PANSS Positive Factor	40	19.70 (5.02)	19.48 (5.13)	19.95 (5.04)	-0.29	0.77
PANSS Anxiety Depression Factor	40	13.53 (3.43)	13.38 (3.96)	13.68 (2.83)	-0.28	0.78
PANSS Disorganized-Cognitive Factor	40	13.90 (5.30)	14.57 (4.95)	13.16 (5.71)	0.84	0.41
PANSS Excitement Factor	40	6.15 (3.77)	5.52 (4.16)	6.84 (3.25)	-1.11	0.27
PANSS- 6. mean±SD	40	24.30 (6.57)	25.14 (5.83)	23.27 (7.35)	0.85	0.40
Calgary	39	4.44 (4.77)	4.80 (5.37)	4.05 (4.16)	0.48	0.63

Calgary= Calgary Depression Rating Scale; Clozapine OD= Clozapine Oral dose in mg; Clozapine PL= clozapine plasma levels in ng/mL; ECT=Electroconvulsive Therapy; N= Number of patients; p=statistical significance; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; SD= Standard Deviation Test= Student's t test (two-tailed) ; Test= t test

Table 3 – Baseline and Endpoint treatment values of the primary and secondary outcomes

Outcome	Groups	Time	N	Mean	SD
PANSS Positive Subscale	Sham-ECT	Baseline	19	25.42	6.10
		Endpoint	17	20.82	5.68
	ECT	Baseline	21	24.62	6.92
		Endpoint	19	18.79	5.16
PANSS Negative Subscale	Sham-	Baseline	19	23.16	11.35
		Endpoint	17	22.06	10.57
	ECT	Baseline	21	26.86	9.51
		Endpoint	19	25.11	7.16
PANSS General Psychopathology Subscale	Sham-ECT	Baseline	19	50.16	13.45
		Endpoint	17	45.41	13.12
	ECT	Baseline	21	51.76	12.36
		Endpoint	19	46.79	9.60
PANSS Total	Sham-ECT	Baseline	19	98.74	26.84
		Endpoint	17	88.29	25.59
	ECT	Baseline	21	103.24	23.47
		Endpoint	19	90.68	17.47
PANSS Negative Factor	Sham-ECT	Baseline	19	21.95	12.16
		Endpoint	17	21.71	11.50
	ECT	Baseline	21	26.14	10.62
		Endpoint	19	23.84	8.12
PANSS Positive Factor	Sham-ECT	Baseline	19	19.95	5.04
		Endpoint	17	16.29	4.10
	ECT	Baseline	21	19.48	5.12
		Endpoint	19	15.53	4.72
PANSS Anxiety/ Depression Factor	Sham-ECT	Baseline	19	13.68	2.83
		Endpoint	17	12.18	3.17
	ECT	Baseline	21	13.38	3.96
		Endpoint	19	11.74	3.45
PANSS Disorganized/ Cognitive Factor	Sham-ECT	Baseline	19	13.16	5.71
		Endpoint	17	11.53	5.64
	ECT	Baseline	21	14.57	4.95
		Endpoint	19	13.16	3.67
PANSS Excitement Factor	Sham-ECT	Baseline	19	6.84	3.25
		Endpoint	17	5.88	2.87
	ECT	Baseline	21	5.52	4.15
		Endpoint	19	4.42	1.87
PANSS-6	Sham-ECT	Baseline	19	23.37	7.35
		Endpoint	17	21.59	6.76
	ECT	Baseline	21	25.14	5.83
		Endpoint	19	21.95	4.99
Calgary	Sham-ECT	Baseline	19	4.05	4.16
		Endpoint	17	3.29	3.57
	ECT	Baseline	20	4.80	5.37

		Endpoint	18	4.28	3.89
--	--	----------	----	------	------

Calgary= Calgary Depression Rating; ECT= electroconvulsive treatment; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale.

Table 4-Analysis of the deviance table for the linear mixed models for the original PANSS subscales and Total score

PANSS	Source	F	p-value
PANSS Positive Subscale	(Intercept)	60.30	< 0.001
	Time	23.93	< 0.001
	Group	2.71	0.109
	School education	3.63	0.065
	Time: Group	0.27	0.609
PANSS Negative Subscale	(Intercept)	26.52	< 0.001
	Time	2.39	0.132
	Group	0.02	0.877
	School education	2.85	0.101
	Time: Group	0.25	0.618
PANSS General Psychopathology Subscale	(Intercept)	62.56	< 0.001
	Time	7.88	0.008
	Group	0.37	0.545
	School education	4.08	0.051
	Time: Group	0.01	0.938
PANSS Total	(Intercept)	68.50	< 0.001
	Time	13.14	< 0.001
	Group	0.41	0.527
	School education	5.12	0.030
	Time: Group	0.12	0.727

PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; Time:Group= Time versus Group Interaction

Table 5- Analysis of deviance table for the linear mixed models of secondary outcomes: PANSS-derived factors. PANSS6 and Calgary Depression Rating Scale

PANSS-derived Factors and PANSS 6	Source	F	p
Negative Factor	(Intercept)	17.67	< 0.001
	Time	2.36	0.134
	Group	0.05	0.829
	School education	1.41	0.244
	Time: Group	1.31	0.261
Positive Factor	(Intercept)	45.34	< 0.001
	Time	20.25	< 0.001
	Group	0.71	0.406
	School education	1.03	0.317
	Time: Group	0.06	0.805
Anxiety/Depression Factor	(Intercept)	50.98	< 0.001
	Time	4.47	0.042
	Group	0.64	0.429
	School education	0.97	0.331
	Time: Group	0.01	0.925
Disorganized/Cognitive Factor	(Intercept)	40.51	< 0.001
	Time	6.64	0.014
	Group	0.09	0.770
	School education	6.62	0.015
	Time: Group	0.00	0.960
Excitement Factor	(Intercept)	13.82	< 0.001
	Time	4.33	0.045
	Group	3.85	0.058
	School education	0.94	0.340
	Time: Group	0.03	0.869
PANSS 6	(Intercept)	57.87	< 0.001
	Time	11.72	0.002
	Group	0.40	0.530
	School education	5.09	0.030
	Time: Group	0.92	0.344
Calgary	(Intercept)	0.80	0.378
	Time	1.07	0.308
	Group	2.21	0.146
	School education	5.78	0.022
	Time: Group	0.13	0.720

PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; Time: Group= Time versus Group Interaction; Calgary=Calgary Depression Rating Scale.

