

BELQUIZ SCHIFNAGEL AVRICHIR

Sintomas Negativos na Esquizofrenia Refratária e Super-Refratária

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

Área de Concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Helio Elkis

São Paulo
2004

Dedicatória

Nada disso teria sido possível sem a sua generosidade...Ilan.

Nada disso teria sido possível sem seus “famosos” braços abertos...Helio.

Nada disso teria sido possível sem a alegria de tê-los perto de mim...Lilian e Andre.

Nada disso teria sido possível sem o seu ouvido amigo... Elisa Marta.

Nada disso teria sido possível sem a sua dedicação... Mônica Kayo.

Tudo isso só teria sido possível com a sua ajuda...meus pais!

Agradecimentos

Espero ter retribuído de forma justa aqueles que acreditaram em mim: Dr. William Carpenter Jr., Dr. Brian Kirkpatrick e Dr. Helio Elkis.

Agradeço imensamente a Sra. Elisa Fukushima, secretária da Pós-Graduação e as secretárias do PROJESQ, Lilian de Freitas, Debora Zambori e Josefina Naccaratto.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. Introdução.....	1
1.1. Histórico.....	2
1.2. Os sintomas negativos na atualidade.....	8
1.2.1. a corrente inglesa de pensamento.....	10
1.2.2. a corrente cognitivista.....	11
1.2.3. distúrbio neurocognitivo funcional com alteração das conexões	15
1.2.4. a concepção neurobiológica.....	16
1.2.5. a síndrome deficitária.....	17
1.3. Curso.....	20
1.4. O conceito de esquizofrenia refratária a tratamento antipsicótico.....	21
1.4.1. Histórico.....	21
1.4.2. O conceito atual de esquizofrenia refratária a tratamento (TR).....	24
1.4.3. Adaptações do conceito original	25
1.4.4. O conceito de esquizofrenia super-refratária a tratamento (SR).....	28
1.4.5. Características clínicas de pacientes resistentes a clozapina.....	30
1.4.6. Discussão do conceito de refratariedade.....	31
1.4.7. Cronicidade <i>versus</i> resistência.....	39
1.4.8. Fatores que contribuem para manutenção do estado de refratariedade....	41
1.4.9. Prevalência de resistência a tratamento.....	42
1.4.10. Características dos pacientes com esquizofrenia resistente a tratamento antipsicótico.....	45
1.4.11. Desenvolvimento da resistência a tratamento.....	45
1.4.12. Bases biológicas da resistência a tratamento.....	46
1.5. Medidas de qualidade de vida na esquizofrenia.....	48
2. Objetivo.....	51
3. Material e Métodos.....	52
3.1. Amostra.....	53
3.2. Procedimentos.....	54
3.2.1. Impressão Clínica Global (CGI).....	55
3.2.2. Escala Breve para Avaliação Psiquiátrica - versão ancorada	

(BPRS-A).....	55
3.2.3. Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS).....	57
3.2.4. Entrevista para Síndrome Deficitária (SDS).....	58
3.2.5. Escala de Qualidade de Vida (QV).....	60
3.2.6. Escala Calgary para Depressão em pacientes com Esquizofrenia....	61
3.3. Análise estatística dos dados.....	63
3.4. Análise inferencial.....	65
3.4.1. Especificação do modelo.....	65
3.4.2. Estrutura de correlação.....	66
3.4.3. Análise dos resultados	
4. Resultados.....	68
4.1. Características sociodemográficos da amostra.....	68
4.2. Análise de consistência da escala de qualidade de vida.....	69
4.3. Análise da correlação entre qualidade de vida e sintomas negativos.....	70
4.4. Análise da evolução da qualidade de vida no período de observação.....	88
4.5. Análise da evolução dos sintomas negativos no período de observação	90
4.6. Análise inferencial: outros elementos relacionados com qualidade de vida...	92
5. Discussão.....	94
5.1. Características da amostra total.....	94
5.2. Escala de Qualidade de Vida.....	98
6. Conclusões.....	106
7. Referências.....	108

Apêndices

LISTA DE ABREVIATURAS

BPRS	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
BPRS-A	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - versão ancorada (<i>Brief Psychiatric Rating Scale- anchored version</i>)
CGI	Impressão Clínica Global (<i>Clinical Global Impression</i>)
DF	Deficitário
DSM-IV/APA	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV Edition, 1994</i> / <i>American Psychiatry Association</i> (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, 4ª edição, 1994)
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IPQ	Instituto de Psiquiatria
PANSS	Escala para síndrome positiva e negativa (<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)
PROERTA	Programa Esquizofrenia Resistente a Tratamento Antipsicótico
PROJESQ	Projeto Esquizofrenia
QV	Escala de Qualidade de Vida
SCID	<i>Schedule for Clinical Interview Diagnostic</i>
SDS	Entrevista para a Síndrome Deficitária (<i>Schedule for Deficit Syndrome</i>)
SR	Esquizofrenia super-refratária a tratamento antipsicótico
TC	Tomografia Computadorizada
TR	Esquizofrenia Refratária a Tratamento Antipsicótico

LISTA DE TABELAS

TABELA	PAGINA
Tabela 1. Possíveis relações entre fenômenos clínicos e adaptações à sobrecarga de informações	15
Tabela 2. Fatores relevantes que confundem a manutenção e a perpetuação de resposta incompleta nos pacientes com esquizofrenia	42
Tabela 3. Características demográficas da amostra	68
Tabela 4. comparação entre SR, TR e NR quanto ao predomínio relativo de sintomas negativos e positivos, e quanto ao nível de gravidade clínica medido pela escala CGI (apenas as diferença estatisticamente significante), no primeiro momento V ₀ .	69
Tabela 5. Resultado do teste de normalidade para a QV' nos 4 períodos.	70
Tabela 6. Correlação entre a variável QV' e as variáveis 'sintomas negativos' e 'total da escala de depressão' no momento V ₀ (<i>Baseline</i>)	71
Tabela 7. Correlação entre a variável QV' e as variáveis 'sintomas negativos' e 'total da escala de depressão' no momento V ₁	73
Tabela 8. Correlação entre a variável QV' e as variáveis 'sintomas negativos' e 'total da escala de depressão' no momento V ₂ .	75
Tabela 9. Correlação entre a variável QV' e as variáveis 'sintomas negativos' e 'total da escala de depressão' no momento V ₃ .	77
Tabela 10. Resultado da comparação de médias da QV' entre os três subgrupos no momento V ₀ .	79
Tabela 11. Resultado das comparações múltiplas.	79
Tabela 12. Resultado da comparação de médias da QV' em relação aos subgrupos no momento V ₁ .	80
Tabela 13. Resultado das comparações múltiplas.	80
Tabela 14. Resultado da comparação de médias da QV' em relação aos três subgrupos no momento V ₂ .	81

Tabela 15. Resultado das comparações múltiplas (QV' V2)	81
Tabela 16. Resultado da comparação de médias da QV' em relação aos subgrupos no momento V3.	81
Tabela 17. Resultado das comparações múltiplas.	82
Tabela 18. Resultado da comparação de médias da QV' em relação à presença ou não da síndrome deficitária no momento V0.	84
Tabela 19. Resultado da comparação de médias da QV' em relação à presença ou não da síndrome deficitária no momento V1.	85
Tabela 20. Resultado da comparação de médias da QV' em relação à presença ou não da síndrome deficitária no momento V2.	85
Tabela 21. Resultado da comparação de médias da QV' em relação à presença ou não da síndrome deficitária no momento V3	85
Tabela 22. Resultado do escore de Qualidade de Vida nos 4 momentos	89
Tabela 23. Resultado da Qualidade de Vida nos 4 momentos	90
Tabela 24. Resultado do Modelo	92

RESUMO

Os sintomas negativos têm sido apontados como grande causa de sobrecarga nos pacientes esquizofrênicos, apesar dos recentes avanços no tratamento. Este estudo teve por objetivo investigar a correlação entre os sintomas negativos e a qualidade de vida, em pacientes esquizofrênicos refratários e super-refratários. Cento e dois pacientes que preenchiam os critérios DSM-IV para esquizofrenia foram observados durante seis meses. Os pacientes foram divididos de acordo com critérios pré-estabelecidos, em três grupos: não refratários (N=22), refratários (N= 47) e super-refratários (N= 31). A psicopatologia foi avaliada por meio da Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), Entrevista para Síndrome Deficitária (SDS) e Escala de Calgary para Depressão na Esquizofrenia. A qualidade de vida foi medida pela Escala de Qualidade de Vida (QV). Os super-refratários tiveram os menores escores de QV, quando comparados ao grupo não refratário ($p < 0,05$). Não houve diferenças significativas nos escores médios de QV entre os refratários e super-refratários. Pacientes não refratários apresentaram menos sintomas negativos e melhores escores de QV. Os sintomas negativos tiveram uma correlação negativa com a qualidade de vida. Pacientes super-refratários, com mais sintomas negativos, tenderam a ter os menores escores de qualidade de vida.

SUMMARY

Negative symptoms have been reported as a major cause of burden in schizophrenic patients and often do not respond to drug treatment, in spite of recent advances in antipsychotic therapy. The present study aims to investigate the correlation of negative symptoms with quality of life in refractory schizophrenic patients. One hundred two outpatients meeting DSM-IV criteria for schizophrenia, were observed during 6 months. Subjects were divided into 3 groups: non-refractory (N=22), refractory (N= 47) and super-refractory (N= 31), according to pre-established criteria. Psychopathology was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Schedule for Deficit Syndrome (SDS) and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. Quality of life was measured with the Quality of Life Scale (QoL). The super-refractory group had significantly lower QoL scores compared with the non-refractory group ($P < 0,05$). Mean QoL scores of super-refractory and refractory patients did not show a significant difference between them. Non-refractory patients had fewer negative symptoms and better QoL scores. Negative symptoms negatively correlate with quality of life in schizophrenic patients. Super-refractory schizophrenic patients have the highest level of negative symptoms, and therefore the lowest QoL scores.

1. INTRODUÇÃO

No inverno de 1974, John S. Strauss, William T. Carpenter e o estatístico John Bartko publicaram uma série de três artigos nos quais, pela primeira vez, os sintomas negativos, descritos por autores clássicos como Bleuler e Kraepelin, foram retomados no âmbito da psiquiatria. Os resultados do *International Psychiatric Pilot Study* haviam sido divulgados recentemente, e esses autores, que participaram dele, tentaram tirar alguma conclusão dos controvertidos e diversificados resultados (CARPENTER *et al.*, 1973). A grande variação dos sintomas presentes no quadro clínico da esquizofrenia dava continuidade à longa tradição de subdividir sua rica fenomenologia, de forma a organizar o que era observado clinicamente, a fim de melhor compreendê-la. O que se descobriu a partir desse grande estudo multicêntrico foi que, apesar dos critérios diagnósticos da esquizofrenia serem bastante diversificados, havia uma prática comum de se usar os sintomas (fossem eles quais fossem) para a identificação desses pacientes. No entanto, dependendo da cultura e nível socioeconômico dos pacientes, certos sintomas ganhavam precedência sobre outros. Esses autores se propuseram, então, a investigar quais eram os sintomas-chave, comuns às diferentes culturas, níveis econômicos e escola de pensamento psiquiátrico (ELKIS, 1996). Utilizando a técnica de análise multifatorial recém desenvolvida, os autores identificaram três grupos básicos de sintomas na esquizofrenia: sintomas positivos, negativos e distúrbios do relacionamento. De acordo com sua hipótese, eles poderiam constituir manifestações clínicas que corresponderiam aos mecanismos etiológicos da esquizofrenia. Esse foi o processo que deu início à hipótese de que os sintomas, assim distribuídos, levariam à descoberta da etiologia da esquizofrenia. Uma longa série de estudos, que ocupou boa parte das décadas de 80 e 90 se baseou nesse novo paradigma: a definição da esquizofrenia estaria diretamente relacionada com sua

psicopatologia. A organização e separação dos sintomas em fatores (entre eles, o negativo) facilitariam o acesso à etiologia da esquizofrenia, levando-nos a melhores estratégias de tratamento (McGLASHAN *et al.*, 1992).

1.1. Histórico

Durante as décadas de 70 e 80, a hipótese de que os sintomas negativos poderiam representar um processo fisiopatológico distinto, foi foco de intensos esforços de investigação (EATON *et al.*, 1995). Agrupá-los e investigar a possibilidade de que esses grupos de sintomas (negativos, positivos e distúrbios de relacionamento) pudessem constituir subtipos com processos psicopatológicos específicos foi a etapa seguinte. A hipótese em que os pesquisadores se baseavam era de que a aproximação tipológica ou sindrômica, baseada em sintomas enquanto característica definidora, pudesse indicar o processo etiopatológico subjacente (MÖLLER, 1995). A divisão dos sintomas em negativos e positivos, baseava-se no novo paradigma, o de que a esquizofrenia era uma síndrome que incluía várias doenças, ou subtipos (CARPENTER, 1992). Havia ainda um segundo interesse, de grande valor heurístico: identificar subtipos reduziria a heterogeneidade das amostras, melhorando os resultados dos estudos (ANDREASEN & OLSEN, 1982). A idéia de que a esquizofrenia era uma única categoria nosológica homogênea foi desafiada inúmeras vezes nesse período.

O conceito de sintoma negativo surgiu nesse contexto, como parte da história do estudo da compreensão das descrições e concepções da esquizofrenia. Os sintomas negativos poderiam ser uma espécie de marcador e constituir um subtipo, o negativo, com etiologia própria. A Esquizofrenia Tipo II de CROW (1982), a Síndrome Negativa de

ANDREASEN, bem como a Síndrome Deficitária, descrita por CARPENTER em 1988, representam algumas dessas tentativas.

Por outro lado, os critérios diagnósticos disponíveis até então (RDC - *Research Diagnostic Criteria*, DSM-III e DSM-III-R), apoiavam-se fortemente na presença de sintomas positivos, o que para muitos soava cientificamente razoável, mas distante da realidade clínica. Há autores que consideram que o interesse sobre essa nova perspectiva teria também relação com o desencantamento com o modelo clássico dos subtipos paranóide, catatônico, hebefrênico e simples (FENTON & McGLASHAN, 1992).

Os termos “positivo” e “negativo” foram tomados de empréstimo das antigas concepções de Reynolds, um médico que primeiro os utilizara numa palestra dada à “Sociedade Médica do Norte de Londres” em 1857. Na ocasião, o termo se referia aos sintomas negativos neurológicos como “uma diminuição das atividades vitais”, um déficit ou ausência de uma função ou sinal, um vácuo, um estado de não ter um comportamento que “pessoas normais deveriam apresentar” (BERRIOS, 1991). Por sua vez, o termo “positivo” estaria associado a sintomas cujo conteúdo seria um exagero de uma função ou de um comportamento que “pessoas normais não têm”. Seus componentes foram descritos como ativos, floridos e mensuráveis (BERRIOS, 1985).

Poucos anos após a palestra de Reynolds, HUGHLINGS JACKSON (1835-1911), neurologista britânico, reforçando a utilidade desses termos, sugeriu que havia uma hierarquia entre as funções mentais, e as relacionou em termos evolucionários. As funções mentais estariam organizadas de modo estratificado, sendo que as superiores (negativas) controlariam ou inibiriam as inferiores (positivas). Na sua opinião, elas estavam ligadas de modo ontológico e fisiológico e, portanto, eram interdependentes (BERRIOS, 1991). Tratava-se de uma teoria inspirada numa visão hierárquica do sistema nervoso, o

evolucionismo. De acordo com essa teoria, o universo e algumas ou todas as suas partes passam por mudanças cumulativas e irreversíveis, de modo que as suas partes ganham variedade e complexidade. De acordo com esse modelo, o aparecimento de sintomas positivos surgiria a partir de uma “dissolução” de extratos superiores, traduzida pelo aparecimento de sintomas negativos. Sir John Russel Reynolds e Hughlings Jackson, usavam as patologias neurológicas como uma forma de aproximação do funcionamento normal do sistema nervoso central (BERRIOS, 1985).

Bleuler e Kraepelin definiram a esquizofrenia baseando-se nessa mesma estrutura, ou seja, nos sintomas “floridos” ou “acessórios” (que corresponderiam aos sintomas positivos) acompanhados de deterioração ou sintomas fundamentais, os quais seriam hoje reconhecidos como sintomas negativos. Para Kraepelin, havia dois “processos fundamentais que caracterizavam a doença (dementia praecox): “um enfraquecimento daquelas atividades emocionais que formam as origens da volição”...e a “perda da unidade entre intelecto, emoções e volição”. Bleuler também pensava em termos de uma dicotomia, quando mencionava os sintomas fundamentais e acessórios. Os primeiros envolveriam uma perda das funções (resposta afetiva, atenção, volição) e estariam sempre presentes, e os últimos, os acessórios, corresponderiam a uma aberração das funções psíquicas e se apresentariam apenas nos episódios agudos. Segundo BERRIOS (1985), foi De Clerambault, da escola francesa, quem introduziu e reforçou a distinção entre sintomas positivos e negativos na psiquiatria. Ele classificava as alucinações e delírios como sintomas positivos, e os sintomas negativos, como fenômenos inibitórios, entre eles a perplexidade, o déficit de atenção e o roubo do pensamento. Os fenômenos negativos resultariam de “déficits” e “inibições”.

Essa distinção foi mantida ao longo de todo o século 20, de uma forma ou de outra. Na verdade, a maior evidência da validade da dicotomia positivo/negativo provém da forma como essa diferenciação penetrou e saturou a linguagem clínica do dia a dia (FENTON & McGLASHAN, 1992). A esquizofrenia quase sempre foi descrita em termos de uma bipolaridade. SASS (1989) traz um enorme número de citações mostrando como essa dicotomia esteve quase sempre na literatura psiquiátrica: agudo *versus* crônico, reativo *versus* processual, secundários *versus* primários, acessórios *versus* fundamentais, ativos *versus* residuais, produtivos *versus* deficitários. Kurt Schneider, psicopatologista alemão que influenciou fortemente a psiquiatria britânica, dizia que os sintomas de primeira ordem (chamados negativos a partir desta época) é que seriam patognomônicos no diagnóstico da esquizofrenia (SCHNEIDER, 1974).

Apesar de alguma variação nesse conceito, a esquizofrenia continuou sendo percebida como uma composição de diferentes sintomas, que coexistem e se combinam de modos diferentes num mesmo paciente (MORTIMER, 2001).

Na década de 60, a Organização Mundial de Saúde patrocinou o Estudo Piloto Transcultural da Esquizofrenia (SARTORIUS, 1972), no qual se reconheceu a inespecificidade dos "sintomas de primeira ordem" de Kurt Schneider, já que eles podiam se apresentar em outros quadros psicopatológicos, como a depressão, mania, ou mesmo induzidos pela anfetamina (ELKIS, 2000). Assim, abriu-se um espaço teórico para outras possibilidades.

Agrupar sintomas a partir de alguma característica comum faz parte da concepção psicopatológica dimensional, da qual fazem parte os sintomas negativos. Autores como STRAUSS *et al.* (1974), STRAUSS e PERALTA (1974), ANDREASEN e OLSEN (1981),

KAY *et al.* (1987), PERALTA e CUESTA (1994), fizeram algumas das propostas que surgiram naquela época.

STRAUSS *et al.* foram os autores que primeiro fizeram uma hipótese explícita de que essa fenomenologia pudesse representar uma fisiopatologia distinta dentro da esquizofrenia (Strauss *et al.*, 1974). Ao retomarem o termo ‘sintomas negativos’, de Reynolds e Jackson, BARTKO *et al.* (1974) tomaram o cuidado de alertar seus leitores de que essa era apenas uma descrição fenomenológica, sem a pretensão de estabelecer uma hierarquia entre eles, ou sugerir qualquer tipo de etiopatogenia (CARPENTER *et al.*, 1991; STRAUSS, 1974).

Na década de 80, CROW (1982) formulou uma hipótese que relacionava os achados de neuroimagem e neuroquímica com as considerações feitas até então sobre os sintomas negativos e positivos. Para esse autor, a esquizofrenia ‘tipo II’, caracterizada por um predomínio de sintomas negativos, era a mais representativa. Ele associou a síndrome tipo II a uma série de alterações bioquímicas cerebrais e na simetria hemisférica e ao aumento do corno ventricular esquerdo (CROW, 1989).

Sucessivamente, utilizando técnicas estatísticas, diversos autores procuraram estabelecer relações entre os sintomas, de modo que isso auxiliasse na identificação de subgrupos psicopatológicos jogando um pouco de luz na questão da etiologia da esquizofrenia. O interesse sobre os sintomas negativos decorria da idéia de que eles seriam os representantes da “verdadeira” esquizofrenia e, portanto, poderiam ser um fio condutor para o processo etiopatogênico, para as causas da esquizofrenia e para linhas mais eficazes de tratamento.

ANDREASEN e OLSEN propuseram um segundo modelo tipológico, que se apoiava ainda mais fortemente na oposição entre sintomas positivos e negativos

(MÖLLER, 1995). Andreasen e Olsen definiram as formas da esquizofrenia como um subtipo denominado “positivo”, um “negativo”, com predominância dos respectivos sintomas, além de um subtipo “misto” (ELKIS, 1996). O grande atrativo desse modelo era o fato de juntar a fenomenologia aos aspectos cognitivos e de fisiopatologia numa hipótese única. Em relação à síndrome negativa, ela falava de uma taxa maior de anormalidades cerebrais, quando comparada a um grupo controle, principalmente aumento de ventrículo, apesar dessa não ser uma alteração exclusiva, típica da esquizofrenia (ANDREASEN, 1982b). Os sintomas apareceriam de uma forma insidiosa, não havendo uma diferenciação clara entre o funcionamento mórbido e o anterior a ele, de modo que o indivíduo poderia mostrar-se com um funcionamento pré-mórbido já muito pobre, e uma tendência de curso crônico ou deteriorante. Além disso, esses pacientes teriam um nível educacional mais baixo do que pacientes com o subtipo "positivo". Resumindo, seria uma associação entre início precoce e insidioso, funcionamento pré-mórbido pobre e um prejuízo cognitivo já no início da vida. Apesar dos delírios, às vezes, serem resistentes, eles freqüentemente respondiam bem ao tratamento. Quando esses sintomas da esquizofrenia negativa remitiam, o indivíduo passava, então, a um estado de "defeito", caracterizado por alogia, embotamento afetivo e avolição. Alguns anos após a publicação dessa proposta, Andreasen empreendeu um estudo para verificar a pertinência desse modelo, concluindo que a sua fragilidade residia numa simplificação e polarização de um problema mais complexo (ANDREASEN, 1985). O modelo acabou sendo abandonado.

Por último, citamos ainda o grupo da Universidade de Maryland, sob coordenação do Professor William T. Carpenter. Eles propõem que há um subgrupo de pacientes esquizofrênicos cujo quadro se caracteriza por um predomínio de sintomas negativos duradouros e primários, os quais passaram a chamar de sintomas deficitários.

1.2. Os sintomas negativos na atualidade

As pessoas com esquizofrenia sofrem de um amplo espectro de sintomas. Apesar de não se ter chegado a uma confirmação da existência de uma Síndrome Positiva e outra Negativa, o conceito de sintomas negativos continua sendo utilizado, devido à sua consistência e à grande clareza que proporciona (SOMMERS, 1985). Boa parte do custo humano e econômico da esquizofrenia é ocasionado pelos sintomas negativos. Eles ocorrem em todos os momentos evolutivos da esquizofrenia, e neles se combinam de diferentes formas com os sintomas positivos, apresentando-se de maneira exclusiva em cada paciente, ou em determinada fase da doença. Segundo MÖLLER (1995), apesar da vasta maioria dos pacientes apresentar e sofrer com sintomas negativos, eles não servem como indicadores biológicos ou fenomenológicos de um subtipo específico, devido à sua instabilidade ao longo do curso da doença.

Diversas escalas derivaram da dicotomia entre sintomas positivos e negativos. Com isso, pudemos melhorar sua confiabilidade e a possibilidade de identificar e quantificar os sintomas negativos tão bem quanto os sintomas positivos (MÖLLER, 1995). No entanto, como demonstraram FENTON e McGLASHAN (1992) no “Chestnut Lodge Follow-up Study”, não há concordância entre as escalas, nem com relação à definição dos sintomas negativos, nem quanto a quais seriam os sintomas considerados negativos. Todas as escalas incluem embotamento afetivo e pobreza do discurso entre os sintomas negativos, e alucinações e delírios entre os sintomas positivos. A maioria dos sistemas considera apatia, anedonia, avolição ou abulia como sintomas negativos, quando os incluem. Distúrbios do

pensamento, comportamento bizarro e afeto inapropriado podem ser classificados entre um ou outro grupo de sintomas, o que sugere que do ponto de vista psicopatológico, eles ainda se encontram numa posição ambígua em relação à distinção entre sintomas negativos e positivos.

A operacionalização dos instrumentos teve um efeito muito positivo sobre sua confiabilidade, e a maioria das escalas possui índices de confiabilidade entre entrevistadores num nível bastante aceitável. Portanto, nos estudos com interesse sobre os sintomas negativos, a escolha da escala utilizada para acessá-los deve ser norteada pela hipótese e objetivos sob investigação. Por exemplo, se um estudo tem como foco esclarecer a fisiopatologia dos sintomas negativos (correlatos neurológicos dos sintomas negativos), deve-se escolher os critérios de Carpenter para Síndrome Deficitária (1992), pois tem seu foco sobre os sintomas negativos primários e critérios de exclusão mais rígidos.

Em estudos sobre resposta a tratamentos farmacológicos, a escala escolhida, idealmente, depende do foco de interesse: sintomas negativos primários, secundários ou ambos. Além disso, se houver a intenção, por exemplo, de reavaliar os pacientes de tempos em tempos, é melhor utilizar a PANSS, pois seus sete níveis de escores e a cobertura ampla dos sintomas negativos, conferem-lhe maior sensibilidade a pequenas variações.

É importante esclarecer que boa parte dos autores citados acima compartilham de um conceito de sintoma negativo proveniente da corrente americana de pensamento, com um enfoque fortemente psicométrico. No entanto, há outras concepções menos divulgadas, mas não menos consistentes e interessantes.

1.2.1. A Corrente inglesa de pensamento

WING, em seu artigo em 1989, questionou o editor da revista *Schizophrenia Bulletin*, que afirmava que o surgimento da distinção entre sintomas negativos e positivos se deu na década de 70. Há 30 anos, Wing já percebera uma relação entre os déficits psicológicos (defeito cognitivo, síndrome negativa) e os sintomas produtivos (floridos, positivos) como um dos mistérios da esquizofrenia (“as lying at the heart of the mystery of schizophrenia”). Segundo este autor, o conceito positivo-negativo já estava “no ar na época de Kraepelin”, e foi operacionalizado, pela primeira vez, por VENABLES & O’CONNOR em 1959. A escala que eles elaboraram foi utilizada em um estudo com pacientes internados em hospitais psiquiátricos da época. Principalmente entre os pacientes sem delírio paranóico, observava-se uma síndrome cuja característica principal era o isolamento social. Aspectos do comportamento, como lentificação, falta de interesse, diminuição da atividade, pobreza do discurso e diminuição do cuidado consigo mesmo, correlacionavam-se fortemente com o isolamento. Os escores totais desses sintomas mostraram-se estáveis por um longo período.

A escala usada nessa investigação foi precursora, anos depois, do *Present State Examination* (WING *et al.*, 1967).

WING e FREUDENBERG (1961) levantaram a hipótese de que esses sintomas, tão estáveis, estavam sujeitos a fatores ambientais e testaram essa hipótese. Eles concluíram que não havia evidência alguma de que o ambiente não atuasse como fator predisponente, amplificando ou diminuindo os déficits presentes nos pacientes com esquizofrenia.

De acordo com essa corrente de pensamento, os sintomas negativos são em parte uma reação de autoproteção contra a desorganização do pensamento e a falta de gratificação decorrente das dificuldades de comunicação nos contatos sociais. Em

ambientes carentes, esses déficits seriam amplificados. Portanto, um ambiente organizado e que criasse demandas adequadas, e que exercitasse capacidades reais, permitiriam que o paciente fizesse o melhor uso possível de suas habilidades, sem amplificar os prejuízos já presentes. Por outro lado, se as demandas são impossíveis de serem atendidas e o paciente impossibilitado de se retirar, as alterações cognitivas se manifestam clinicamente, por meio dos sintomas positivos. Ou seja, os sintomas negativos, historicamente vistos como imutáveis, poderiam ser objetos da influência ambiental. Essa concepção estava em desacordo com as descrições de Kraepelin de que, inevitavelmente, haveria uma deterioração cognitiva.

1.2.2. A Corrente cognitivista

Alguns autores consideram que as várias manifestações psicopatológicas da esquizofrenia, inclusive os sintomas negativos, representam diferentes adaptações a anormalidades cognitivas, ou seja, uma dicotomia entre aquilo que vem antes e determina o seguinte, ou, em outros termos, distinguindo primário de secundário. VENABLES afirmava que o comportamento do paciente com esquizofrenia resulta, parcialmente, de sua tentativa de ganhar algum controle sobre o distúrbio primário, que na sua opinião seria um distúrbio na seleção e inibição da atenção; de acordo com HEMSLEY (1977), é útil considerarmos os distúrbios cognitivos como um déficit no processamento da informação (WING, 1967). Em relação aos normais, os pacientes agudamente psicóticos teriam um déficit na filtragem da informação recebida, além de uma lentificação na seleção da resposta. Essa alteração cognitiva teria uma possível base psicofisiológica. MILLER (1994) descreveu alguns processos adaptativos, ou mecanismos de defesa, que são utilizados pelos indivíduos, quando submetidos a um excesso de informação. Os mais importantes são os seguintes:

1. Omissão: um não processamento temporário das informações; neste caso, o indivíduo não discrimina os diversos tipos de estímulos;
2. Erros: processamento incorreto da informação, sem a devida correção;
3. Espera: respostas retardadas em períodos de pico de estímulo. O indivíduo talvez possa acessar novamente as informações em períodos mais tranquilos;
4. Filtragem: é a exclusão sistemática de certas categorias de informação, de acordo com algum esquema de prioridades;
5. Categorização: o sistema nervoso atribui alguma categorização aos estímulos;
6. Escape: saída completa de uma situação ou adoção de algum outro mecanismo que efetivamente interrompe o fluxo de estímulos.

As anormalidades dos pacientes com esquizofrenia são consideradas, por essa corrente do pensamento psiquiátrico, mecanismos de adaptação diferentes para um estado de excesso de estímulos ou de informações. A alteração inicial, na fase aguda, é principalmente o segundo mecanismo, os erros. Ocorre uma intrusão de respostas inapropriadas, resultando em incoerência do discurso. O paciente tenta responder a uma quantidade de estímulos que, antes do início das alterações cognitivas, estariam livres de erros. Conforme a progressão da doença, percebendo a inadequação de suas respostas, o paciente lança mão de outros mecanismos de adaptação. O mesmo indivíduo pode utilizar diversos mecanismos, conforme a evolução do quadro, e isso determina a variabilidade sintomatológica que observamos clinicamente (HEMSLEY, 1977).

A pobreza do discurso está relacionada ao mecanismo de adaptação ‘omissão’. O embotamento afetivo se origina de uma redução dos reforços positivos decorrente da

repetição de respostas inadequadas. O paciente tende a apresentar uma diminuição de todas as formas de expressão emocional, como mecanismo de defesa.

O isolamento social pode ser decorrente do mecanismo de 'escape', pois situações de contato social são mais propícias a um excesso de estímulos ou de demandas, bem como de incerteza nas respostas. O comportamento catatônico pode ser uma tentativa de evitar o envolvimento com o ambiente

A teoria mais extensa sobre a resposta do paciente com esquizofrenia à desorganização foi proposta por BROEN e STORMS (1966). A alteração primária pode ser um aumento da interferência sobre as respostas. Alguns pacientes diminuem o uso ou a velocidade da captação dos sinais indicativos externos, dicas que facilitam suas respostas aos estímulos, ou então diminuem a exploração desses sinais. Essa formulação aproxima-se do mecanismo de "escape" descrito por MILLER (1994). A exclusão de determinados sinais, sugestivos da resposta apropriada, pode não se basear obrigatoriamente na importância do sinal, podendo incluir elementos fundamentais, o que distorceria gravemente a resposta do paciente.

HAWKS e MARSHALL (1971) consideram que lentificação e excesso de inclusão de estímulos nas respostas fazem parte de um mesmo mecanismo de atenção que é, nesses pacientes, deficitário. Uma outra formulação interessante é a de EPSTEIN (1967). Na sua opinião, o paciente com esquizofrenia tem um sistema modulatório de estímulos excitatórios deficiente, resultando nas respostas excessivas ou empobrecidas (sintomas positivos e negativos) que os pacientes com esquizofrenia apresentam.

Segundo WING, os sintomas negativos são, em parte, uma reação de proteção contra os distúrbios do pensamento e à falta de reforço positivo originados normalmente nos contatos sociais devido às alterações e prejuízos na comunicação. Eles ainda

podem ser amplificados em determinadas situações, como ambientes carentes (WING, 1989).

A tabela a seguir apresenta algumas relações entre os fenômenos clínicos e os mecanismos de adaptação que acabamos de descrever.

Tabela 1. Possíveis relações entre fenômenos clínicos e adaptações à sobrecarga de informações (adaptado de HEMSLEY, 1977)

<i>Método de adaptação</i>	<i>Fenômeno clínico</i>
Erros - intrusão de respostas associadas	Respostas inapropriadas Discurso Incoerente
Omissão - Diminuição da capacidade de resposta; aumento do limiar para responder	“Sub-responsividade” Pobreza de discurso Embotamento afetivo
Aproximação - Sistema de categorização simplificado. Vários estímulos levam à mesma resposta	Respostas indiferenciadas Delírios
Escape - Redução de respostas exploratórias. Esquiva de situações com alta carga de informação	Retraimento social Sintomas catatônicos
Espera - resposta demorada	Retardo Lentidão
Filtragem - atenuação de certas categorias de informação	Atenção diminuída

1.2.3. Distúrbio neurocognitivo funcional com alteração das conexões

Existe ainda uma corrente que associa a cognição a uma desordem funcional das conexões. Nesta abordagem, os sintomas positivos e negativos são resultantes de distúrbios em diferentes domínios da cognição e da emoção.

Essa teoria baseia-se em um modelo de funcionamento cerebral segundo o qual informações são processadas numa rede de circuitos neurais. Uma lesão em determinada região do cérebro desencadeia alterações em suas conexões, alterando completamente a rede de distribuição dos circuitos. Diversas regiões estão implicadas na fisiopatologia da esquizofrenia. Frith propôs que disfunções diferentes dão origem aos três *clusters* de sintomas, sendo os sintomas negativos possivelmente decorrentes de um déficit na “determinação das ações” do sujeito. Isso explicaria por exemplo, a avolição, o isolamento social e a alogia (FRITH, 1992).