Supplementary table 1- Frequencies of adverse effects in patients who received ECT or Sham-ECT

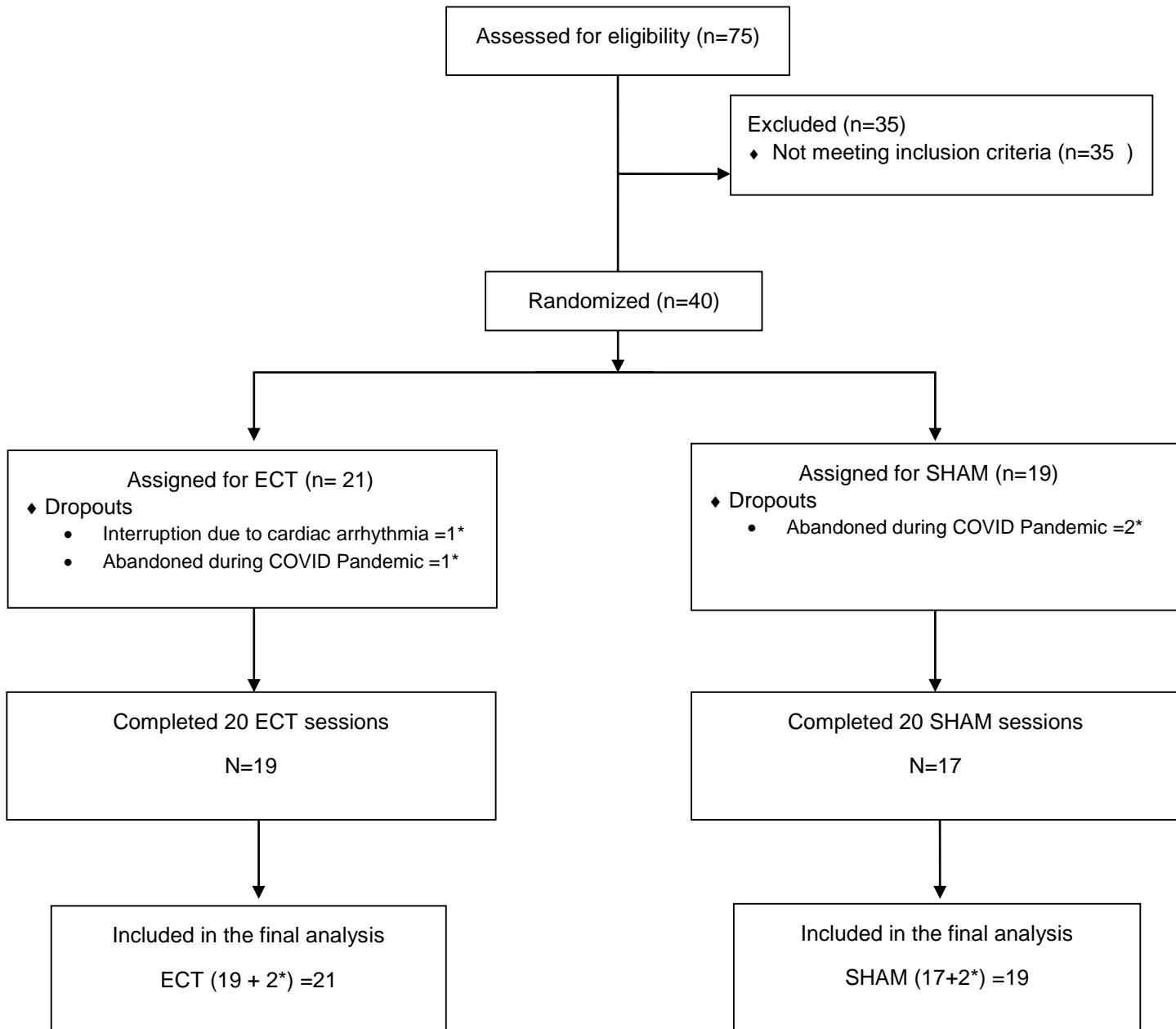
Adverse Events (n, %)	Total (n=34)	ECT (n=18)	Sham-ECT (n=16)	p-value*
Nausea	3 (8.8)	2 (11.1)	1 (6.3)	1.00
Headaches	5 (14.7)	3 (16.7)	2 (12.5)	1.00
Body Pain ^a	3 (9.1)	2 (11.1)	1 (6.7)	1.00
Facial Flushing	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (6.3)	0.47
Dizziness	3 (8.8)	1 (5.6)	2 (12.5)	0.59
Drowsiness	8 (23.5)	4 (22.2)	4 (25.0)	1.00
Jaw Pain	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (6.3)	0.47

^a n=33, Sham-ECT: n=15

*Fisher's exact test, two-tailed

Figure 1- Flow Chart Diagram

Flow Chart Diagram



9.2 ANEXO B

Text: 2,741/ 4,000
Abstract: 235/ 250 words
Tables: 7
Supplementary figures: 12

ECT vs Sham in CRS_ Part 2_ SCZ Reseach

Randomized, double-blind, sham-controlled trial of electroconvulsive therapy in patients with clozapine-resistant schizophrenia: Part 2: Impact on Cognition, Quality of Life, Caregiver Burden and Brain Derived Neurotrophic Factor.