1.2.4. A concepção neurobiológica

A hipótese de que a esquizofrenia é um transtorno do neurodesenvolvimento expressa uma mudança importante no seu conceito, e é uma das hipóteses mais recentes referentes à etiologia da esquizofrenia (HO, 2001). Há evidências que suportam tal teoria e sugerem um desenvolvimento anormal precoce: alterações neurológicas pré-natais e déficits cognitivos, altas taxas de complicações obstétricas, maior associação com exposição a vírus intra-útero e maior incidência de pequenas anomalias físicas (MURRAY & LEWIS, 1987). Por outro lado, a ausência de gliose (pré-requisito dos processos neurodegenerativos) e de diminuição progressiva do volume cerebral não suportam a hipótese de um processo neurodegenerativo. Desse ponto de vista, a esquizofrenia seria um distúrbio resultante de um neurodesenvolvimento aberrante, decorrente de uma falha na migração e estabelecimento de neurônios jovens. Isso está de acordo com os dados de pesquisas morfométricas *in vivo* e *pos mortem*, que apontam para uma estabilidade das anormalidades encontradas no início da doença na maioria dos pacientes (WEINBERGER *et al.*, 1995). O fato da doença se manifestar no início da idade adulta também seria coerente, pois é a época em que o cérebro completa seu processo de desenvolvimento. Os estudos sobre a esquizofrenia, neste último século, têm seguido duas linhas principais de investigação:

1. A primeira baseia-se na hipótese de que haveria uma alteração da citoarquitetura do córtex cerebral. Circuitos neuronais e neurônios estariam conectados de maneira anômala, levando a uma desconexão ou conexões entre a lâmina cortical e outras regiões cerebrais.
2. A segunda hipótese surgiu dos resultados iniciais negativos da vertente anterior e do estudo do mecanismo de ação dos antipsicóticos. A origem da

esquizofrenia seria uma anormalidade do funcionamento do sistema dopaminérgico, particularmente receptores dopaminérgicos do tipo 1.

Resumindo, alterações estáveis do cérebro, surgidas no início do desenvolvimento neurológico, ou disfunções em mecanismos que controlam o neurodesenvolvimento, formariam as bases da esquizofrenia. Desses processos decorreriam os diversos sintomas, inclusive os sintomas negativos.

1.2.5. A Síndrome Deficitária

Sintomas psicóticos, como a dissociação de idéias e as alucinações, constituem manifestações dramáticas da esquizofrenia, com grande impacto social. Este aspecto da psicopatologia ocupou posição de destaque na classificação dessa enfermidade e demonstrou responder a tratamento com antipsicóticos. No entanto, na maioria dos casos, a oscilação dos sintomas psicóticos ocorre sobre um fundo não tão variável de alterações significativas das funções psíquicas. Aparentemente, existe um estado de transição entre os déficits funcionais pré-mórbidos, precoce e pós-psicótico. Essa alteração funcional é conhecida como déficit ou defeito. Os sintomas deficitários, apesar de menos evidentes e mais difíceis de se descrever com precisão, representam, freqüentemente, o aspecto mais persistente e mutilador da esquizofrenia. Infelizmente, os sintomas deficitários também demonstraram ser muito resistentes às estratégias tradicionais de tratamento.

Nas descrições de esquizofrenia de KRAEPELIN (1919), ele observou que alguns pacientes exibiam “um enfraquecimento das atividades emocionais que formam a essência da volição, resultando num embotamento emocional, falha das atividades mentais e perda do domínio sobre a volição, a vontade e a capacidade de agir com independência. A

essência da personalidade é desta forma destruída, com a sua parte mais preciosa se desfazendo dela” (KIRKPATRICK, 2001).

Esse domínio psicopatológico, posteriormente denominado domínio dos sintomas negativos, apresenta independência dos sintomas psicóticos usados para definir a esquizofrenia, tanto transversal, quanto longitudinalmente. Os estudos de análise fatorial demonstraram que a síndrome esquizofrênica apresentava pelo menos três domínios psicopatológicos: a distorção da realidade, a desorganização do pensamento e do comportamento, e o domínio dos sintomas negativos.

Baseados nesses achados, CARPENTER *et al.* propuseram a existência de um suposto subtipo definido pelos sintomas negativos. O termo sintoma negativo foi usado apenas como um termo descritivo, sem implicações relativas a causas, estabilidade ou duração (CARPENTER *et al.*, 1988). Neste artigo, em que Carpenter apresenta pela primeira vez o conceito de sintoma deficitário, ele discrimina, entre os sintomas negativos, um subgrupo de sintomas o qual ele denomina ‘sintomas deficitários’. Estes se caracterizam por sua persistência, e devem ser considerados primários ou idiopáticos à esquizofrenia, ao contrário dos sintomas negativos secundários, que têm outras causas e podem ser transitórios. Os sintomas deficitários foram selecionados criteriosamente, compondo um grupo ou fator, formado por seis elementos: afeto embotado, diminuição do espectro emocional, pobreza do discurso, diminuição dos interesses e curiosidade, diminuição do senso de propósito e diminuição do impulso social. A descrição minuciosa desses sintomas conferiu validade e confiabilidade ao diagnóstico da Síndrome Deficitária (KIRKPATRICK, 1989). O grupo elaborou um instrumento na forma de uma entrevista específica e semi-estruturada para o diagnóstico da Síndrome Deficitária: “The Schedule

for Déficit Syndrome”. A descrição e âncoras da entrevista foram divulgadas pela primeira vez no artigo de KIRKPATRICK *et al.* (1989).

Uma das principais contribuições desse grupo, que passou a ser incorporada à literatura contemporânea (FLAUM, 1995; LADER, 1993), foi ter discriminado com relativa clareza a diferença entre sintomas negativos secundários e primários (CARPENTER, 1985, MÖLLER, 1997), pois se o diagnóstico baseia-se em sintomas, esses devem ser definidos de exata e criteriosamente. Pseudo-sintomas negativos ou sintomas negativos secundários derivam de outras causas que não a própria fisiopatologia da doença. Essas causas podem ser:

1. Sintomas positivos: o indivíduo pode estar retraído socialmente, com o discurso empobrecido ou com uma diminuição da atenção porque está entretido com alucinações ou delírios;
2. Sintomas de desorganização: a pobreza do conteúdo da resposta pode ser secundária à desorganização psíquica, bem como à diminuição do senso de propósito;
3. Humor disfórico: se o paciente está irritado ou deprimido, é provável que o seu leque de interesses esteja bastante reduzido;
4. Efeito de drogas: neurolépticos podem induzir uma síndrome acinética dificilmente distinguível do afeto embotado ou de retardo motor. Neste caso, os autores sugerem observar o paciente sem a medicação, ou com esses efeitos colaterais tratados com anticolinérgicos;
5. Baixa estimulação ambiental: é provável que um paciente crônico, com longos períodos de isolamento, ou internações, tenha uma fala empobrecida, ou que seu repertório de interesses esteja acentuadamente reduzido.

O grupo segue investigando outras evidências que possam caracterizar uma entidade nosográfica distinta: diferenças neuropsicológicas, características sociodemográficas, prognóstico diferente e bases neurofisiológicas (CARPENTER, 1987, 1988; KIRKPATRICK, 2001; TEK, 2001). Os sintomas negativos e sua resistência a tratamento ganham maior visibilidade a partir da elaboração do conceito da Síndrome Deficitária.

A categoria Síndrome Deficitária nos interessa particularmente, porque tem como aspecto principal a refratariedade dos sintomas negativos. Essa característica gerou uma grande polêmica, que continua até os dias de hoje, quanto à capacidade dos antipsicóticos atípicos de atuarem sobre os sintomas negativos primários ou deficitários (MELTZER, 1995; CARPENTER, 1995). Essa é uma das origens de certas críticas que se faz ao conceito de refratariedade (TR - *treatment resistance*) ou mesmo de super-refratariedade (SR), já que os sintomas, por definição, não respondem aos antipsicóticos disponíveis. Veremos adiante que, neste caso, existem questões relativas aos critérios diagnósticos que incompatibilizam os dois conceitos.

1.3. Curso

Estudos sobre o curso dos sintomas positivos e negativos têm se mostrado bastante controversos. Nos episódios agudos ou em casos de primeiro episódio, os sintomas negativos se apresentam bastante reduzidos e fortemente associados a outras manifestações da psicose, principalmente sintomas positivos.

A superposição de episódios de exacerbação aguda sobre os sintomas negativos pode fazer variar a prevalência desses últimos, em função da dificuldade de identificação deles. No entanto, os sintomas negativos primários se mantêm estáveis. Por exemplo, foi demonstrado que pacientes de primeiro episódio que se apresentam num estado 'deficitário'

continuam mantendo esses sintomas quando são readmitidos (FENTON & McGLASHAN,1994). Isso sugere que há uma estabilidade de alguns sintomas negativos após o primeiro episódio na maioria dos pacientes.

Os sintomas negativos aparecem nos primeiros cinco anos de doença em 40% dos pacientes e podem, inclusive, preceder o aparecimento dos sintomas positivos (HAFNER *et al.*, 1992). A partir do seguimento de pacientes durante cinco anos, HAFNER observou que:

- Durante o primeiro episódio, ou crises agudas, os sintomas negativos são esparsos e relacionados com sintomas positivos;
- Nos períodos subagudos: são mais estáveis e, portanto, mais facilmente observáveis;
- No seguimento de 2 a 5 anos: são menos freqüentes no início do seguimento, mas quem os tem, continua tendo, e os poucos que não os tem, passam a tê-los.

Estudos clínicos sobre eficácia de psicofármacos sobre sintomas negativos podem se tornar mais claros e conclusivos em desenhos de estudos mais complexos.

1.4. O conceito de esquizofrenia refratária a tratamento antipsicótico (TR)

1.4.1. Histórico

O conceito de Esquizofrenia Refratária está intimamente relacionado aos critérios diagnósticos da esquizofrenia e com o desenvolvimento da clozapina. Aproximadamente 30% dos pacientes não respondem bem a antipsicóticos convencionais e isso já foi observado desde a introdução da clorpromazina. Esta população de não responsivos

também foi observada com o advento do haloperidol e tioridazina e poucas alterações nessa porcentagem foram relatadas até o surgimento dos antipsicóticos atípicos (VAN OS, 1998).

Os pacientes não responsivos aos antipsicóticos convencionais passaram a ser denominados 'refratários' e melhor estudados a partir da década de 60.

A primeira tentativa de se definir operacionalmente o conceito de Esquizofrenia Refratária a Tratamento Antipsicótico (TR) foi feita por ITIL *et al.* (1966). Eles propuseram que pacientes com esquizofrenia, que mantivessem sintomas psicóticos por dois anos ou mais, apesar de tratamento com dosagens diárias acima de 600 mg de clorpromazina ou 80 mg de trifluoperazina, seriam considerados resistentes ao tratamento.

A refratariedade passou a ser estudada com maior interesse após o trabalho de DENIKER *et al.*, que investigaram o uso da loxapina via parenteral em pacientes esquizofrênicos graves (DENIKER *et al.*,1980). Os artigos sobre a refratariedade apresentados avolumaram-se após o estudo clássico de KANE *et al.* (1988). Este estudo introduziu um conceito novo de refratariedade, baseado fortemente na presença de sintomas positivos, o que está diretamente relacionado à história da clozapina.

A clozapina foi aprovada para uso em 1970 a 1975 em alguns países do continente europeu, enquanto permanecia sendo testada nos Estados Unidos. Nesse ínterim, ocorreram oito mortes na Finlândia, cuja causa foi atribuída à agranulocitose causada pela clozapina que, na época, estava sendo utilizada por esses pacientes juntamente com outros medicamentos (McKENNA, 1993). Ela foi retirada do mercado e seu uso proibido. No entanto, muitos pacientes recaíram após sua interrupção, apesar dela ter sido substituída por outros antipsicóticos. Além disso, ela parecia claramente superior em eficácia em relação a outras drogas. Parecia também que era mais benigna na indução de efeitos extrapiramidais (MELTZER & KOSTAKOGLU, 2001).

Desde 1970, diversos estudos sobre a clozapina foram realizados com monitorização cuidadosa, em geral como última alternativa de tratamento para pacientes que não respondessem aos neurolépticos disponíveis na época, ou devido à intolerância aos seus efeitos extrapiramidais.

Diante desses aspectos, por razões humanitárias, um grupo de clínicos solicitou à Sandoz, único laboratório que a fabricava na época, a liberação da clozapina para uso em determinados casos. Eles se comprometeram a fazer hemogramas semanais para se antecipar ao desenvolvimento de agranulocitose, evitando o desenvolvimento de infecções e septicemia. A Sandoz reportou o pedido ao *Food and Drug Administration* (FDA), argumentando sobre a superioridade da clozapina, pelo fato dela não estar associada ao desenvolvimento de discinesia tardia. O FDA exigiu um estudo que comprovasse a eficácia clínica da clozapina sobre os antipsicóticos existentes até então, que eram os antipsicóticos “típicos”, cujo efeito terapêutico baseia-se no bloqueio dos receptores dopaminérgicos do tipo 2 (MELTZER, 2001). Esse estudo foi realizado em 1988 (“Multicenter Clozapine Trial”), por KANE *et al.* e incluiu 16 centros colaboradores.

A amostra constituía-se de 319 pacientes internados, em média, por dois anos. Para inclusão no estudo foram selecionados pacientes que pela história e estudo prospectivo seriam, provavelmente refratários a tratamento. A amostra deveria preencher os seguintes critérios de inclusão:

- ***Dimensão histórica ou retrospectiva:*** falha em responder a pelo menos três períodos de tratamento, com neurolépticos de pelo menos duas classes diferentes, em dose equivalente ou maior que 1000mg de clorpromazina, durante seis semanas ou mais. O paciente não teve nenhum período de bom funcionamento nos últimos cinco anos.

- **Dimensão atual:** nível de pelo menos quatro (moderadamente doente) no escore final da CGI e pelo menos 45, no BPRS, versão com 18 itens, numa escala de 1 a 7. Dois ou mais itens da BPRS devem ter escore de, pelo menos quatro, nos seguintes itens: desorganização conceitual, desconfiança, comportamento alucinatório e conteúdo incomum do pensamento.
- **Dimensão prospectiva:** uma tentativa atual de tratamento com 10-60mg de haloperidol com incapacidade em diminuir o escore total da BPRS-A em pelo menos 20% ou obter um escore total inferior a 20 pontos.

Esses foram os primeiros critérios adotados para o diagnóstico da Esquizofrenia Refratária.

Oitenta por cento da amostra original não respondia a neurolépticos convencionais. O índice de prevalência encontrado está diretamente relacionado às características da amostra estudada, constituída por pacientes internados escolhidos por suposta não resposta a tratamento. Os pacientes foram tratados num modelo de estudo duplo-cego com clozapina ou clorpromazina em doses equivalentes a 1000 mg de clorpromazina, após teste e falha no tratamento com outros neurolépticos. O grupo tratado com clozapina apresentou índices de melhora superiores ao grupo tratado com a clorpromazina desde a primeira semana de tratamento, mantendo uma diferença significativa até o final do estudo (KANE *et al.*, 1988). Esses achados foram replicados por outros investigadores posteriormente (PICKAR *et al.*, 1992; BREIER *et al.*, 1994) e culminaram com a reintrodução da clozapina para o tratamento da TR, proporcionando uma nova onda de otimismo na psiquiatria, similar à da introdução da clorpromazina na década de 50.

1.4.2. O conceito atual de esquizofrenia refratária a tratamento antipsicótico (TR)

O tratamento com antipsicóticos é efetivo no combate de sintomas positivos e de desorganização associados à esquizofrenia em 70% dos pacientes. Dos 30% restantes, a maioria vai se beneficiar do uso da clozapina e parecem constituir um subgrupo: esquizofrenia refratária a tratamento com antipsicóticos, que denominaremos, à partir de agora, pela sigla TR. Alguns autores consideram que essa taxa seria consideravelmente

maior se as definições fossem ampliadas incluindo, por exemplo, àqueles que possuem sintomas negativos ou cognitivos persistentes (MELTZER *et al.*, 1998).

WILLIAMS comenta que a expressão refratária ou resistente a tratamento induz a uma postura niilista sugerindo uma atitude médica do tipo "nada mais se pode fazer". e sugere o termo "esquizofrenia resistente a neurolépticos" como uma alternativa mais otimista (WILLIAMS, 2002).

Os critérios definidos no *Multicenter Clozapine Trial* continuam a ser uma referência para refratariedade até os dias de hoje. Contudo estudos posteriores, estimulados pelos próprios achados desse primeiro, resultaram numa série de críticas e adaptações do conceito original (CONLEY, 1997).

1.4.3. Adaptações do conceito original

- ***Dimensão histórica ou retrospectiva:*** sintomas psicóticos persistentes nos últimos cinco anos tendo o paciente sido submetido à pelo menos três tratamentos com duas classes diferentes de neurolépticos, em doses equivalentes a 1000mg/dia ou mais, de clorpromazina por seis semanas ou mais. Nos últimos cinco anos, o paciente não teve um período de bom funcionamento social ou ocupacional. O próprio grupo de Kane demonstrou que pacientes que não respondessem a dois tratamentos (um retrospectivo e outro prospectivo) tinham apenas 7% de chance de responderem a uma terceira tentativa, não justificando portanto a necessidade de uma nova tentativa de tratamento (KINON, 1991). Atualmente o critério de falha em responder a dois tratamentos é o mais amplamente utilizado conforme está, por exemplo, no manual para uso da clozapina da versão de 1996 do *Psychician's Desk Reference*. O manual da Associação Psiquiátrica Americana (APA, 1995) para uso

da clozapina sugere que seu uso deve ser considerado se houver falha em responder a pelo menos um antipsicótico, exceto para pacientes que tenham contra indicação específica à clozapina, como discrasias sanguíneas, arritmia cardíaca, etc. O período de espera para a resposta clínica foi reduzido, sendo considerado adequado 4 a 6 semanas ao invés de no mínimo seis, como está no critério original. A dose adequada do neuroléptico para que um tratamento seja considerado adequado, também foi modificada: 1000mg por dia de clorpromazina ou equivalente passou a ser de quatrocentos miligramas por dia. Sabemos mais recentemente que essa dose é suficiente para bloquear 80 a 90% dos receptores de dopamina, que são considerados o alvo do mecanismo de ação terapêutico dos neurolépticos convencionais. Doses maiores não produzem efeito terapêutico direto adicional, sobre pacientes resistentes nem sobre pacientes agudos (KINON, 1992). A revisão feita por BALDESSARINI *et al.* também reforçou essas mudanças ao tornar claro que não havia evidências suficientes que demonstrassem qualquer efeito adicional pelo uso de doses superiores a 400-600mg por dia de clorpromazina ou 10 a 20 mg de haloperidol (BALDESSARINI *et al.*, 1988). Estudos de “neuroleptização rápida” evidenciaram que doses maiores poderiam, inclusive prejudicar a resposta clínica (McKENNA & BAILEY, 1993). A ausência de bom funcionamento social em 5 anos. Atualmente, dois anos são considerados suficientes como critério para o período de mau funcionamento (ROSENHECK *et al.*, 1999). A dimensão histórica, permanece em uso até os dias de hoje, apesar de não ser mais exigência incondicional e das diversas críticas dirigidas a ela.

- **Dimensão atual** (gravidade psicopatológica): presença de níveis altos de psicopatologia: pelo menos 27 pontos do escore total da BPRS -A (*Brief Psychiatric*

Rating Scale), ou uma pontuação de 03, ou mais, em dois dos itens: desorganização conceitual, alucinações e delírio, e *Clinical Global Impression Scale* (CGI) de pelo menos quatro (moderadamente doente). A persistência dos sintomas positivos, apesar de tratamento adequado também foi modificada. De acordo com os novos critérios, são necessárias tanto a presença dos sintomas positivos quanto a persistência da doença, apesar de tratamento adequado. Dois anos após o *Clozapine Multicenter Trial*, MELTZER propôs que a falha do tratamento em recuperar o paciente até os níveis anteriores de funcionamento pré-mórbido fosse o primeiro elemento (“the starting point”) a ser considerado na avaliação da refratariedade (MELTZER, 1990). Na opinião dele, reforçada posteriormente por outros autores, não está errado considerar um paciente refratário quando persiste uma desadaptação social, apesar de um controle parcial da psicopatologia (MELTZER 1989, 1990;) (BREIER *et al.*, 1994).

- ***Dimensão prospectiva*** (tratamento controlado): incapacidade em diminuir o escore total da BPRS-A em pelo menos 20% ou obter um escore total inferior a 20 pontos após um período de tratamento com haloperidol na dosagem de 10 a 60mg/dia. Esta última dimensão, permanece em uso até os dias de hoje, apesar de não ser mais exigência incondicional e de diversas críticas. Um ponto de corte de 20% de redução da BPRS foi um valor escolhido arbitrariamente proveniente de estudos clínicos anteriores, apenas para indicar que o antipsicótico era ativo (MELTZER, 2001). Além disso 20% pode fornecer uma impressão errônea de que uma melhora significativa tenha ocorrido ou de que uma resposta satisfatória tenha sido atingida. Na verdade, isso depende do escore anterior, pois se ele for alto, por exemplo, 48, provavelmente 20% (10 pontos) não seria uma melhora clinicamente satisfatória,

pois o paciente apresentaria ainda substancial prejuízo. Além disso, essa pontuação ainda poderia ser bem próxima à pontuação de um paciente que fosse resistente. Na verdade, a intenção tanto de KANE *et al.* em 1988, quanto de SCHULTZ *et al.* em 1989, ao especificarem um valor, era fornecer um valor de referência para resposta. O total de 20 pontos na BPRS (score resultante do tratamento) foi escolhido para representar uma sintomatologia leve, como se faz na clínica médica, onde o parâmetro de referência é a remissão dos sintomas. O estabelecimento de um valor de referência que correspondesse a um nível leve de sintomas facilitaria esse aspecto pouco claro das definições originais (SCHULTZ & BUCKLEY, 1995).

Resumindo:

1. **Dimensão retrospectiva:** presença de sintomas psicóticos ou de comportamento disfuncional; o paciente deve ter tido pelo menos um tratamento anterior com dose equivalente a 400-600 mg/dia de clorpromazina com duração de 4-6 semanas,
2. **Dimensão atual:** persistência de desadaptação social, apesar de um controle parcial da psicopatologia (MELTZER 1989, 1990).
3. **Dimensão prospectiva** (tratamento controlado): incapacidade em diminuir o escore total da BPRS-A em pelo menos 20% ou obter um escore total inferior a 20 pontos, após um período de tratamento com haloperidol na dosagem de 10-60mg/dia.

1.4.4. O conceito de esquizofrenia super-refratária

*“...ainda há uma parcela desses pacientes para quem tanto os antipsicóticos convencionais, quanto os atípicos e mesmo a clozapina isoladamente, parecem trazer pouco benefício. Apesar dos melhores esforços para otimizar a monoterapia com clozapina, um terceiro subgrupo começa a surgir. Esses pacientes são conhecidos como resistentes a clozapina ou super-refratários” (BUCKLEY *et al.*, 2001)*

De acordo com WILLIAMS, pacientes que sejam refratários a tratamento com antipsicóticos convencionais e que não respondem completamente a monoterapia com clozapina são considerados super resistentes (WILLIAMS *et al.*, 2002).

Neste estudo, vamos nos referir a esse terceiro grupo, de pacientes com esquizofrenia super-refratária a tratamento antipsicótico, pela abreviatura SR.

Considerando-se que 30% dos pacientes resistentes a tratamento com antipsicóticos sejam super resistentes também à clozapina, estima-se que 10% dos pacientes com esquizofrenia sejam super-refratários.

Antes de considerar um paciente super resistente, alguns fatores devem ser confirmados:

- o paciente está tomando clozapina há pelo menos 6 meses (SCHULTZ, 2003);
- o paciente é aderente ao tratamento;
- está afastada a comorbidade com uso ou abuso de drogas.

MELTZER *et al.* sugerem que esse terceiro subgrupo possa se originar do desenvolvimento de um processo que envolva a regulação da dopamina pelo sistema serotoninérgico (MELTZER *et al.*, 1998).

Clinicamente, os pacientes super-refratários (SR), são aqueles que têm múltiplas internações psiquiátricas ou ficam hospitalizados cronicamente. Eles consomem uma parte desproporcional dos recursos do sistema de saúde psiquiátrico e representam um enorme custo econômico e social. DAVIES e DRUMOND fizeram um estudo no Reino Unido, e concluíram que 40% dos pacientes com esquizofrenia, aqueles com quadros refratários, consomem 97% dos recursos gastos com saúde mental naquele país (DAVIES & DRUMOND, 1993). Apesar de não haver um algoritmo para a definição da SR, tal como aquele formulado por KANE *et al.* (1988) para a TR, MELTZER sugere que os classifiquemos nos mesmos moldes, já que ocorre a presença de sintomas positivos,

distúrbios cognitivos e constante evolução dos sintomas negativos, que deve ser considerada uma dimensão de refratariedade persistente, mesmo sob uso de doses adequadas de antipsicótico atípico, no caso, a clozapina (MELTZER *et al.*, 1998).

1.4.5. Características clínicas de pacientes resistentes a clozapina

Alguns autores procuraram descrever as características clínicas dos pacientes com SR. Por exemplo, HU *et al.*(1999) observaram que a maioria dos pacientes é portadora de esquizofrenia crônica, caracterizada predominantemente pela presença de sintomas negativos (FRIEDMAN *et al.*,1997).

MELTZER *et al.* (1998) tentaram caracterizar os pacientes com TR como portadores de dois subtipos de resistência: pacientes com “resistência primária”, cujas manifestações de resistência ao antipsicótico estão presentes desde o início da doença, geralmente homens com idade de início precoce da psicose, e pacientes com “resistência tardia”, aqueles que desenvolvem a resistência durante o tratamento, geralmente mulheres com início tardio da doença.

Talvez a proposta de MELTZER *et al.* (1998) para classificação da TR possa também ser aplicada a pacientes com SR, com resistências “primárias” e “tardias” à clozapina. Por exemplo, WAGSTAFF e BRYSON afirmam que os pacientes devem ser observados durante um período de pelo menos um ano de tratamento com clozapina, antes de serem diagnosticados como super-resistentes (WAGSTAFF & BRYSON, 1995), o que é coerente com o fato de que muitos pacientes respondem precocemente e outros só tardiamente à clozapina (CONLEY, 1997).

Tais diferenças de resposta têm sido explicadas a partir de diferenças genéticas. De fato, estudos de farmacogenética têm demonstrado que diferentes graus de poliformismo genético são determinantes da resposta à clozapina (ARRANZ *et al.*, 1998).

A percentagem de resposta é influenciada diretamente pela duração de tratamento. Os estudos mais prolongados mostram uma maior percentagem de resposta dos pacientes, mas a parcela de pacientes que não respondem permanece a mesma e algumas estratégias são citadas para o tratamento desta população. A identificação de fatores preditivos poderia auxiliar no encurtamento desse período de observação (HU *et al.*, 1999). A maioria dos estudos feitos para identificar esses fatores traz resultados contraditórios ou, no mínimo, inconsistentes. Por exemplo, nem sempre o período de tempo usado como critério de resposta é adequado. Se for muito curto, pacientes que não mantêm a resposta clínica deixarão de ser incluídos entre os não respondedores. Por outro lado, poder-se-ia incluir entre os refratários aqueles que só iriam apresentar resposta ao tratamento três a quatro meses depois do início do tratamento.

1.4.6. Discussão do conceito de refratariedade

O conceito de Esquizofrenia Refratária é especialmente importante, pois fornece um direcionamento ao seu tratamento, numa época em que a abundância de opções de tratamento farmacológico nunca foi tão grande. Torna-se ainda mais difícil a escolha da alternativa mais adequada quando consideramos que os neurolépticos convencionais e de segunda geração têm um mesmo mecanismo de ação terapêutico, que é o de bloquear um tipo específico de receptor, receptores dopaminérgicos D2.

Até a década de 80, o conceito de não-resposta aos antipsicóticos era pobremente definido, e normalmente usado como sinônimo de hospitalização crônica (HALL *et al.*, 1968). Foram a necessidade de maior rigor científico e a identificação de amostras mais homogêneas nos estudos clínicos que impulsionaram os autores na busca por definições mais precisas de refratariedade. Esse movimento não tinha como objetivo solucionar questões clínicas como, por exemplo, quando mudar o medicamento. Entre outras coisas, o uso das escalas melhorou a reprodutibilidade e consistência da definição de resposta pobre ao tratamento (SCHULTZ *et al.*, 1998). A discussão quanto à resposta a tratamento também se ampliou a partir do esclarecimento do conceito de refratariedade, pois propiciou a incorporação de uma noção crítica do que é uma resposta clínica

Concluir precipitadamente que uma resposta é adequada contribuiria para uma postura complacente em relação a muitos pacientes com esquizofrenia, dificultando seu acesso a linhas de tratamento mais eficazes. Por outro lado, a avaliação objetiva do grau de resposta ao tratamento, quantificando-o, proporcionou também à indústria farmacêutica uma ferramenta na busca por novos antipsicóticos. As evidências dos benefícios trazidos ao se ampliar o acesso dos pacientes a linhas terapêuticas mais amplas resultou, no Brasil, por exemplo, em programas governamentais, tais como o “Programa de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo ou Excepcionais” do Ministério da Saúde. Inclui-se entre esses medicamentos os antipsicóticos de segunda geração, como a risperidona, a ziprasidona, a quetiapina, a olanzapina e a clozapina (Resolução SS-263, de 04/09/96) todos fornecidos gratuitamente à população através do SUS (Sistema Único de Saúde).

O fornecimento de incentivos financeiros e fiscais para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes foi um outro desdobramento na esfera social da incorporação do conceito de refratariedade (MELTZER & KOSTAKOGLU,

2001). No Brasil, esse tipo de ação governamental está representado, entre outras, pela lei dos Medicamentos Genéricos (Lei 9787 / 1999).

Claramente, a resistência a tratamento constitui um problema clínico importante e atual. Apesar das mudanças decorrentes de estudos feitos nas últimas décadas, permanecem diversos pontos de divergências. Os limites da definição de resistência acabam por deixar muitos pacientes com resposta parcial aos neurolépticos, excluídos da possibilidade de se beneficiarem de outros tratamentos. O estudo multicêntrico conduzido por KEITH *et al.* (1991), com 300 pacientes em tratamento psicofarmacológico de manutenção e intervenções com familiares, mostrou que apenas 40% deles se mantinham estabilizados após seis meses. Poucos daqueles que conseguiram manter a estabilidade permaneceram estáveis nos dois anos seguintes. Na maioria dos pacientes, a resistência a tratamento surge desde as primeiras fases da doença, o que reforça a noção de que a refratariedade não é apenas resultado de institucionalizações ou de limitações adquiridas, mas representa um traço supostamente endógeno (LIEBERMAN, 1992; KANE,1992), com considerável persistência ao longo do tempo.

Inúmeras críticas foram e continuam sendo feitas aos rígidos critérios de refratariedade, pois estes excluem, muito mais do que incluem, pacientes com a possibilidade de se beneficiarem da clozapina. Enquanto não se conhecia bem a forma de minimizar o risco do desenvolvimento da agranulocitose, isso determinou que o critério de refratariedade se mantivesse restritivo. Apesar desse entrelaçamento entre a história da clozapina e do conceito de refratariedade, é importante discriminá-lo da indicação do uso de clozapina, apesar de um interferir diretamente sobre o outro.

Algumas questões permanecem polêmicas e não há ainda consenso a seu respeito:

1. O tipo de sintoma que pode ser tomado como parâmetro de refratariedade. Ao contrário dos antipsicóticos convencionais, que têm seu efeito principal sobre os sintomas positivos, os antipsicóticos atípicos atuam também sobre os sintomas negativos e sobre as funções cognitivas. Portanto, todos esse sintomas devem ser avaliados quando se considera a eficácia de novos antipsicóticos, e o nível de resposta dos pacientes. A persistência dos sintomas negativos na TR tem sido motivo de preocupação crescente atualmente. No entanto, esses elementos, apesar de já serem reconhecidos desde a época do estudo de Kane, não foram destacados em sua definição. O critério diagnóstico baseado principalmente na presença dos sintomas positivos continua a ser amplamente utilizado, apesar de desconsiderar a importância desses outros sintomas. Talvez a causa disso tenha sido o fato de que poucos pacientes com esquizofrenia, se é que algum deles, poderiam apresentar uma melhora clara nos sintomas negativos ou cognitivos (por exemplo, atenção ou melhora das funções executivas) com os antipsicóticos disponíveis na época. Portanto, esses sintomas não poderiam ser usados como critério de resposta a tratamento (MELTZER & KOSTAKOGLU, 2001). Ainda há uma grande controvérsia quanto ao efeito terapêutico de agentes como a clozapina, olanzapina ou risperidona quanto à sua superioridade na redução dos sintomas negativos, quando comparados com antipsicóticos convencionais. Há autores que questionam se esse efeito seria causado pela ação da droga sobre sintomas negativos primários, ou se o efeito sobre sintomas negativos não seria secundário à melhora dos sintomas positivos, ou da depressão ou de sintomas extrapiramidais (CARPENTER *et al.*, 1995; MELTZER, 1994; MOLLER, 1995). Em todos esses casos, a doença desses pacientes com sintomas negativos persistentes poderia ser considerada resistente, já que eles se beneficiariam de tratamento com novos neurolépticos (CONLEY, 1997).

2. Escalas de Avaliação. O uso de escalas de psicopatologia para definir a resposta a tratamento traz uma limitação importante, pois não considera outros aspectos da doença, como o funcionamento inadequado apresentado pelo paciente, e que muitas vezes é sua queixa principal. Alguns pacientes podem conviver relativamente bem com alucinações e delírios, com algum *insight* a respeito deles e sem grandes limitações funcionais, enquanto outros, com apatia e falta de motivação apresentam isolamento social severo e todos os prejuízos que isso pode acarretar. Esse é um dos motivos que desencadearam um interesse crescente em medidas de qualidade de vida relacionadas com saúde (CRAMER *et al.*, 2000)

3. Funcionamento psicossocial. Na análise da resistência, o funcionamento psicossocial pode ou não ser considerado. Na prática, os clínicos, ao se referirem a resposta ou não-resposta dos pacientes, não se baseiam em aumento ou diminuição dos escores de uma escala, mas na vigência de sintomatologia.