Leite, AS ^{1*}; Talib LL ^{1*}; Melzer-Ribeiro DL^{1**}; Vizzotto ADB¹; Di Sarno ES¹; Fortes M¹; Napolitano IC¹; Alencar de Souza JA¹, Gomes ML¹; de Oliveira GM¹; Avrichir BS¹; Correll CU ^{2,3,4} and Elkis H ^{1**}

Affiliations:

1-Department and Institute of Psychiatry-University of São Paulo Medical School (FMUSP)

2-The Zucker Hillside Hospital, Department of Psychiatry, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA

3- Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hempstead, NY, USA

4-Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Berlin, Germany

* Shared first authorship

**Correspondent author

Department and Institute of Psychiatry

University of São Paulo Medical School (FMUSP)

Rua Ovídio Pires de Campos 785- São Paulo-SP-05403-010

E-mail: helkis@usp.br

Summary

The impact of electroconvulsive therapy (ECT) on cognition, quality of life and caregiver burden in patients with clozapine-resistant schizophrenia (CRS) is unknown. Further, while Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) has been a predictor of ECT response in depression, this relationship has not been evaluated in patients with CRS. This study aimed to evaluate cognition, assessed by the Matrics Consensus Cognitive Battery (MCCB), quality of life, assessed by the Quality of Life Scale (QoL), and caregiver burden, assessed by the Family Burden Interview Schedule (FBIS) as well as BDNF plasma levels, at baseline and after 20 sessions of ECT or Sham-ECT in patients who participated in a double-blind randomized controlled trial of clozapine augmentation of patients with well-defined CRS criteria. Repeated measures of analysis of variance was used for the analysis. The total sample at baseline consisted of 23 patients evaluated by the MCCB (mean composite T scores= 13.78 ± 14.4), 39 patients evaluated by the QoL (mean= 16.90 ± 11.19), 30 patients evaluated by the FBIS (objective= 2.77 ± 0.72 ; subjective= 2.34 ± 0.62) and 28 patients with BDNF data (1397.37 ± 622.73). At endpoint, the cognitive evaluation showed no time effect or time by group interactions for the composite score or any of the MCCB domains, except for Social Cognition, which showed a significant group effect. No group or group by time interactions were found for QoL or FBIS, except for a time effect of the FBIS. These negative results are discussed in light of the study limitations.

Acknowledgments

This study was supported by a grant of Fapesp- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (São Paulo Research Support Foundation) (grant 2018/19927-0).

The Matrics Consensus Cognitive Battery was acquired by the Schizophrenia Research Program (Projesq) through the University of São Paulo School of Medicine Foundation (Fundação Faculdade de Medicina da USP) in the name of Prof. Helio Elkis.

Author's contribution

Samuel Araujo Leite BSc is a MSc student of Post Graduation Program of Department of Psychiatry of University of São Paulo Medical School. He evaluated the patients with the MCCB.

Leda Talib PhD was responsible for the data collection and evaluation of BDNF.

Adriana DB Vizzotto, PhD, Elaine Di Sarno BSc MSc and Marisa Fortes BSc evaluated patients by the Quality of Life Scale and FBIS.

Isabel C Napolitano BSc, Graça Maria Oliveira BSc and Monica L. Gomes BSc supervised the ratings.

Deborah Luciana Melzer Ribeiro MD PhD supervised all clinical work and ratings.

Joston Alencar de Souza MD and Belquiz Avrichir MD Ph.D. were responsible for the selection and treatment of the participating patients.

Christoph U Correll MD critically reviewed and revised the first draft of the manuscript.

Helio Elkis MD, Ph.D. conceived the design, conducted the study, and wrote the first draft of the article.

All other authors read and approved the final version of the article.

Declaration of interests

During the period of the study (2018-2022), **Helio Elkis** received a research grant from FAPESP and honoraria for participation as a member of advisory boards, speaker, or travel support from the following pharmaceutical companies: Aché, Cristália, Daiichi-Sankyo, Janssen, Mantecorp- Hypera and Teva.

Samuel Araujo Leite received an MSc scholarship from the CAPES, a Brazilian Educational Funding Agency from June 2019 to May 2021.

C U Correll has been a consultant and/or advisor to or has received honoraria from: AbbVie, Acadia, Alkermes, Allergan, Angelini, Aristo, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Cardio Diagnostics, Cerevel, CNX Therapeutics, Compass Pathways, Darnitsa, Denovo, Gedeon Richter, Hikma, Holmusk, IntraCellular Therapies, Janssen/J&J, Karuna, LB Pharma, Lundbeck, MedAvante-ProPhase, MedInCell, Merck, Mindpax, Mitsubishi Tanabe Pharma, Mylan, Neurocrine, Neurelis, Newron, Noven, Novo Nordisk, Otsuka, Pharmabrain, PPD Biotech, Recordati, Relmada, Reviva, Rovi, Seqirus, SK Life Science, Sunovion, Sun Pharma, Supernus, Takeda, Teva, and Viatris. He provided expert testimony for Janssen and Otsuka. He served on a Data Safety Monitoring Board for Compass Pathways, Denovo, Lundbeck, Relmada, Reviva, Rovi, Sage, Supernus, Tolmar and Teva. He has received grant support from Janssen and Takeda. He received royalties from UpToDate and is also a stock option holder of Cardio Diagnostics, Mindpax, LB Pharma, PsiloSterics and Quantic.

The other participants declare no conflicts of interests.

1. Introduction

This second part of the study aims to analyse the impact of certain outcomes which are less well covered in electroconvulsive therapy (ECT) trials, particularly in those which included patients with clozapine-resistant schizophrenia (CRS). These outcomes include cognitive functions, quality of life (QoL), caregivers burden and the Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a biomarker of treatment response.

Regarding the impact of ECT on cognitive functions, a systematic review showed that the use of ECT is associated with minor cognitive disturbances in patients with schizophrenia (Grover et al., 2019), while a metanalytic review of three studies, which used ECT as adjuvant treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS), found no differences versus placebo regarding memory functions (Sinclair et al., 2019).

Only one study found an improvement of cognitive functions in a small sample of 9 patients with the general diagnosis of "psychosis" who received a mean of 8 ECT sessions, who were evaluated with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)(Nasreddine et al., 2005) and the Matrics Consensus Cognitive Battery (MCCB)(Nuechterlein et al., 2008) at baseline, the treatment endpoint and after a 6 weeks of follow-up. The authors found that, in comparison with the baseline, all scores for cognitive testing showed a significant improvement, but remained low as compared with controls patient who received no treatment(Kalisova et al., 2018).