4. O que é uma “boa resposta”? A própria noção de “boa resposta” varia muito em função, por exemplo, do referencial de quem avalia, ou do parâmetro que considerado prioritário (KANE, 1992). Para autoridades sanitárias, uma boa resposta pode ser quantificada através da diminuição do número de internações. Do ponto de vista do paciente ou da família, boa resposta pode ser a volta ao funcionamento psicossocial anterior ao início da doença. Para uma equipe de enfermagem, pode ser a diminuição da heteroagressividade (MELTZER & KOSTAKOGLU, 2002).

5. Critérios de refratariedade. Os critérios originais de KANE (1988) davam a impressão de que os pacientes refratários eram um grupo homogêneo. A idéia de uma heterogeneidade etiológica na esquizofrenia ainda é o paradigma que norteia uma série de hipóteses. No caso da refratariedade, supõe-se que pacientes refratários e super-refratários constituam

subtipos específicos, decorrentes de uma fisiopatologia diferenciada. No entanto, clinicamente eles diferem numa série de aspectos que contrapõem essa hipótese à hipótese nula. O que observamos é uma diversidade considerável de respostas a tratamento. A área de prejuízo pode variar completamente; por exemplo, há aqueles que continuam a apresentar sintomas positivos exuberantes, enquanto outros conseguem remissão completa desses aspectos, mas mantêm déficits cognitivos muito significativos. Outros, ainda, mantêm apenas uma desorganização psíquica, mas ficam quase impedidos de terem uma vida minimamente produtiva. O grau de resposta também varia muito. Alguns pacientes respondem completamente à clozapina, enquanto outros se deterioram mentalmente.

6. BPRS. O índice de 20% na redução do escore total do BPRS é outro elemento que merece discussão. Pacientes com níveis mais baixos na BPRS precisariam de uma melhora acentuada para serem considerados respondedores do que aqueles com escores basais maiores. Essa diferença poderia levar a uma subestimação da incidência de resistência a tratamento

7. Sintomas negativos. Por que não usar a presença ou persistência dos sintomas negativos como critério de refratariedade? Podemos usar esse parâmetro para caracterização da refratariedade, visto que os resultados dos estudos sobre resposta dos sintomas negativos primários a tratamento são tão inconclusivos? Há autores que consideram que 50 a 70% dos pacientes não apresentam resposta significativa dos sintomas negativos à clozapina (BUCHANAN, 1995; ROSENHECK, 1997). De acordo com a teoria de Crow, é justamente a persistência e refratariedade dos sintomas negativos aos tratamentos convencionais que caracterizam a esquizofrenia do tipo II. Na sua opinião, isso talvez seja expressão de uma diferença neurobiológica entre os pacientes esquizofrênicos com

predomínio de sintomas positivos e aqueles com predomínio de sintomas negativos (CROW, 1980).

Essa aproximação dicotômica assumida entre pacientes respondedores e não respondedores a tratamento com antipsicóticos, sugere que os refratários sejam um grupo homogêneo. No entanto, eles apresentam características bastante diversificadas, por exemplo, quanto à resposta terapêutica: alguns se recuperam muito bem, enquanto outros apresentam uma resposta modesta e rápida deterioração.

Uma alternativa a essa perspectiva dicotômica (responde ou não responde, ou refratário *versus* não refratário) é considerar a resistência não como um marcador para grupos com respostas diferentes, e sim um *continuum* de resposta. Segundo BRENNER, refratariedade se define pela continuidade de sintomas psicóticos, acarretando prejuízo funcional importante e/ ou desvios de comportamento que persistem em indivíduos criteriosamente diagnosticados com esquizofrenia, apesar de tratamento farmacológico e psicossocial contínuos e por período adequado (BRENNER *et al.*, 1990). Ele descreve os desvios de comportamento como ações socialmente intoleráveis, mesmo que pouco frequentes, que desqualificam socialmente o indivíduo.

Essa idéia corresponde ao que observamos na clínica: pacientes com diferentes níveis de respostas parciais e dificuldades funcionais persistentes. Desvios de comportamento, prejuízos social e comportamental que impeçam o indivíduo de viver de modo independente na comunidade também devem ser considerados dimensões de resposta a tratamento. De acordo com esta proposta, grande parte dos pacientes é classificada em diversos níveis de resposta parcial e a maioria diagnosticada como respondedores parciais. No entanto, Brenner adverte que a relação entre esses quatro domínios nem sempre é uma função simples e linear. Por exemplo, um paciente pode apresentar melhora em

determinado aspecto do ajustamento social sem ter, concomitantemente, uma melhora sintomatológica, enquanto outros podem manter-se inábeis socialmente, apesar dos sintomas apresentarem melhora. Uma versão resumida da escala para avaliação de resposta e resistência a tratamento na esquizofrenia elaborada por BRENNER *et al.* (1990) encontra-se nos apêndices desta tese.

A partir dessa aproximação, reconhecemos que muitos pacientes melhoram parcialmente, mas ainda mantém sintomas positivos, negativos e outros tipos de prejuízo com impacto importante sobre seu desempenho, sua qualidade de vida e integração psicossocial (PEUSKENS, 1999).

Uma abordagem mais ampla foi usada por HEGARTY *et al.*: a diminuição dos escores de todos os sintomas (incluindo os negativos) mais o nível de funcionamento global, avaliado pela CGI ou uma avaliação global do funcionamento psicossocial. Apesar desta ser uma abordagem mais ampla, não só incorporando, mas acima de tudo, valorizou os aspectos psicossociais, ainda assim ela pode subestimar o impacto de sintomas residuais.

Uma revisão sistemática de TAYLOR e DUNCAN-McCONNEL (2000), mostra que, na prática, os critérios de Kane dificilmente são aplicados. Dos 14 estudos clínicos examinados, somente três adotaram tais critérios de inclusão. Isto porque, mesmo em pesquisa, os critérios de Kane são muito restritivos, os antipsicóticos convencionais são muito menos usados atualmente e um tratamento com haloperidol, em doses de até 60mg/dia, não é muito conveniente atualmente. De acordo com a revisão de ELKIS, para ser considerado refratário a tratamento com antipsicóticos, um paciente deve apresentar as seguintes características gerais (ELKIS, 2004):

Persistência das seguintes alterações de comportamento ou sintomas, após duas tentativas de tratamento, com dois antipsicóticos diferentes, em doses adequadas:

- Sintomas psicóticos;
- Recorrência de sintomas de humor;
- Tentativas de suicídio;
- Comportamentos agressivos incontroláveis;
- Disfunções cognitivas.

Quanto aos critérios operacionais de BRENNER (1990), eles nunca foram testados em estudos clínicos randomizados, exceto em estudos de terapia cognitiva comportamental.

Em nosso meio, a indicação para o uso da clozapina depende diretamente do diagnóstico de refratariedade, que por ser um construto complexo, deveria incluir em sua definição, além dos sintomas psicóticos, os desvios do comportamento e funcionamento que interferem na integração social (PEUSKENS, 1999). Ainda na opinião desse autor, a história clínica do paciente deve conter informações adequadas, não apenas sobre tratamento farmacológico, mas também sobre o funcionamento psicossocial.

1.4.7. *Cronicidade versus resistência*

Os estudos sobre cronicidade foram, durante muito tempo, pouco consistentes, devido à imprecisão do conceito de resistência. Frequentemente, resistência a tratamento era (e ainda é) tratada como sinônimo de cronicidade ou de internações frequentes. Na década de 70, hospitalização por mais de 2 anos era um critério de não resposta. No entanto, esse parâmetro é falho porque esses pacientes poderiam estar hospitalizados por outras causas.

Internações podem ocorrer sem que haja sintomatologia abundante (McGLASHAN, 1991). Sintomas positivos persistentes e gravidade no mínimo moderada, devem ser incluídos na definição de refratariedade. Não se pode inferir com precisão a não-resposta a tratamento apenas pela presença de cronicidade (CONLEY, 1997).

Pessoas com esquizofrenia podem ser internadas por vários outros motivos além da resistência a tratamento. Baixa aderência aos medicamentos, suporte psicossocial inadequado e história anterior de violência, por exemplo, são causas muito comuns de internação. A inadequação ou falta de suporte em níveis primários de atendimento, é um motivo especialmente importante de internações (BARNES *et al.*, 1996) e ocorre particularmente em nosso meio, sendo motivo de acalorado debate por parte das autoridades de saúde. Assim, se utilizarmos tempo de internação como parâmetro de refratariedade, esse diagnóstico perderia completamente sua precisão e as taxas de prevalência, seu significado.

Sintomas graves são outra causa bastante freqüente de internação, mas nem sempre resultam em cronificação ou resistência. A dificuldade em usar o conceito de cronicidade de modo semelhante ao conceito de resistência ficou bem ilustrada no estudo multicêntrico sobre a risperidona. Demonstrou-se que a risperidona apresentava maior eficiência do que o haloperidol sobre sintomas positivos em pacientes internados há pelo menos seis meses, medidos pelo escore total da BPRS (OVERALL & GORHAM, 1962). Essa conclusão foi tomada por alguns autores como evidência da utilidade da risperidona sobre pacientes refratários a tratamento. Estudos subsequentes mostraram que não havia evidências para considerar a risperidona eficaz para pacientes refratários. Posteriormente, outros autores demonstraram que 40% dos pacientes que eram não respondedores a risperidona, responderam à clozapina (BUCKLEY *et al.*, 1996). Os resultados foram de certa forma

polêmicos, e um dos argumentos era que a amostra se constituía de pacientes crônicos, não necessariamente refratários.

Nos pacientes refratários a tratamento, o curso da doença apresenta flutuações freqüentes, razão pela qual alguns autores consideram necessário observá-los longitudinalmente, sugerindo um mínimo de um a dois anos (KINON *et al.*, 1993).

1.4.8. Fatores que contribuem para manutenção do estado de refratariedade

PANTELIS e LAMBERT (2003) relacionaram vários possíveis fatores que podem contribuir para a manutenção do estado de refratariedade, que podem ser observados na tabela a seguir.

Tabela 2. Fatores relevantes que confundem a manutenção e a perpetuação de resposta incompleta nos pacientes com esquizofrenia (adaptado de Pantelis e Lambert, 2003)

<i>Fatores</i>	<i>Questões clínicas relevantes</i>
Relacionados aos pacientes	Abuso de substâncias ilícitas Ambiente psicossocial Comorbidades físicas
Relacionados à doença	Gravidade da psicopatologia para cada domínio de sintomas Pior prognóstico de pacientes, particularmente homens solteiros com Déficit intelectual Piora cognitiva acentuada Funcionamento pré-mórbido pobre Início insidioso ou precoce do transtorno Pródromo de longa duração Psicose não tratada por muito tempo Sintomas negativos na primeira internação Disfunções orgânicas (por ex.: anormalidades do lobo temporal, lesão cerebral, suspeita após TC ou RMN ou ECG anormais)
Relacionados ao tratamento	Falta de adesão Efeitos colaterais (ex.: sintomas extrapiramidais, ganho de peso, diabetes) Dose incorreta Interações droga-droga Atraso no início do tratamento Problemas de biodisponibilidade da droga Programa de reabilitação inadequado Pouca aliança terapêutica entre o médico e o paciente

1.4.9. Prevalência de resistência a tratamento

O índice de prevalência da refratariedade na esquizofrenia depende de diversos fatores, tais como a definição de refratariedade utilizada e o tipo de amostra escolhida. Além disso, características clínicas também podem influir sobre esse valor:

1. Sintomas negativos: normalmente o conceito de refratariedade está associado a uma falta de resposta dos sintomas positivos, apesar de muitos pacientes sofrerem de sintomas negativos persistentes, como a anedonia, o embotamento afetivo ou a apatia,

sintomas cuja resposta aos tratamentos disponíveis atualmente é bastante controversa (KANE, 1996; MÖLLER, 1998; MELTZER, 1995).

2. **Recorrência em fases de manutenção:** existem pacientes que, apesar estarem sob manutenção com doses adequadas de medicamentos, apresentam recaídas frequentes, e também podem ser considerados refratários. Estudos clínicos, inclusive com pacientes sob uso de medicação de depósito (o que afasta a possibilidade da falta de adesão ao tratamento), relatam pacientes com recaídas. O mecanismo que leva a esse fenômeno ainda não foi elucidado. Também não existem características comuns que possam ser consideradas fatores preditivos de vulnerabilidade a recaídas. Até o momento, faltam dados sistemáticos de estudos clínicos que nos orientem quanto à estratégia mais adequada de tratamento para esse tipo de paciente.
3. **Efeitos adversos:** uma proporção considerável de pacientes tratados com antipsicóticos desenvolve efeitos adversos intoleráveis. Os efeitos colaterais contribuem fortemente para não aderência a tratamento, o que pode, por sua vez, contribuir para taxas de prevalência superestimadas. Calcula-se que 5% dos pacientes expostos cumulativamente a tratamento desenvolvem discinesia anualmente (KANE, 1995). Alguns pacientes são extremamente sensíveis aos efeitos extrapiramidais causados pelos antipsicóticos. Isso pode ocorrer de forma aguda ou crônica. Em alguns casos, isso pode nos orientar quanto à dose adequada a ser prescrita. A clozapina parece ser a única alternativa útil nesses casos.
4. **Falta de aderência ao tratamento:** esta é uma das principais causas de reinternação, que pode ser interpretada como refratariedade. A idéia de que o paciente se manterá bem, após a remissão de uma fase aguda e de que, portanto, ele não precisará mais da medicação, ainda é bastante comum, porque a maioria das recaídas não ocorre

imediatamente após a interrupção da medicação. Geralmente, o paciente fica vários dias e até semanas sem nenhum sinal de recaída, dando a falsa impressão de que esse risco está superestimado. O que costuma ocorrer, mais freqüentemente, são pacientes estáveis que permanecem bem por vários meses após interrupção da medicação, até que têm uma recaída. Os medicamentos sob a forma de depósito são muito úteis para esse tipo de paciente, e podem reduzir o índice de recaídas. No entanto, muitos clínicos relutam em utilizá-los, mantendo os problemas decorrentes da baixa aderência.

Há dois estudos recentes sobre a prevalência da resistência a tratamento. Utilizando critérios mais amplos, JUAREZ *et al.* (1995) encontraram uma prevalência de esquizofrenia refratária a tratamento antipsicóticos de 43%. Eles utilizaram o conceito modificado de Kane, em que bastam dois tratamentos com 4 semanas de duração com 600mg de clorpromazina ou seu equivalente, e incluíram também pacientes com discinesia tardia, ampliando os limites da definição da refratariedade. A amostra foi constituída por todos os pacientes de um determinado condado dos EUA, internados ou não. Essa estimativa caiu para $12.9 \pm 2.7\%$, quando foram aplicados os critérios originais de Kane.

O estudo de ESSOCK *et al.* (1996), foi feito com uma amostra de pacientes internados. Eles incluíram aqueles que haviam falhado em dois tratamentos de pelo menos seis semanas com 1000mg de clorpromazina (ou equivalente). Esses pacientes não podiam ter mais que 24 meses de internação, para evitar um erro sistemático de gravidade no estudo. A prevalência de resistência a tratamento encontrada foi de 48%, sobre um total de 803 pacientes hospitalizados. Esses valores coincidem com as taxas encontradas por ocasião da autorização da comercialização da clozapina (CONLEY *et al.* 1997).

Atualmente, o índice mais freqüentemente citado de refratariedade é de 30%, ou seja, aproximadamente um terço dos pacientes com esquizofrenia. Essa taxa seria

consideravelmente aumentada se fossem incluídos pacientes com sintomas negativos persistentes e proeminentes (MELTZER *et al.*, 1998). Nos Estados Unidos, apenas um terço, aproximadamente, dos pacientes que poderiam se beneficiar da clozapina, fazem uso dela; a prevalência de refratariedade tenderia a aumentar, caso novos pacientes fossem incluídos nesse tratamento.

Se outras dimensões além da psicopatologia, como as da área vocacional, cognitiva e social, fossem consideradas, provavelmente mais pacientes seriam classificados como resistentes a tratamento (MELTZER, 1992).

1.4.10. Características dos pacientes com esquizofrenia resistente a tratamento antipsicóticos

A maior parte dos pacientes é composta por homens, apesar dessa proporção não ser especialmente diferente entre os grupos. Em geral, a esquizofrenia resistente tem início dois anos antes, em comparação a esquizofrenia não resistente. História familiar de esquizofrenia não é mais freqüente entre pacientes resistentes, mas complicações pré-natais ocorrem mais entre eles do que entre os responsivos. Quanto ao funcionamento pré-mórbido, pacientes refratários costumam ter um prejuízo maior na adolescência tardia do que os responsivos (MELTZER, 2001).

1.4.11. Desenvolvimento da resistência a tratamento

A resistência a tratamento pode estar presente desde o início das manifestações mórbidas, apesar de na maioria dos casos, os pacientes responderem bem a antipsicóticos no primeiro episódio agudo. Há casos, porém, em que essa característica aparece mais tardiamente. Normalmente, pacientes que apresentam resistência continuarão apresentando sintomas positivos, negativos, disfunções cognitivas e ajustamento social prejudicados.

Além disso, eles normalmente têm uma percepção ruim sobre sua condição mórbida, e estão mais sujeitos a tentativas de suicídio e auto-agressão. É importante reconhecer a resistência a tratamento precocemente, e intervir com clozapina rapidamente, pois isso poderá alterar o curso e prognóstico da doença (MELTZER *et al.*, 1998). Em geral, o paciente que apresenta resistência a tratamento, mantém essa característica indefinidamente. No entanto, é importante reconhecer recaídas ocasionadas pela redução de dose do antipsicótico, problemas de aderência ou aparecimento de estressores psicossociais.