In terms of patients with CRS, the metanalysis of Wang et al of 17 Asian studies and one US study found that patient-reported memory impairment occurred more frequently with adjunctive ECT (24.2% vs. 0%; RR=16.10 (95%CI: 4.53-57.26); I²=0%, P<0.0001, number-needed-to-harm (NNH)=4, 95%CI: 2-14) (Wang et al., 2018). However, the authors found only one single RCT with two active treatment arms, which formally evaluated memory function with the Memory Quocient (MQ) using the Wechsler Memory Scale(Wechsler D., 1987) and found no significant differences between the two active treatment groups at post-ECT assessment(Yu et al., 2015).

The US study, which compared ECT with Treatment as Usual (TAU) in patients with CRS using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and a battery of well known neuropsychological test for the evaluation of memory and executive functions, could also not identify any differences between the treatment groups at the study endpoint (Petrides et al., 2015).

The benefit of ECT on the improvement of QoL in patients with depression has been documented in four well-controlled studies (Giacobbe et al., 2018). In contrast, in patients with schizophrenia, there is only one retrospective cohort study which found an improvement of QoL as measured by the Euroqol scale (EQ-5D) (Tan et al., 2022). Regarding TRS, an uncontrolled that used the WHO QOL Brief scale (Garg et al., 2011) identified an improvement in QoL but to our knowledge no controlled studies have evaluated QoL in patients with CRS treated with ECT.

Although the burden of illness affects caregivers of patients with more severe psychotic symptoms, with a significantly increase risk of developing physical as well as mental illness (Peng et al., 2022), there are no studies which evaluated the risk or the benefits of ECT for caregivers of patients with CRS.

Evidence shows that the BDNF may represent a biomarker of treatment response in patients with major depressive disorder who are treated with ECT (Rocha et al., 2016), although a recent metaanalysis found no association of BDNF with treatment response in patients with treatment-resistant depression (Meshkat et al., 2022). Regarding TRS, there is only one study which identified an increase of BDNF in patients after treatment with ECT in comparison with those with no ECT treatment (Shahin et al., 2022) but again, there are no such studies in patients with CRS.

Therefore the aim of the present study was the evaluation of a subsample of patients which received ECT or Sham-ECT as described in the first part of the present study (Melzer-Ribeiro et al., n.d.) in terms of cognition, QoL, caregiver burden as well as BDNF as a potential biomarker of treatment response.

2. Methods

2.1 Study design

This is the second report from a randomized double-blind, sham-controlled trial, conducted 11/2018-12/2022, which aimed to evaluate the efficacy of ECT vs. Sham-ECT in outpatients with CRS who fulfilled DSM-5 criteria for schizophrenia and who were treated in the Schizophrenia Research Program (Projesq) of the Institute of Psychiatry of Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School as well as other psychiatry services.

The study was approved by the institutional review board of Hospital das Clínicas of the University of São Paulo (CAAE 96739118.7.0000.0068) and registered in Clinicaltrials.gov (NCT02049021). Patients or relatives (in case of a healthcare proxy) signed written informed consent after a full explanation of study procedures, risks and benefits.

2.2 Patient selection

Study participants were males and females aged 18-59 years old with a diagnosis of CRS based on the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) guideline, requiring a diagnosis of TRS (i.e., failure to respond to at least two adequate trials of ≥ 6 weeks' duration with non-clozapine antipsychotics), and clozapine treatment for ≥ 3 months, with clozapine plasma levels ≥ 350 ng/mL (Howes et al., 2017). Furthermore, patients were required to have a minimum PANSS total score of ≥ 60 with a score of ≥ 4 (moderate) in ≥ 2 of the seven items of the PANSS positive subscale. Exclusion criteria were clozapine treatment for < 3 months, active alcohol or substance abuse or dependence, neurological disorders, brain injury, treatment with ECT in the previous 6 months, or any contraindication for ECT treatment.

2.3 Intervention

Bitemporal ECT with a standard brief pulse stimulus threshold titration and dosing was delivered using either a MECTA SpECTrum 5000Q or a MECTA SpECTrum 4000Q (Mecta Corp., Lake Oswego, Oregon, USA). Patients received anesthesia either by hypnotic

induction with the following agents administered intravenously (IV): Propofol (1 to 2 mg/kg), Atropine 0.5 mg, and Suxamethonium (0.5 mg/kg), for muscle relaxation. The sham-ECT procedure consisted of using the same drugs previously described, except for muscle relaxants, instead receiving 3 mg of midazolam IV for mild hypnotic induction. 20 sessions of ECT or sham-ECT were administered twice/week for 10-12 weeks.

2.4 – Outcome measures

2.4.1 Cognitive evaluation with the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)

The cognitive functions of participants were evaluated with the Matrics Consensus Cognitive Battery (MCCB) which consists of 10 neuropsychological tests: Trail Making Test A; Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding; Hopkins Verbal Learning Test-Revised, Wechsler Memory Scale III: Spatial Span, Letter-Number Span; Neuropsychological Assessment Battery: Mazes; Brief Visuospatial Memory Test-Revised; Fluency: Animal Naming; Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test: Managing Emotions, and Continuous Performance Test: Identical Pairs.

These tests are organized according to the following domains: Speed of processing, attention, working memory, verbal learning, visual learning, reasoning, and social cognition. The raw scores from each of the 10 subtests were imputed into the MCCB Computer Scoring Program to generate age- and sex-corrected T-scores (Kern et al., 2008). This overall composite score can be used to evaluate the degree of cognitive impairment as follows: “unimpaired” ($T \geq 45$), “below average” ($T = 40-44$), “mild” ($T = 35-39$), “moderate” ($T = 20-34$), and “severe” ($T < 20$) (Iverson, 2011).

The MCCB was administered by a neuropsychologist (SAL) at baseline, i.e., one week before the first ECT/ Sham-ECT intervention, and at the endpoint, i.e., two weeks after the 20 ECT sessions in order to minimize the effect of potential common side effects, such as, for example, transitory memory impairments associated with the ECT administration, or the use of benzodiazepine (midazolam), in the case of Sham-ECT.

2.4.2 Quality of Life Scale and Family Burden Interview Schedule (FBIS)

The quality of life of patients was evaluated with the Quality of Life Scale (QoL) (Heinrichs et al., 1984) by a single rater, blinded for results of the PANSS evaluation.