1.4.12. Bases biológicas da resistência a tratamento

A capacidade dos antipsicóticos de tratar sintomas positivos e de desorganização é atribuída à possibilidade que eles têm de bloquear receptores D2 no sistema mesolímbico. Esses receptores se acoplam a um sistema de segundo mensageiro, a enzima adenilciclase. Existe uma correlação forte entre a dose de neuroléptico convencional e o índice de ligação ao receptor D2. Não há evidências de que pacientes resistentes a tratamento não absorvem normalmente esses agentes a partir do trato digestivo. Também não há diferença na ocupação dos receptores D2 no sistema mesolímbico entre refratários e responsivos. Portanto, ou há uma falha na transmissão da informação do receptor D2 para adenilciclase, ou algum defeito na cascata de reações intracelulares pós-ligação com a adenilciclase. A outra hipótese é que não há relação entre o excesso de atividade dopaminérgica e os sintomas positivos e de desorganização. A ativação excessiva dos receptores D2 provavelmente contribui para os sintomas positivos e explica a resposta parcial aos antipsicóticos clássicos de alguns pacientes. Estudos utilizando a técnica de emissão de pósitrons demonstraram que entre os pacientes responsivos antipsicóticos existe um

aumento do *turnover* da dopamina no striatum. Considerando essas informações, a hipótese que se faz é de que pode haver um processo de sensibilização neuroquímica desencadeado por sucessivos períodos de reagudização. É possível que a resistência precoce e a tardia sejam provenientes de dois processos etiológicos diferentes. No caso da resistência precoce, pode ser que haja algum mecanismo genético que determine uma resposta insuficiente desde o primeiro episódio (LIEBERMAN, 1997). Mudanças neurodegenerativas que se desenvolvem durante o curso da doença também podem contribuir para uma diminuição da resposta de pacientes que responderam bem a antipsicóticos em episódios anteriores. A resistência abrupta a antipsicóticos também pode advir do desenvolvimento de uma mudança neuroquímica ou neuroestrutural que precede a supressão da psicose pelos neurolépticos

Há poucas evidências de que haja uma base estrutural para a resistência a tratamento. GATTAZ *et al.*(1988) utilizaram 12 parâmetros diferentes na avaliação dos exames de tomografia computadorizada (TC) de crânio de 30 pacientes com esquizofrenia, e observaram que o grupo com TC normal respondeu melhor à medicação do que o grupo que apresentava alterações na TC. No entanto, embora possa parecer lógico que alterações estruturais cerebrais representem fatores de resposta ao tratamento antipsicótico, FRIEDMAN *et al.*(1992) demonstraram, por meio de uma metanálise que reuniu 33 trabalhos, que não existem correlações entre alterações cerebrais e resposta terapêutica na esquizofrenia. Por exemplo, WEINBERGER *et al.* (1980), utilizando exames de tomografia computadorizada (TC) cerebral de 20 pacientes com esquizofrenia e medindo a relação entre o tamanho do ventrículo e do cérebro (VBR) demonstraram que os pacientes com alargamento ventricular apresentam piores respostas ao tratamento antipsicótico, quando comparado aos pacientes com VBR normal.

No entanto, embora possa parecer lógico que alterações estruturais cerebrais representem fatores de resposta ao tratamento antipsicótico, FRIEDMAN et al.(1992) demonstraram através de uma metanálise que reuniu 33 trabalhos, não existir correlações entre alterações cerebrais e resposta terapêutica na esquizofrenia.

PEUSKENS (1999) resumiu os principais aspectos que devem ser considerados como medidas de desfecho no tratamento da esquizofrenia. Tais medidas envolvem muitos outros aspectos da doença:

- Psicopatologia: sintomas positivos, negativos e de desorganização;
- Funções cognitivas: atenção, função executiva, memória;
- Sintomas extrapiramidais: parkinsonismo, acatisia, discinesia tardia;
- Funcionamento social interpessoal: trabalho, escola, independência;
- Adesão ao tratamento, internações, tendências suicidas, agressividade;
- Sobrecarga social e familiar;
- Qualidade de vida.

1.5. Medidas de Qualidade de Vida na Esquizofrenia

Tradicionalmente, a avaliação da resposta aos tratamentos disponíveis é feita por meio da medida da mudança dos sintomas, dada pelo score de algum instrumento psicopatológico, e da incidência de efeitos colaterais. No entanto, não podemos afirmar que uma diminuição dos sintomas corresponda a uma melhora na qualidade de vida, ou seja, não há uma relação linear entre esses dois elementos; diversos fatores, além da diminuição dos sintomas, interferem sobre a qualidade de vida (nível socioeconômico, número de internações prévias, etc). Assim, a aferição de índices de psicopatologia é mais expressiva em estudos em que o que se deseja avaliar é a eficácia de determinados

tratamentos, sejam eles farmacológicos ou não. Em particular no caso da esquizofrenia, trata-se de um conceito multidimensional no qual impõem-se não só o sofrimento do paciente e de sua família, como também desdobramentos econômicos em relação à demanda por recursos de saúde ou à perda de produtividade secundária ao desemprego. Outro elemento responsável pelo interesse sobre a qualidade de vida enquanto medida de desfecho é o fato de que uma população cada vez maior de pessoas com doenças mentais graves e crônicas, que eram mantidas em instituições, está agora vivendo na comunidade. Portanto, os parâmetros de resposta precisam ser revistos, já que as habilidades necessárias para viver na comunidade de maneira independente são muito mais complexas (CRAMER, 2000).

Os primeiros questionamentos a respeito da relação entre eficácia e melhora clínica surgiram na área das doenças crônicas, como a hipertensão, a artrite e o câncer. Na psiquiatria, algumas questões específicas levaram ao adiamento dessa abordagem, principalmente a dificuldade e a complexidade do conceito de qualidade de vida. Esse conceito deve ser distinguido do sentimento de bem estar, denominado na literatura de língua inglesa de 'well being', que se refere à percepção do paciente a respeito de sua satisfação com os resultados do tratamento, sendo portanto uma avaliação pessoal e subjetiva. O conceito de qualidade de vida, no entanto, envolve condições objetivas de vida, tais como recursos financeiros, segurança, relações sociais e o alcance dos objetivos estabelecidos dadas determinadas condições (LEHMAN, 1991).

Para avaliar e medir a qualidade de vida, é necessário que o conceito seja definido operacionalmente, e que os principais fatores que o influenciam sejam identificados. Existem dois tipos de instrumentos que avaliam qualidade de vida na área da saúde mental: os gerais e os específicos. Diferentes doenças determinam diferentes necessidades, de

modo que o instrumento deve ser adequado a todas essas particularidades, de preferência específicas para aquela doença. Para a esquizofrenia, o melhor instrumento de que dispomos é a Escala de Qualidade de Vida de Heinrichs *et al.* (CRAMER *et al.*, 2000).

AWAD *et al.* (1992) desenvolveram critérios operacionais de qualidade de vida, e discriminaram alguns domínios principais, que devem ser avaliados no caso de pacientes com esquizofrenia tratados com antipsicóticos: número e gravidade de sintomas psicóticos, gravidade dos efeitos colaterais, e prejuízo no desempenho psicossocial decorrentes da condição mórbida. Na época em que esses resultados foram publicados, os efeitos colaterais eram a queixa predominante relacionada ao tratamento, e conseqüentemente o principal motivo de baixa aderência a tratamento e recaídas. No entanto, atualmente devemos relativizar seu impacto, pois desde a introdução dos antipsicóticos de segunda geração esse fator vem perdendo relevância (AWAD *et al.*, 1997).

Outros autores identificaram, entre os fatores que interferem na qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia, o número de admissões hospitalares no ano anterior, freqüência de contatos familiares, satisfação com a vida social, saúde mental e nível educacional.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi investigar, em pacientes refratários, super-refratários e deficitários o impacto relativo dos sintomas negativos sobre a qualidade de vida.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo, foram analisados 102 pacientes ambulatoriais, todos cadastrados e acompanhados no ambulatório de Esquizofrenia Refratária ao Tratamento Antipsicótico do Projeto Esquizofrenia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (PROERTA-PROJESQ-IPQ-HCFMUSP). Todos os pacientes apresentavam diagnóstico de Esquizofrenia, de acordo com os critérios da DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição), e foram selecionados aleatoriamente. Além das consultas clínicas regulares, (a critério do psiquiatra responsável pelo caso) os pacientes foram avaliados a cada 8 semanas, para a aplicação das escalas, num total de quatro visitas.

O diagnóstico de esquizofrenia foi feito por dois médicos pesquisadores graduados em psiquiatria e com experiência no diagnóstico e tratamento da esquizofrenia. Foram utilizadas informações oriundas do relato dos próprios pacientes, acrescidas de dados de prontuários e de familiares. Sempre que houve dúvida diagnóstica, utilizamos o SCID (*Structured Clinical Interview*), que é uma entrevista estruturada derivada dos critérios diagnósticos da DSM-IV. O diagnóstico de refratariedade baseou-se nos critérios de Kane, publicados em seu artigo de 1988 e modificados conforme descrição a seguir:

O paciente deve ter passado por pelo menos um tratamento anterior com dose equivalente a 400 a 600 mg/dia de clorpromazina com duração de quatro a seis semanas. Deve apresentar persistência de níveis altos de psicopatologia: pelo menos 27 pontos do score total da BPRS-A (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - versão ancorada; WOERNER, 1988) ou uma pontuação de três ou mais, em dois dos seguintes itens: desorganização conceitual, alucinações e delírio, e CGI (Impressão Clínica Global; GUY, 1976) de pelo menos quatro pontos (moderadamente doente). Sob tratamento controlado,

não deve ter diminuído o escore total da BPRS-A em 20% ou mais, ou obtido um escore total inferior a 20 pontos após um período com haloperidol na dosagem de 10 a 60mg/dia.

3.1. Amostra

Cento e dois pacientes ambulatoriais, com diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios da DSM-IV, foram selecionados aleatoriamente. Esses pacientes são acompanhados clinicamente no PROERTA, que é um serviço especializado no atendimento de pacientes com esquizofrenia refratária do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas de São Paulo. Todos os pacientes incluídos assinaram um termo de consentimento para acompanhamento clínico e pesquisa.

O Hospital das Clínicas é um serviço universitário público, que faz parte do Sistema Único de Saúde (SUS). O SUS é dividido por níveis de complexidade de atendimento: casos mais leves, são dirigidos para os níveis primários do sistema e os mais graves, para hospitais gerais ou universitários. Essa organização determina a gravidade dos pacientes atendidos em cada nível. O Hospital das Clínicas recebe pacientes da rede básica de saúde, como ambulatórios de especialidades e postos de saúde, que são em sua maioria casos de difícil manejo. Nossa amostra tende a ser composta por pacientes parcialmente respondedores a antipsicóticos, com sintomas positivos e negativos residuais.

A amostra foi composta por três subgrupos, de aproximadamente 30 pacientes cada: pacientes com Esquizofrenia Refratária a Tratamento Antipsicótico (TR), pacientes com Esquizofrenia Super-Refratária a Tratamento Antipsicótico (SR) e um grupo controle de pacientes não refratários (NR). Além desses critérios, optamos por acrescentar a exigência

de seis meses ou mais de uso contínuo de clozapina, considerando o tempo de resposta esperado para esse antipsicótico (CONLEY *et al.*,1997) e a necessidade de uma certa estabilidade para o acesso aos sintomas negativos. Esse critério de tempo foi introduzido também para evitar que um tempo curto de observação pudesse induzir um erro ao considerarmos refratários pacientes que apenas apresentam resposta tardia à clozapina.

Não incluímos na amostra pacientes super- refratários intolerantes à clozapina, por não os considerarmos refratários ao tratamento.

3.2. Procedimentos

A amostra foi acompanhada durante seis meses, por dois psiquiatras com nível de pós-graduação e treinados na coleta dos dados. A cada oito semanas, foi feita uma nova avaliação e aplicação dos instrumentos, num total de quatro momentos de coleta dos dados.

O coeficiente de confiabilidade entre os entrevistadores foi de 0,7, que pode ser considerado suficientemente bom. Após treinamento e aplicação da PANSS em 12 casos. Além da aplicação das escalas, coletamos dados sociodemográficos, idade de início da doença, número de hospitalizações, dose e tipo de antipsicóticos e de outros psicofármacos em uso, condições atuais de moradia e sustento, história escolar e ocupacional, doenças pregressas, etc. Como nosso interesse é clínico, optamos por escolher instrumentos que se complementassem, abrangendo um espectro mais amplo de sintomas. Em cada visita aplicamos os seguintes instrumentos:

- CGI (Impressão Clínica Global ; GUY,1976)
- PANSS (Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa; KAY, 1987)

- BPRS-A (Escala Breve para Avaliação Psiquiátrica - versão ancorada; WOERNER, 1988)
- SDS (Entrevista para a Síndrome Deficitária; KIRKPATRICK, 1989)
- QoL: Escala de Qualidade de Vida (HEINRICHS *et al.*, 1984)
- Escala Calgary para Depressão em pacientes com Esquizofrenia (ADDINGTON, 1990)

3.2.1. *Impressão Clínica Global (CGI)*

A CGI foi o único instrumento que utilizamos para obter uma impressão clínica do paciente. Ela faz parte dos critérios de refratariedade de Kane, que estabelece um mínimo de quatro pontos para esse diagnóstico, o que corresponde ao nível ‘moderadamente doente’. As diferenças entre as categorias adjacentes são as mesmas e correspondem às diferentes possibilidades de gravidade assumidas pelo paciente com esquizofrenia. Categorias: normal (1), borderline (2), levemente doente (3), moderadamente doente (4), marcadamente doente (5), severamente doente (6) e extremamente doente (7).

3.2.2. *Escala Breve para Avaliação Psiquiátrica - Versão Ancorada (BPRS-A)*

A BPRS foi incluída neste estudo por ser um instrumento internacionalmente utilizado, permitindo comparações entre estudos, e por ser especialmente desenhada para pesquisa nas psicoses. Além disso, um dos critérios diagnósticos de refratariedade é uma medida obtida por este instrumento. O fator ‘Lentificação-Retraimento’, que corresponde às medidas de sintomas negativos deste instrumento, é composto pelos itens:

- afeto embotado;

- retraimento emocional;
- lentificação motora.

Como esse fator limita-se aos 3 elementos acima, escolhemos trabalhar estatisticamente com medidas mais restritivas dos sintomas negativos, como a PANSS. No entanto, não faz parte de nosso objetivo a análise do impacto de cada um dos sete sintomas negativos que ela inclui, sobre qualidade de vida.

A BPRS-A foi desenvolvida para estudos sobre tratamentos farmacológicos em pacientes internados e, portanto, com altos índices de psicopatologia. Assim, seu uso é limitado quando se trata de pacientes ambulatoriais com níveis sintomatológicos mais baixos.

Utilizamos a BPRS-A com 18 itens (WOERNER, 1988), na tradução feita por Antonio Zuardi para o português (ZUARDI, 1994), com a modificação proposta por ROMANO & ELKIS (1996) que mantiveram os sete níveis de gravidade da BPRS original, porém com um intervalo entre os escores de zero a seis. Essa proposta visa evitar o erro do tipo II, conforme demonstrado por THOMPSON *et al.* (1994). Segundo este autor, a porcentagem de resposta depende da escala usada. A escala de um a sete leva a uma diminuição da probabilidade do número de respondedores, favorecendo aqueles com escores mais altos de psicopatologia. Na versão original, pessoas sem psicopatologia, por exemplo, apresentam pelo menos 18 pontos na BPRS. Quando se usa uma escala indicando ausência de psicopatologia pelo valor mínimo 'zero', a probabilidade de resposta fica menos influenciada pelo nível inicial de psicopatologia. Esses foram os motivos que nos levaram a selecionar a versão modificada por ROMANO e ELKIS em 1996.

A BPRS-A avalia as medidas extraídas somente a partir da gravidade do sintoma observado pelo entrevistador ou relatado pelo entrevistado. Ela não é capaz de avaliar

construtos intrapsíquicos (por exemplo, a auto-estima) ou funções adaptativas, tais como as relações interpessoais e habilidades vocacionais (ALVES, 2003) que requerem o acréscimo de outras escalas.

3.2.3. Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS)

A PANSS foi incluída neste estudo por ser uma escala na qual os sintomas são mais discriminados, e por incluir um número amplo de escores, que reflete mesmo pequenas variações na intensidade da psicopatologia (FENTON, 1992). A PANSS foi criada para ampliar a fidedignidade dos instrumentos usados no estudo da fenomenologia da esquizofrenia. VESSONI (1993) traduziu e adaptou a PANSS para o português, avaliando a confiabilidade dessa tradução (Apêndice). A separação entre sintomas negativos e sintomas positivos permite especificar de qual grupo de sintomas os achados derivam evitando simplesmente associá-los à gravidade global da doença. Nenhuma outra escala permite identificar qual a predominância relativa entre o grupo dos sintomas positivos e negativos. Cada um dos seus itens se correlaciona fortemente com o escore total da escala, o que demonstra elevada confiabilidade interna entre os seus itens.

A PANSS contém todos os 18 itens da BPRS, da qual é derivada, e com ela compartilha elevada confiabilidade. A subescala negativa é composta pelos seguintes itens:

- Retraimento emocional;
- Embotamento afetivo;
- Contato pobre;
- Dificuldade de pensamento abstrato;
- Falta de espontaneidade;
- Pensamento estereotipado.

Esses sintomas não se sobrepõem completamente aos sintomas negativos de outras escalas, nem mesmo aos da SDS.