The caregiver burden was evaluated with the FBIS-BR (Bandeira et al., 2007), which is a semi-structured quantitative interview that addresses the 30 days before the interview, except for the question about the financial expenses during the last year. The objective and subjective burden are distributed into five domains: assistance of the patient in daily life (objective and subjective burden), supervision of problematic behaviors (objective and subjective burden), financial burden from the patient (objective and subjective burden), impact on family routine (objective burden), and worries about the patient's present and future life (subjective burden). The items of the objective and subjective burden are evaluated using Likert scales. The objective burden measures the frequency of the burden with items ranging from 1 ('never') to 5 ('every day'), while the items of the subjective burden measure the degree of emotional discomfort and stress of the burden, ranging from 1 ('not at all') to 4 ('very much'). The financial burden is assessed by five questions, which are not included in the calculations of the subjective and objective burden scores but which are used to provide additional information (Bandeira et al., 2007). Due to the fact that the period of evaluation of the FBIS comprises the last 30 days, it generally cannot be used in inpatients, even in short-term admissions.

2.4.3 Brain Derived Neurotrophic (BDNF) plasma level determination

Ten-our fasting blood samples were aseptically collected from a peripheral vein in the forearm. Blood was collected using EDTA anticoagulant tubes at baseline and after the end of the ECT treatment. The blood samples were centrifuged at 5000 g at 4°C for 15 min and stored at -80°C until batched analyses. BDNF was measured using a chemokine sandwich ELISA assay (EMD Millipore Corporation - USA), according to the manufacturer's instructions. BDNF levels were determined at an absorbance of 450 nm using optical density values based on the standard curve values. All samples were assayed in duplicate. The coefficient of variation between the standards and duplicates

was less than 5%. All analyses were conducted in the Laboratory of Medical Investigation of the Institute of Psychiatry (LIM 27) under the supervision of the second author (LLT).

2.5 Statistical Analysis

Data were analyzed as follows: normality of variables was examined by using the Kolmogorov-Smirnov test and Q-Q plot examination. Since patients of this subsample had complete data at baseline and endpoint, a repeated measures of analysis of variances was utilized, an approach analogous to the one recommended by Everitt and Wessely (Everitt and Wessely, 2008), with interaction and main effects of groups and time (pre and post-treatment), with school education that differed between the intervention groups as a covariate. Multivariate tests, Mauchly sphericity test and the Levene test for equality of error variances were used as required by this method. Estimated marginal means for each group and time point were computed and displayed in interaction plots (Supplementary figures).

3. Results

Originally, 21 patients were randomized to ECT and 19 to Sham-ECT (Melzer-Ribeiro et al., n.d.) The total means and standard deviations of the subsample of patients who had analyzable data for the MCCB, QoL scale, FBIS and BDNF are displayed in table 1.

[Insert Table 1] Values of the Matrices domains and Composite T score as well as those of QoL, FBIS and BDNF divided by the intervention groups are displayed in tables 2 and 3, respectively.

[Insert Table 2]

[Insert Table 3]

As displayed in the tables, there were no statistically significant differences between groups at baseline regarding QoL, FBIS and BDNF, while the cognitive evaluation of patients showed significant statistical differences at baseline in three of the MCCB domains (Processing speed, Working Memory and Social Cognition) as well as the composite T score, with better performances in the Sham-ECT group.

Table 4 displays the values of MCCB domains at baseline and endpoint of both groups while Table 5 present the results of repeated measures ANOVA of the MCCB domain and composite T scores, which showed no time effect or time vs group interactions for any domain. However, Social Cognition had a significant group effect, while School Education had significant effects on Speed of Processing, Attention, Visual Learning and the Composite T score.

[Insert Table 4]

[Insert Table 5]

The baseline and endpoint values of QoL, FBIS and BDNF are presented in table 6 and the repeated measures ANOVA in table 7, which show no group effect or time vs group interactions for any of these outcomes, except for a time effect of the FBIS objective and subjective outcomes. School education had no influence on any of these outcomes.

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the effects of ECT vs Sham-ECT on cognition using the MCCB in patients with a diagnosis of schizophrenia fulfilling well-defined CRS criteria, including baseline clozapine plasma levels ≥ 350 ng/mL (Howes et al., 2017).

The findings of the present study indicate that both groups showed no differences at endpoint, although some statistically significant differences were observed found at baseline, concerning processing speed, working memory and social cognition, favoring the Sham-ECT group.

These results are similar to two other studies in patients with CRS, one conducted in 39 patients in the US (Petrides et al., 2015) and one conducted in 80 patients in China (Yu et al., 2015), which also did not find a cognitive effect of ECT, although the methodologies of the cognitive assessments differed.

Regarding memory disturbances, a metaanalysis of 11 Chinese studies comprising more than 1000 patients found in a subset of patients with schizophrenia ECT in combination with antipsychotics was associated with significant memory impairment, but that the adverse cognitive effects appeared to resolve at 1–2 weeks post-ECT (Zheng et al., 2018).

This transient adverse effect may explain that we found no differences between patients who received ECT compared to sham-ECT since the MCCB assessment was conducted 2 weeks after the end of the interventions.

Although there is a dearth of studies that have evaluated patients with CRS (Campana et al., 2021), another explanation for the lack of cognitive differences between treatment groups may be related to the severity of the baseline MCCB scores in the patients in the present studies, consistent with in patients with TRS in comparison with non-TRS patients (Millgate et al., 2022). In fact, as can be observed in Table 1, patients in the present study showed an overall baseline mean MCCB composite score of 13.78 (SD 14.04), thus classifying them as severely cognitively impaired (Iverson, 2011). Additionally, the results of MCCB are influenced by other factors, such as, for example, socioeconomic status (Czepielewski et al., 2022), which were not evaluated in the present study.

The absence of an effect of ECT on QoL and caregiver burden of may be explained by the short-term interval between the baseline and end of treatment evaluations. In fact, a time effect of the FBIS objective and subjective outcomes was found. Therefore, since the present study includes an ongoing 6-month follow-up observation period without intervention, one might hypothesize that after this period, a group effect would be identified, favoring patients with ECT, which will be assessed at a future time.

In the present study, plasma levels of BDNF were not associated with ECT treatment response. However, such results are difficult to compare to prior studies since there is only a single study which evaluated BDNF before and after ECT but only few patients of the sample were receiving clozapine (Shahin et al., 2022). Moreover, as previously mentioned, a recent metanalysis found no association of BDNF with treatment response in patients with in treatment-resistant depression (Meshkat et al., 2022), a finding that may also extend to patients with CRS.

The present study has several limitations. These include the limited statistical power and generalizability of the findings due to the small sample size, the fact that the study was not powerd for these secondary outcomes, the degree of severity of the population

participating in the present study as well as other aspects, such as the restricted appropriateness of the MCCB for this population, since many patients were unable to complete the majority of tests and were therefore excluded from the present analyses.

In summary, this Sham-ECT-controlled study did not find any differences between ECT and Sham ECT with regards to MCCB-assessed cognitive functioning, quality of life, caregiver burden and BDNF 2 weeks after the end of a 10-12 week treatment with 20 ECT/Sham-ECT interventions. As part of the present study, a subsample of patients who received Sham-ECT were switched to 20 sessions of active ECT treatment and have been followed-up for 6 months without any intervention, together with those who had received the active treatment initially. The 6-month post-treatment results of the analysis of these patients is hoped to shed further light on medium-term effects of ECT on schizophrenia symptomatology, cognition, quality of life, caregiver burden and BDNF.

References

- Bandeira, M., Calzavara, M.G.P., Freitas, L.C., Barroso, S.M., 2007. Family Burden Interview Scale for relatives of psychiatric patients (FBIS-BR): Reliability study of the Brazilian version. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 29, 47–50.
<https://doi.org/10.1590/S1516-44462006005000015>
- Campana, M., Falkai, P., Siskind, D., Hasan, A., Wagner, E., 2021. Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia - A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 228, 218–226.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.002>
- Czepielewski, L.S., Alliende, L.M., Castañeda, C.P., Castro, M., Guinjoan, S.M., Massuda, R., Berberian, A.A., Fonseca, A.O., Gadelha, A., Bressan, R., Crivelaro, M., Louzã, M., Undurraga, J., González-Valderrama, A., Nachar, R., Nieto, R.R., Montes, C., Silva, H., Langer, Á.I., Schmidt, C., Mayol-Troncoso, R., Díaz-Zuluaga, A.M., Valencia-Echeverry, J., López-Jaramillo, C., Solís-Vivanco, R., Reyes-Madrigal, F., de la Fuente-Sandoval, C., Crossley, N.A., Gama, C.S., 2022. Effects of socioeconomic status in cognition of people with schizophrenia: results from a Latin American collaboration network with 1175 subjects. *Psychol. Med.* 52, 2177–2188.
<https://doi.org/10.1017/S0033291721002403>
- Everitt, B., Wessely, S., 2008. *Clinical Trials in Psychiatry*, second. ed. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
- Garg, R., Chavan, B.S., Arun, P., 2011. Quality of life after electroconvulsive therapy in persons with treatment resistant schizophrenia. *Indian J. Med. Res.* 133, 641–644.
- Giacobbe, P., Rakita, U., Penner-Goeke, K., Feffer, K., Flint, A.J., Kennedy, S.H., Downar, J., 2018. Improvements in Health-Related Quality of Life With Electroconvulsive Therapy: A Meta-analysis. *J. ECT* 34, 87–94.
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000486>
- Grover, S., Sahoo, S., Rabha, A., Koirala, R., 2019. ECT in schizophrenia: A review of the evidence. *Acta Neuropsychiatr.* 31, 115–127.

<https://doi.org/10.1017/neu.2018.32>

Heinrichs, D.W., Hanlon, T.E., Carpenter, W.T., 1984. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr. Bull.*

<https://doi.org/10.1093/schbul/10.3.388>

Howes, O.D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N.J.M., Birnbaum, M.L., Bloomfield, M.A.P., Bressan, R.A., Buchanan, R.W., Carpenter, W.T., Castle, D.J., Citrome, L., Daskalakis, Z.J., Davidson, M., Drake, R.J., Dursun, S., Ebdrup, B.H., Elkis, H., Falkai, P., Fleischacker, W.W., Gadelha, A., Gaughran, F., Glenthøj, B.Y., Graff-Guerrero, A., Hallak, J.E.C., Honer, W.G., Kennedy, J., Kinon, B.J., Lawrie, S.M., Lee, J., Leweke, F.M., MacCabe, J.H., McNabb, C.B., Meltzer, H., Moller, H.-J., Nakajima, S., Pantelis, C., Reis Marques, T., Remington, G., Rossell, S.L., Russell, B.R., Siu, C.O., Suzuki, T., Sommer, I.E., Taylor, D., Thomas, N., Uçok, A., Umbricht, D., Walters, J.T.R., Kane, J., Correll, C.U., 2017. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am. J. Psychiatry* 174, 216–229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>

Iverson, G.L., 2011. T Scores, in: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (Eds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY, pp. 2459–2460.

Kalisova, L., Kubinova, M., Michalec, J., Albrecht, J., Madlova, K., Raboch, J., 2018. Cognitive functioning in patients treated with electroconvulsive therapy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 14, 3025–3031. <https://doi.org/10.2147/NDT.S182423>

Kern, R.S., Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Baade, L.E., Fenton, W.S., Gold, J.M., Keefe, R.S.E., Mesholam-Gately, R., Mintz, J., Seidman, L.J., Stover, E., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am. J. Psychiatry* 165, 214–220. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010043>

Melzer-Ribeiro, D.L., Napolitano, I.C., Leite, S., de Souza, J., Vizzotto, A.D.B., Di Sarno, E.S., Fortes, M., Gomes, M., de Oliveira, G.M.R., Avrichir, B.S., L.L., T., Correll, C., Elkis, H., n.d. Randomized, double-blind, sham-controlled trial of

electroconvulsive therapy in patients with clozapine-resistant schizophrenia: Part I: Efficacy and Tolerability. *Schizophr. Res.*