A aplicação do instrumento é feita sempre com o paciente e algum familiar para aumentar a precisão dos dados colhidos, especialmente com pacientes psicóticos. A PANSS não oferece meios de diferenciar sintomas negativos secundários de sintomas negativos primários ou deficitários. Para esta finalidade utilizamos a Entrevista para a Síndrome Deficitária (SDS), elaborada por KIRKPATRICK *et al.*(1989).

3.2.4. Entrevista para Síndrome Deficitária (SDS)

A SDS é um instrumento que foi criado para o diagnóstico da Síndrome Deficitária, (Apêndice). Para aplicação deste instrumento, fizemos o treinamento no *Maryland Psychiatric Research Center*, diretamente com o autor principal, doutor Brian Kirkpatrick. Além de 12 entrevistas presenciais, assistimos a dez entrevistas gravadas em vídeo, baseadas na SDS. Após cada entrevista ou gravação, discutimos o resultado diagnóstico final e de cada item psicopatológico separadamente; os pontos de discordância foram discutidos e revistos. Após esse processo, o índice de confiabilidade entre entrevistadores foi calculado, e considerado bom ($\kappa = 0,693$).

A SDS é composta por seis sintomas negativos identificados e mensurados através de ancoragem de acordo com a sua gravidade:

- Afeto embotado;
- Espectro emocional diminuído;
- Pobreza da fala;
- Interesses restritos;
- Senso de propósito diminuído;

- Diminuição do interesse social.

Cada um desses sintomas é quantificado numa escala de zero a quatro pontos, de modo que possamos identificar tanto qual é o sintoma predominante, como qual é a intensidade do grupo como um todo. Após a medida da intensidade de cada sintoma, há uma segunda etapa, onde se atribui ao sintoma a característica de ser primário ou secundário, de acordo com a interpretação do comportamento observado ou descrito pelo paciente. Essa interpretação exige treinamento adequado e há instruções padronizadas sobre cada uma das possibilidades do sintoma ser primário ou não, no manual desse instrumento.

O interesse em avaliações cuidadosas do estado deficitário também aumentou na medida em que surgiram uma série de estratégias de tratamentos que atuam sobre os sintomas deficitários. Escalas elaboradas para medir sintomas negativos não são adequadas para avaliar o estado deficitário, pois apesar dos conceitos terem aspectos comuns, eles não são superponíveis. O julgamento da natureza do processo subjacente ao comportamento observado é que o define. Esse método deve padronizar esses julgamentos de modo significativo e confiável.

A Entrevista para a Síndrome Deficitária permite diferenciar sintomas negativos primários de sintomas negativos secundários a outros fatores que não o processo mórbido. Tais fatores incluem: ansiedade, efeitos de drogas, retardo mental, humor disfórico, ou uma resposta adaptativa, como, por exemplo, retraimento para proteger-se de estimulação excessiva, (desconfiança ou outros sintomas psicóticos). Essa diferenciação depende também dos sintomas negativos serem observados durante períodos de estabilidade clínica, incluindo estados psicóticos crônicos (KIRKPATRICK, 1989). Esses sintomas podem ou

não ser detectados durante um episódio transitório de desorganização psicótica aguda ou de descompensação.

3.2.5. Escala de Qualidade de Vida (QV)

A Escala de Qualidade de Vida (Apêndice) foi inicialmente desenvolvida para o diagnóstico da Síndrome Deficitária, através da avaliação das conseqüências finais da presença dos sintomas deficitários sobre a qualidade de vida (HEINRICH *et al.*,1989). Elaborada para padronizar e quantificar julgamentos quanto à síndrome deficitária costumeiramente feitos pelos profissionais que lidam com pacientes esquizofrênicos, a escala tem valor potencial tanto como critério de prognóstico, como uma medida de mudança, permitindo também uma descrição da doença e avaliação do resultado das intervenções terapêuticas (HEINRICH *et al.*, 1984).

A QV é composta por uma entrevista semi-estruturada, que deve ser aplicada por um clínico, que quantifica as informações obtidas a partir do relato do próprio paciente. As perguntas referem-se aos sintomas e funcionamento psicossocial nas quatro últimas semanas. Cada um dos 21 itens do instrumento pode ser quantificado numa escala de sete pontos (0 a 6). Escores altos (5 ou 6) para cada item em particular refletem um funcionamento normal ou sem prejuízo, naquele parâmetro. Sua aplicação dura aproximadamente 45 minutos. A escala permite avaliar as quatro dimensões descritas a seguir:

- relações interpessoais (8 itens): amigos, familiares, rede social, isolamento, comportamento sexual, atividade social, conhecimento;
- desempenho do papel instrumental (4 itens): papel profissional, funcionamento ocupacional, satisfação com o trabalho e desempenho;

- funções intrapsíquicas (7 itens) motivação, senso de propósito, persistência, curiosidade, anedonia, inatividade, interação emocional;
- atividades e objetos comuns (2 itens): atividades cotidianas e objetos necessários para a integração social, por exemplo, cartão de banco, despertador, etc.

A soma dos escores das quatro dimensões fornece o valor total, cujo máximo atinge 126 pontos. Quanto maior o escore total, melhor a qualidade de vida do indivíduo.

Os itens que avaliam as ‘funções intrapsíquicas’ referem-se às dimensões da cognição, conexão e afetividade, frequentemente consideradas o núcleo do déficit esquizofrênico. Nessa parte da escala são avaliados objetivos, motivação, curiosidade, empatia, capacidade de sentir prazer e interação emocional. Essas capacidades são vistas como os elementos dos quais deriva o funcionamento do ‘papel instrumental’ e ‘relações interpessoais’. Presume-se que defeitos nesta área se refletem em danos nas três outras áreas. Como essa escala foi desenvolvida para investigação da síndrome deficitária, uma de suas dimensões contém itens relacionados aos sintomas deficitários: a dimensão ‘funções intrapsíquicas’. Assim, sempre que usamos essa escala em comparação a algum parâmetro relativo aos sintomas negativos (PANSS negativa ou escore total da SDS), excluímos da escala o domínio que contém esses itens. Caso não o fizéssemos, teríamos usado a medida dos sintomas negativos duas vezes nas análises.

A descrição da escala modificada (QV’) e do efeito disso sobre o resultado final, encontram-se no item ‘análises estatísticas’.

3.2.6. Escala de Calgary para Depressão em Pacientes com Esquizofrenia

Os instrumentos existentes para medida de depressão, até a publicação da escala de Calgary, não eram específicos para pacientes psicóticos. A escala mais usada até então era

a escala Hamilton, que fora desenvolvida e validada para populações de indivíduos não psicóticos. Isso desencadeou uma série de problemas metodológicos, como a sobreposição entre sintomas depressivos, sintomas extrapiramidais, sintomas negativos (ADDINGTON *et al.*, 1993). Para preencher essa lacuna foi desenvolvida no Canadá a Escala de Calgary para Depressão em Pacientes com Esquizofrenia. Seus itens foram selecionados, por meio de análise fatorial, a partir de duas escalas amplamente utilizadas na época: a Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão (HAMILTON, 1960) e o *Present State Examination* (WING *et al.*, 1974). A Escala de Calgary foi elaborada para refletir a presença de depressão, independente de outras dimensões psicopatológicas tanto em períodos agudos quanto em estágios residuais; é composta por oito perguntas seguidas por um item de observação, e o período de tempo estudado é o das duas últimas semanas. Em pacientes esquizofrênicos, a resolução do quadro agudo torna os sintomas depressivos mais perceptíveis para clínico. A confiabilidade e validade foram testadas usando-se a técnica de análise confirmatória e discriminatória, mostrando que ela tem parâmetros psicométricos adequados, é sensível a mudanças e fornece uma medida válida de depressão. Além disso, ela distingue satisfatoriamente sintomas depressivos de sintomas negativos ou extrapiramidais (ADDINGTON *et al.*, 1993). A versão brasileira da escala foi adaptada, e sua confiabilidade e validade confirmadas (BRESSAN *et al.*, 1998).

O problema da sobreposição entre sintomas negativos, depressivos e acinesia já foi amplamente revisado. No entanto, as conclusões são contraditórias, dependendo de quão restritivas ou amplas tenham sido as definições dos sintomas negativos usadas em cada estudo (CRAIG *et al.*, 1985). Quanto mais amplas as definições, maior a sobreposição e vice-versa. O mesmo ocorreu em relação a estudos sobre sintomas negativos e extrapiramidais. Em pacientes esquizofrênicos, a resolução do quadro agudo torna os

sintomas depressivos mais perceptíveis para o clínico. Assim, para estudar depressão na esquizofrenia, recomenda-se utilizar técnicas mais específicas, ao invés de medidas globais (GOLDMAN *et al.*, 1992).

3.3. Análise estatística dos dados

Em todas as análises foi calculado o p-valor associado à Hipótese de Nulidade (H_0) adotada em cada teste. O p-valor mede a evidência a favor de H_0 e, desse modo, um grande p-valor corresponde a uma grande evidência a favor de H_0 . Neste estudo toda correlação, associação e diferença cujo p-valor foi inferior a 0,05 foi considerada estatisticamente significativa. Convém observar que o p-valor corresponde à probabilidade de se observar um valor superior ao amostrado, dado que a hipótese nula é verdadeira, assim, o p-valor varia de 0 a 1. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05.

O Teste de Normalidade de Kolmogorov – Smirnov foi utilizado para se testar a hipótese de normalidade das variáveis quantitativas, este tipo de teste ajuda a optar entre testes paramétricos e não paramétricos. Os testes não paramétricos são aplicados nos casos de pequenas amostras e rejeição da hipótese de normalidade (SIEGEL, 1988).

O Teste t-Student para amostras independentes foi usado na comparação de duas médias sempre que as hipóteses de normalidade e independência não foram violadas (VIEIRA, 1998).

O Coeficiente de Correlação de Pearson foi usado para medir o grau de associação (ou dependência) entre duas variáveis quantitativas. O coeficiente de correlação é uma medida entre -1 e 1, onde o valor zero indica que as variáveis analisadas não possuem correlação (o comportamento de uma variável independe da outra). Vale lembrar que os testes feitos para a correlação verificam se o coeficiente de correlação é igual a zero (H_0 : Coef. Correlação=0), ou seja, indicam se a correlação pode ser considerada nula, o que implicaria que as duas variáveis são não correlacionadas (VIEIRA, 1998).

Também foi calculado um teste de significância

Análise de Variância (ANOVA) foi usado para testar a hipótese de que duas ou mais populações independentes têm a mesma média. Para as variáveis cujo valor do teste foi significativo (p -valor < 0,05), foi feita uma análise de comparações múltiplas, através do método de Bonferroni, com a finalidade de determinar em quais pares de grupos se encontra a diferença (NETER, 1996);

Para análise descritiva da amostra total, amostra subdividida segundo a presença ou não de refratariedade e amostra subdividida segundo a presença ou não da Síndrome Deficitária, utilizamos a Análise de Variância (ANOVA).

Para analisarmos a evolução do escore de qualidade de vida ao longo dos quatro momentos, aplicamos a metodologia de Análise de Variância (ANOVA) com medidas repetidas (NETER *et al.*, 1996). Os dados considerados nesta análise foram apresentados em médias, erro padrão e intervalos de confiança de 95%. Os níveis descritivos (valores de p) da ANOVA indicam se as médias dos quatro momentos podem ser consideradas iguais ou não, ou seja, se de fato existe ou não uma variação significativa ao longo do tempo.

Nas situações em que a variação no tempo foi significativa, utilizamos o método de comparações múltiplas de Bonferroni (NETER et al.,1996) para localizar as diferenças. Consideramos significativos os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05.

Para investigar a hipótese de que os sintomas negativos têm impacto importante sobre medidas de desfecho ($H_0: \theta = 0$), a saber, medidas de qualidade de vida, fizemos uma análise de correlação entre sintomas negativos medidos pela SDS e qualidade de vida, medida pela escala de Heinrich et al (1984). Para saber se o instrumento modificado dessa maneira mantinha sua validade de constructo, procedemos à análise de consistência da escala, descrita abaixo. A partir daqui, sempre que tivermos a intenção de nos referirmos ao escore final da escala de qualidade de vida subtraído das funções intrapsíquicas, usaremos a sigla QV'.

3.4. Análise inferencial

3.4.1. Especificação do modelo

Para verificar a influência dos sintomas negativos, da presença de síndrome deficitária e da refratariedade em relação à Qualidade de Vida nos diferentes momentos, utilizamos a metodologia dos Modelos Lineares Generalizados, que é uma extensão da metodologia dos modelos lineares. A diferença é que no caso dos modelos lineares generalizados, a média populacional depende de um preditor linear através de uma função de ligação não linear.

função da média = preditor linear ($g(\mu)=\eta$)

Como a variável resposta (escore de Qualidade de Vida) é quantitativa contínua assumimos que ela segue uma distribuição Normal com função de variância $v(\mu)=1$ e função de ligação Identidade.

Seja

Y_{ij} : escore de qualidade de vida do paciente i no tempo j (j varia de 0 a 3) (Y_i : vetor de resposta do paciente i)

$\mu_{ij} = E(Y_{ij})$ é o valor médio do escore de qualidade de vida (μ_i : vetor de médias)

O modelo é dado por:

$$m_j = \mathbf{b}_0 + \mathbf{b}_1.sn + \mathbf{b}_2.cf + \mathbf{b}_3.categoria1 + \mathbf{b}_4.categoria2$$

onde β_k representa o efeito da k -ésima variável e as variáveis assumem os valores descritos:

- sn: sintomas negativos (variável a cada momento)
- cf: classificação final (2-deficitário; 3-não deficitário) – variável a cada momento
- categoria: 1-refratário; 2-super refratário, 3-não refratário

com exceção da variável CATEGORIA que aqui é representada como duas variáveis dicotômicas categoria1 (1-refratário e 0- c.c.) e categoria2 (1-não refratário; 0-c.c.).

3.4.2. Estrutura de correlação

Neste estudo, espera-se que a qualidade de vida do paciente em uma determinada visita dependa de seu estado anterior e que este esteja mais associado a última visita do que as visitas prévias. Por outro lado, não seria razoável desconsiderar a história do acompanhamento e ignorar por completo a informação sobre essas visitas. Portanto, espera-se que a correlação vá diminuindo com o tempo, isto é, quanto mais distantes as visitas,

menor será a correlação. Assim, acreditamos que uma estrutura autoregressiva de ordem 1 seria adequada para modelar a correlação entre as visitas.

3.4.3. Análise dos resultados

Inicialmente ajustamos um modelo assumindo uma estrutura de correlação autoregressiva. Para efeito de comparação, consideramos também o modelo sob independência e o modelo com matriz de correlação de trabalho não estruturada.

Analisando os resultados, observamos que o modelo auto-regressivo produz erros padrão um pouco menores que os modelos sob independência e não estruturado. Analisando a matriz de correlação, observamos que as correlações vão diminuindo com o tempo, ou seja, a estrutura de correlação autoregressiva é a mais adequado para esse caso.

4. RESULTADOS

4.1. Características sociodemográficas da amostra

Foram incluídos 102 pacientes, sendo 47 classificados como refratários (TR), 22 não refratários (NR) e 31 super-refratários (SR). O estudo das características da amostra total (n=102), resultou nos valores abaixo, que estão representados por suas médias, sempre que a distribuição dos valores se mostrou normal.

Tabela 3. Características demográficas da amostra

<i>Características</i>	<i>Valores</i>
Média de idade	36 anos
Sexo	masculino 61% feminino 39%
Escolaridade média (±epm)	10,4 anos (±0,33)
Estado civil	solteiros 92% (n=94) divorciados 1% (n=1) casados 5% (n=5)
Renda familiar (salário mínimo)	= 4 22% 4 a 10 47% > 10 22%
Idade de início dos sintomas média (±epm)	20 anos (± 0,6)
Número de internações (±epm)	2,7(± 0,8)
Estiveram internados	77,5%
Uso de drogas	14%
Composição da amostra segundo a refratariedade	TR 42% (n= 43) SR 33% (n= 34) NR 24% (n= 25)
Composição da amostra segundo a presença da Síndrome Deficitária	Visita Inicial 19,6% (n= 20) 1ª visita (8 semanas) 20% (n=21) 2ª visita (16 semanas) 16% (n=16) 3ª visita (24 semanas) 15% (n=14)

Na comparação entre os três grupos (TR, SR e NR), não encontramos diferença estatisticamente significante quanto às variáveis: idade média atual, escolaridade média,

estado civil, raça, sexo e idade média do início dos sintomas. Observamos, porém, uma tendência de piora dos índices clínicos conforme aumenta o nível de refratariedade. Na variável ‘numero de internações’ a diferença entre o grupo dos NR e os SR mostrou-se estatisticamente significativa. O início da doença tende a ser mais precoce (2anos em média) nos pacientes refratários e super refratários. No grupo dos super-refratários, observamos uma maior concentração de famílias nos níveis inferiores de renda.

Quanto à psicopatologia e avaliação clínica, comparando os 3 subgrupos obtivemos os resultados apresentados na tabela 4.

Tabela 4. comparação entre SR, TR e NR quanto ao predomínio relativo de sintomas negativos e positivos, e quanto ao nível de gravidade clínica medido pela escala CGI (apenas as diferença estatisticamente significante), no primeiro momento V0.