- Meshkat, S., Alnefeesi, Y., Jawad, M.Y., Di Vincenzo, J., B Rodrigues, N., Ceban, F., Mw Lui, L., McIntyre, R.S., Rosenblat, J.D., 2022. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a biomarker of treatment response in patients with Treatment Resistant Depression (TRD): A systematic review & meta-analysis. *Psychiatry Res.* 317, 114857. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114857>
- Millgate, E., Hide, O., Lawrie, S.M., Murray, R.M., MacCabe, J.H., Kravariti, E., 2022. Neuropsychological differences between treatment-resistant and treatment-responsive schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 52, 1–13. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004128>
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., Chertkow, H., 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53, 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F.J., Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S.E.E., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 165, 203–13. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Peng, M.-M., Xing, J., Tang, X., Wu, Q., Wei, D., Ran, M.-S., 2022. Disease-Related Risk Factors for Caregiver Burden among Family Caregivers of Persons with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 19. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031862>
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R.J., Bailine, S.H., Schooler, N.R., Malhotra, A.K., Kane, J.M., Sanghani, S., Goldberg, T.E., John, M., Mendelowitz, A., 2015. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am. J. Psychiatry* 172, 52–58. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>

- Rocha, R.B., Dondossola, E.R., Grande, A.J., Colonetti, T., Ceretta, L.B., Passos, I.C., Quevedo, J., da Rosa, M.I., 2016. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *J. Psychiatr. Res.* 83, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.004>
- Shahin, O., Gohar, S.M., Ibrahim, W., El-Makawi, S.M., Fakher, W., Taher, D.B., Samie, M.A., Khalil, M.A., Saleh, A.A., 2022. Brain-Derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level increases in patients with resistant schizophrenia treated with electroconvulsive therapy (ECT). *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 26, 370–375. <https://doi.org/10.1080/13651501.2022.2035770>
- Sinclair, D.J., Zhao, S., Qi, F., Nyakyoma, K., Kwong, J.S., Adams, C.E., 2019. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane database Syst. Rev.* 3, CD011847. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011847.pub2>
- Tan, X.W., Lim, K.W.K., Martin, D., Tor, P.C., 2022. Effects of electroconvulsive therapy on cognition and quality of life in schizophrenia. *Ann. Acad. Med. Singapore* 51, 400–408. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.202292>
- Wang, G., Zheng, W., Li, X. Bin, Wang, S. Bin, Cai, D. Bin, Yang, X.H., Ungvari, G.S., Xiang, Y.T., Correll, C.U., 2018. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Psychiatr. Res.* 105, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.002>
- Wechsler D., 1987. *Manual for the Wechsler Memory Scale Revised*. San Antonio (TX):
- Yu, S.J., Liu, X.F., Liu, Y.Y., Gong, S., 2015. Modified electroconvulsive therapy in the treatment of refractory schizophrenia with negative symptoms (In Chinese). *China Mod. Dr.* 53, 91–95.
- Zheng, W., Tong, G., Ungvari, G.S., Ng, C.H., Chiu, H.F.K., Xiang, Y.-Q., Cao, X.-L., Liu, Z.-R., Meng, L.-R., Gazdag, G., Xiang, Y.-T., 2018. Memory Impairment Following Electroconvulsive Therapy in Chinese Patients with Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Perspect. Psychiatr. Care* 54, 107–114. <https://doi.org/10.1111/ppc.12206>

Tables

Table 1 -MCCB composite T score; Quality of Life, FBIS objective and subjective and BDNF plasma levels of the total subsample at baseline

	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
MCCB Composite	23	-20	35	13.78	14.04
QoL	39	0	55	16.90	11.187
FBIS objective	30	1.61	4.00	2.77	0.72
FBIS subjective	30	1.01	3.62	2.34	0.623
BDNF	28	282.13	2450.70	1397.37	622.73

MCCB= Matrics Consensus Cognitive Battery; FBIS=Family Burden Inventory Scale

BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor; QoL=Quality of Life Scale

Table 2- Table 2- Values of Matrics domains and Composite T score by groups at baseline

Domains and Composite Score	Group	N	mean	SD	T test	p
Processing Speed	ECT	12	6.08	11.996	-2.740	0.012
	Sham-ECT	11	20.27	12.807		
Attention	ECT	12	20.17	11.535	-1.141	0.267
	Sham-ECT	11	26.36	14.473		
Working Memory	ECT	12	19.17	12.357	-3.456	0.002
	Sham-ECT	11	35.91	10.719		
Verbal Learning	ECT	12	32.17	6.028	0.943	0.356
	Sham-ECT	11	29.73	6.373		
Visual Learning	ECT	12	20.75	14.772	-0.389	0.701
	Sham-ECT	11	23.27	16.298		
Reasoning	ECT	12	32.00	9.723	0.255	0.801
	Sham-ECT	11	31.09	7.006		
Social Cognition	ECT	12	37.25	19.113	-2.718	0.013
	Sham-ECT	11	55.73	12.459		
MCCB Composite	ECT	12	7.83	13.279	-2.326	0.030
	Sham-ECT	11	20.27	12.273		

MCCB= Matrics Consensus Cognitive Battery

Table 3- Values of Quality of Life, Family Burden (subjective and objective) and Brain Derived Neurotrophic Factor by groups at baseline

	Group	N	Mean	SD	T test	p
QoL	ECT	20	13,75	8,322	-1,860	0,071
	Sham-ECT	19	20,21	12,981		
FBIS Objective	ECT	15	2,6353	,76495	-1,019	0,317
	Sham-ECT	15	2,9053	,68411		
FBIS Subjective	ECT	15	2,1320	,57319	-1,909	0,067
	Sham-ECT	15	2,5480	,61978		
BDNF	ECT	15	1390.83	729.03	-,059	0,954
	Sham-ECT	13	1404.82	502.36		

BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor; FBIS=Family Burden Inventory Schedule;

QoL=Quality of Life Scale

Table 4- – Baseline and Endpoint treatment values of the Matrics domains and composite score by groups

Group	Means/ SDs	Processing Speed	Attention	Working Memory	Verbal Learning	Visual Learning	Reasoning	Social Cognition	MCCB Composite
ECT	Mean	6.08	20.17	19.17	32.17	20.75	32.00	37.25	7.83
	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	SD	11.996	11.535	12.357	6.028	14.772	9.723	19.113	13.279
Sham- ECT	Mean	20.27	26.36	35.91	29.73	23.27	31.09	55.73	20.27
	N	11	11	11	11	11	11	11	11
	SD	12.807	14.473	10.719	6.373	16.298	7.006	12.459	12.273
Total	Mean	12.87	23.13	27.17	31.00	21.96	31.57	46.09	13.78
	N	23	23	23	23	23	23	23	23
	SD	14.108	13.106	14.202	6.179	15.215	8.355	18.500	14.036

SD= Standard Deviation; N= Number of Subjects; ECT=Electroconvulsive Therapy

MCCB= Matrics Consensus Cognitive Battery

Table 5- Repeated measures ANOVA for the Matrices cognitive domains and composite T- score, with school education as covariate

MCCB domains	Source	F	p
Speed of Processing	(Intercept)	1,00	0,33
	Time	0,30	0,59
	Group	0,52	0,48
	School education	5,05	0,04
	Time: Group	1,34	0,26
Attention	(Intercept)	,16	0,69
	Time	,16	0,69
	Group	,00	0,96
	School education	4,53	0,05
	Time: Group	,37	0,55
Working Memory	(Intercept)	1,04	0,32
	Time	,06	0,80
	Group	2,83	0,11
	School education	1,79	0,20
	Time: Group	,75	0,40
Verbal Learning	(Intercept)	26,44	0,00
	Time	0,57	0,46
	Group	0,82	0,37
	School education	0,14	0,71
	Time: Group	0,14	0,71
Visual Learning	(Intercept)	1,02	0,33
	Time	0,03	0,88
	Group	0,31	0,58
	School education	7,54	0,01
	Time: Group	2,72	0,11
Reasoning	(Intercept)	7,02	0,02
	Time	0,51	0,48
	Group	0,79	0,39
	School education	1,73	0,20
	Time: Group	0,65	0,43
Social Cognition	(Intercept)	11,61	0,00
	Time	0,15	0,70
	Group	8,35	0,01
	School education	0,02	0,89
	Time: Group	0,04	0,85
Composite T score	(Intercept)	1,01	0,33
	Time	0,01	0,92
	Group	0,55	0,47
	School education	4,65	0,04
	Time: Group	0,00	0,95

Time:Group= Time vs Group interaction; Group=ECT or Sham-ECT

Table 6- Baseline and endpoint values of Quality of Life, Family Burden (Objective and Subjective) and BDNF plasma level at baseline and endpoint by groups

Group	Means/SD	QoL baseline	QoL endpoint	FBIS objective baseline	FBIS objective endpoint	FBIS subjective baseline	FBIS subjective endpoint	BDNF baseline	BDNF endpoint
ECT	Mean	13,750	15,889	2,635	2,664	2,132	2,186	1390,831	1255,234
	N	20	18	15	14	15	14	15	16
	SD	8,322	6,277	0,765	0,569	0,573	0,467	729,027	612,168
Sham- ECT	Mean	20,211	20,176	2,905	2,604	2,548	2,473	1404,915	1561,424
	N	19	17	15	14	15	14	13	14
	SD	12,981	10,095	0,684	0,527	0,620	0,614	502,360	766,336
Total	Mean	16,897	17,971	2,770	2,634	2,340	2,330	1397,370	1398,123
	N	39	35	30	28	30	28	28	30
	SD	11,187	8,508	0,726	0,539	0,624	0,555	622,733	693,710

QoL=Quality of Life Scale; FBIS= Family Burden Inventory Schedule; BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor; N= Number of Subjects; SD= Standard Deviation

Table-7 Repeated Measures of ANOVA analysis for the Quality of Life, Family Burden Inventory Schedule (Objective and Subjective) and Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Outcome	Source	F	p
QoL	(Intercept)	1,23	0,28
	Time	1,95	0,17
	Group	0,77	0,39
	School education	1,99	0,17
	Time: Group	0,01	0,92
FBIS objective	(Intercept)	39,82	0,00
	Time	9,14	0,01
	Group	0,25	0,62
	School education	1,10	0,31
	Time: Group	2,83	0,11
FBIS subjective	(Intercept)	27,03	0,00
	Time	5,28	0,03
	Group	3,20	0,09
	School education	0,44	0,52
	Time: Group	1,76	0,20
BDNF	(Intercept)	13,09	0,00
	Time	0,86	0,36
	Group	1,13	0,30
	School education	0,20	0,66
	Time: Group	1,77	0,20

QoL=Quality of Life Scale; FBIS= Family Burden Inventory Schedule; BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor; N= Number of Subjects; SD= Standard Deviation: Time: Group= Time vs Group interaction; Group=ECT or Sham-ECT

9.3 ANEXO C

Requisição de compra n° 01/2018

Informações básicas

Instituto	CG FFM N°	Centro de custo n°	No. RC FFM
Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP	92102		
Nome da área requisitante		Responsável pelo centro de custo	
Projesq-Programa Esquizofrenia		Prof. Dr. Hélio Elkis	
e-mail		Telefone/contato	
helkis@usp.br/ helio.elkis@gmail.com		(11) 2661.7531/ (11) 98706 9746	

Solicitação de Compra MV (em anexo) n°

Valor Total da Solicitação: \$ 1.275,00

Itens (Caso não tenha Solicitação de Compra MV)

Item	Código	Descrição	Unidade	Quantidade
01	5875kt	Bateria de Avaliação Neuropsicológica para esquizofrenia - MCCB (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) compatível Windows 10	01	01
02				
03				
04				
05				
06				

Observações (memoriais descritivos, especificações técnicas, catálogos, laudos técnicos, mostruários, justificativa e detalhes sobre utilização, qualidade e consumo deverão ser enviadas anexas à requisição.

Justificativa: Bateria necessária para avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia para avaliar a cognição dos pacientes em um Projeto de Pesquisa

Local de entrega do material ou serviço

Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP, Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 785 3° andar, ala Norte, Ceapesq Sala 11 com Josy Nacarato, ramal 6971

Aprovação São Paulo, 16 de Agosto de 2018
Responsável pelo centro de custo

Data: / /

Prof. Dr. Hélio Elkis
Coordenador
PROJESQ
CRM 18.266

Diretoria executiva

Data: / /

RECEBIDO
DIREX TPQ: Janio
DATA: 16 / 08 / 18
HORÁRIO: _____