<i>Escalas</i>	<i>Diferenças (A-B) teste de Bonferroni</i>
PANSS (<i>Total dos sintomas negativos</i>)	SR>TR>NR
PANSS (<i>Total dos sintomas positivos</i>)	SR e TR> NR
SDS (<i>Total dos sintomas negativos</i>)	Não houve diferença
CGI	SR> TR>NR

Em todas as comparações o nível de significância: $p<0,05$

4.2. Análise de consistência da escala de qualidade de vida

Para avaliar a consistência interna do índice de qualidade de vida foi utilizado o coeficiente alfa de Crombach. Esse valor deve ser interpretado como um coeficiente de correlação entre a escala e uma suposta medida real do fenômeno. O valor encontrado indicaria o ajuste da escala a um suposto ‘gold standard’ ao qual não se tem acesso. Este coeficiente varia entre 0 e 1 e quanto maior seu valor melhor a confiabilidade (Pereira, 2001).

Inicialmente, essa análise foi feita considerando todas as questões do formulário de qualidade de vida no tempo zero (QV1 a QV2), o alfa de Crombach encontrado foi de 0,9554. Posteriormente, a análise foi feita retirando todos os itens relacionados às funções intrapsíquicas e o valor encontrado foi de 0,9408. Portanto, podemos afirmar que mesmo com a retirada do domínio das ‘funções intrapsíquicas’ a escala não perdeu sua validade de conteúdo, de modo que o que restou da escala continua a ser uma boa medida da qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia.

Fizemos o teste de normalidade de Kolmogorov- Smirnov para podermos selecionar os testes a serem usados com os valores da variável qualidade de vida (obtido da soma de todos os itens, subtraída do domínio ‘funções intrapsíquicas’).

Tabela 5. Resultado do teste de normalidade para a QV’ nos 4 períodos.

<i>Visita</i>	<i>Valores de p segundo o Teste Kolmogorov-Smirnov</i>
Visita Inicial	0,267
1ª visita (8 semanas)	0,856
2ª visita (16 semanas)	0,515
3ª visita (24 semanas)	0,649

Pelo resultado acima, podemos afirmar que a variável *Qualidade de Vida* segue uma distribuição normal nos quatro períodos analisados.

4.3. Análise da correlação entre qualidade de vida e sintomas negativos

As tabelas abaixo mostram a análise estatística que fizemos para testar nossa hipótese: Verificar a influência dos sintomas negativos na qualidade de vida. Para isso observamos se havia uma correlação entre sintomas negativos e qualidade de vida separadamente nos 4 momentos. Para identificação e quantificação dos sintomas negativos usamos o escore final da aplicação da SDS (soma dos escores de cada sintoma).

O mesmo foi feito entre os sintomas depressivos, medidos pelo escore final da escala de Calgary, e escore da qualidade de vida modificado (QV') realizado em cada um dos quatro momentos do estudo (V0, V1, V2, V3). As tabelas a seguir apresentam os valores do r de Pearson e do p-valor encontrados nessas análises. Cada etapa desses cálculos está ilustrada com gráficos de dispersão apresentados em seguida às respectivas tabelas.

Tabela 6. Correlação entre a variável QV' e as variáveis 'sintomas negativos' e 'total da escala de depressão' no momento V₀ (*Baseline*)

<i>TQV' - V₀</i>		<i>Total síndrome deficitária sintomas negativos gravidade V₀</i>	<i>Total escala de calgary depressão em esquizofrenia V₀</i>
TQV'	Correlação de Pearson	-0,635(*)	-0,175
Visita inicial	p-valor	< 0,001	0,081
	N	100	100

(*) estatisticamente significante

No momento V₀, observou-se que existe uma correlação significativa entre qualidade de vida e escore de sintomas negativos, e essa correlação é negativa ($r = -0,635$), ou seja, quando maior o escore de sintomas negativos, menor a qualidade de vida. Com relação à escala de depressão a correlação não foi significativa ($p > 0,05$), dessa forma não

podemos afirmar que existe relação entre a escala de depressão e a qualidade de vida no momento V_0 , conforme ilustrados a seguir.

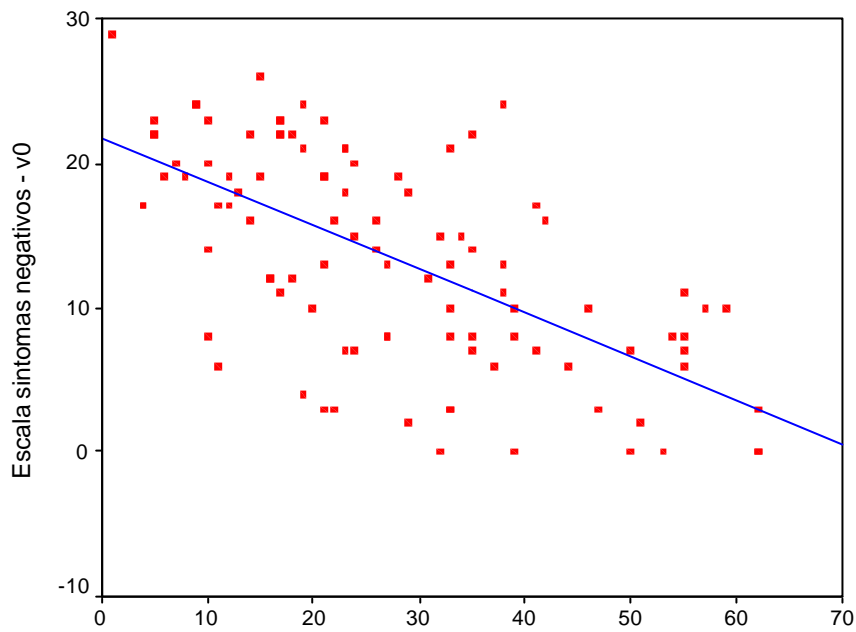


Figura 1: Gráfico de dispersão entre QV' e SDS no *Baseline*

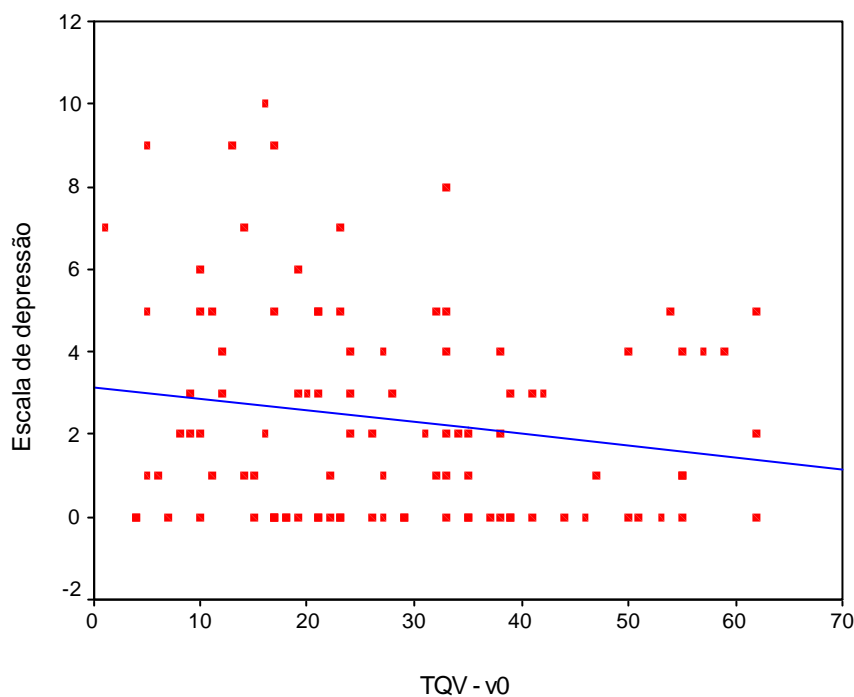


Fig. 2: Gráfico de dispersão entre QV' e escala de depressão no *Baseline*.

Tabela 7. Correlação entre a variável QV' e as variáveis 'sintomas negativos' e 'total da escala de depressão' no momento V_1 .

	$TQV' - V_1$	Total SDS V_1	Total escala de depressão em esquizofrenia V_1
TQV' - V_1	Pearson Correlation	-0,614(*)	-0,062
	p-valor	< 0,001	0,553
	N	93	94

(*) estatisticamente significante

No momento V_1 (8 semanas) observou-se novamente uma correlação significativa entre QV' e o escore de sintomas negativos, com correlação negativa ($r = -0,614$), ou seja, quando maior o escore de sintomas negativos menor a qualidade de vida. Com relação à

escala de depressão a correlação não foi significativa ($p > 0,05$), dessa forma não podemos afirmar que existe relação entre a escala de depressão e a qualidade de vida.

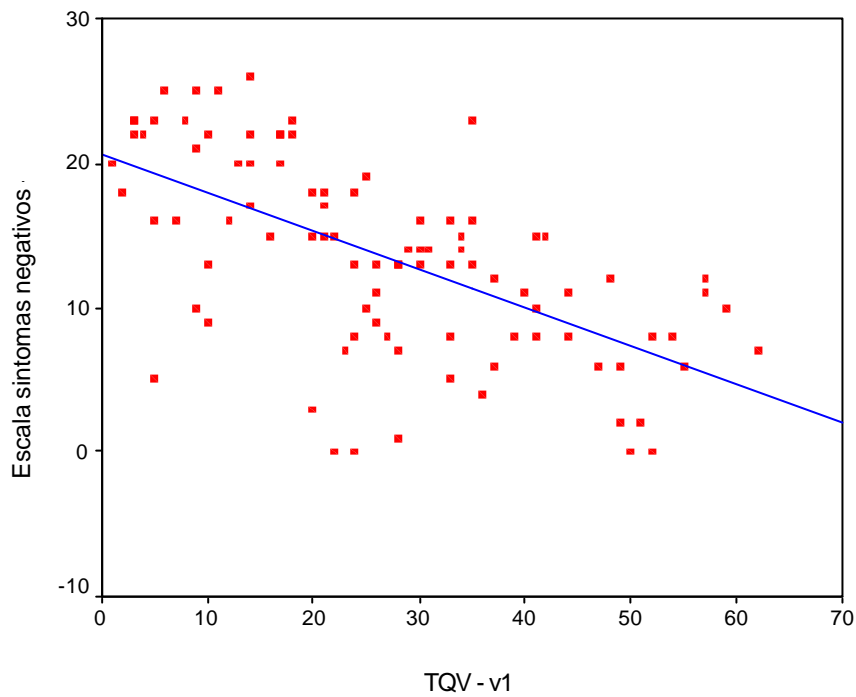


Figura 3: Gráfico de dispersão entre QV' e Escala de sintomas negativos no tempo V1 (8semanas).

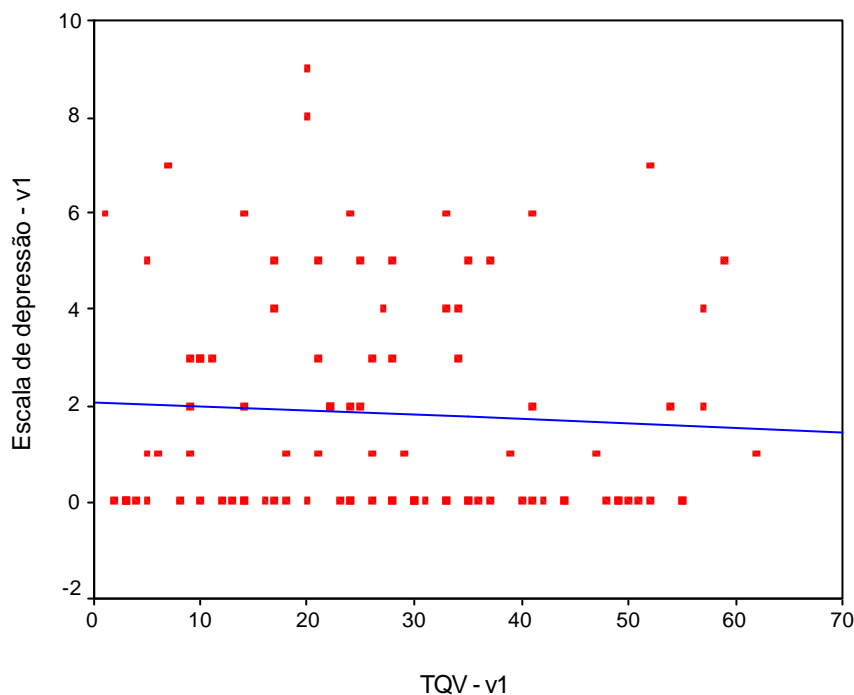


Figura 4: Gráfico de dispersão entre QV' e Escala de depressão no tempoV1.

Tabela 8. Correlação entre a variável QV' e as variáveis 'sintomas negativos' e 'total da escala de depressão' no momento v2.

	<i>TQV' - V2</i>	<i>Total SDS V2</i>	<i>Total escala de depressão em esquizofrenia V2</i>
TQV' - v2	Pearson Correlation	-0,686(*)	-0,131
	p-valor	< 0,001	0,225
	N	89	88

(*) estatisticamente significativa

No momento V2, observou-se o mesmo comportamento que nos períodos anteriores, correlação significativa entre QV' e o escore de sintomas negativos, ($r = -0,635$), ou seja, quando maior o escore de sintomas negativos menor a qualidade de vida, e correlação não significativa ($p > 0,05$) com relação à escala de depressão e qualidade de vida'.

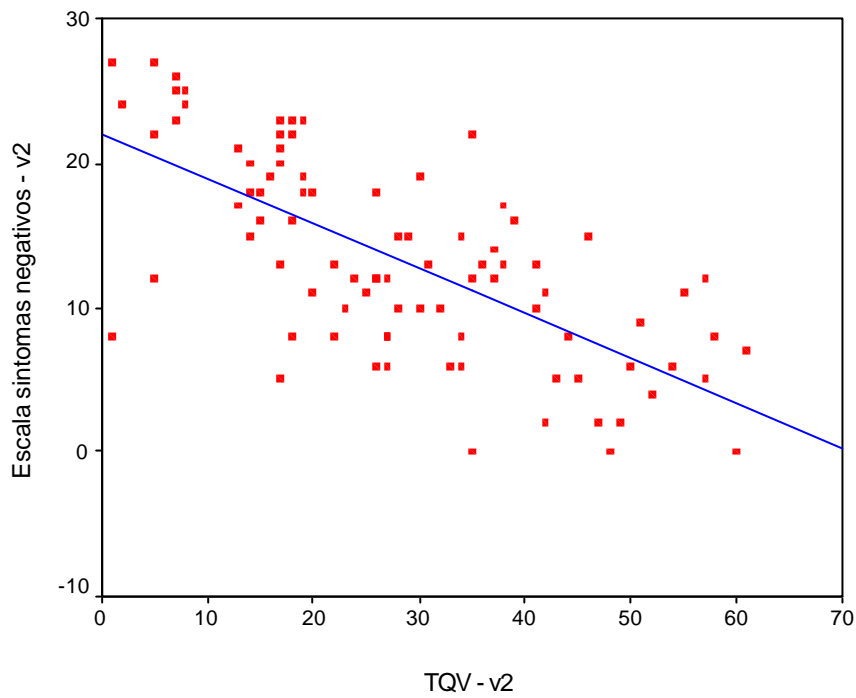


Figura 5: Gráfico de dispersão entre QV' e Escala de sintomas negativos no tempo v2.

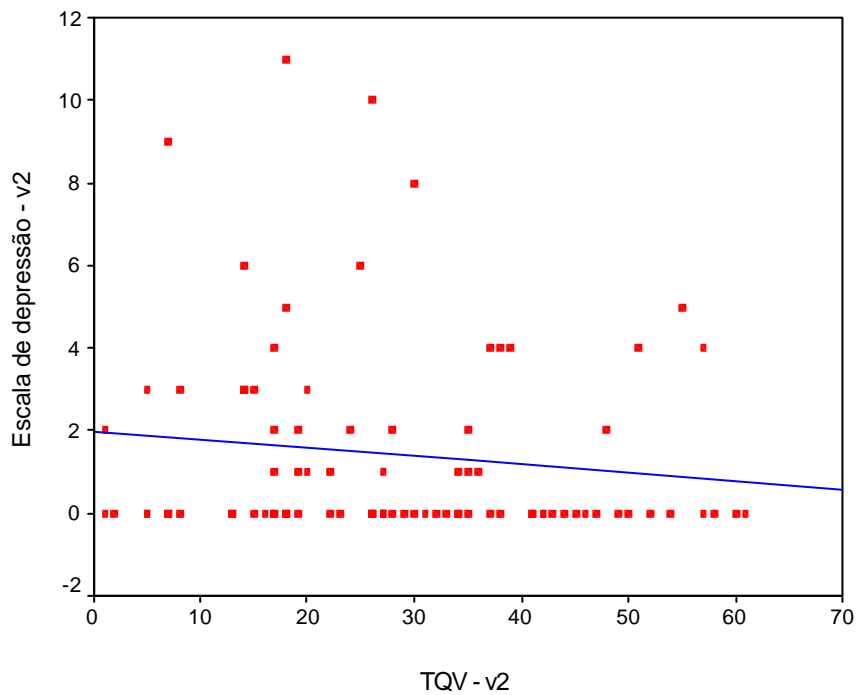


Figura 6: Gráfico de dispersão entre QV' e Escala de depressão no tempo v2.

Pelos resultados das análises acima, podemos afirmar que, na amostra estudada, a correlação negativa entre qualidade de vida e sintomas negativos (medidos pela SDS), se manteve durante todo o período de observação.

Tabela 9. Correlação entre a variável QV' e as variáveis 'sintomas negativos' e 'total da escala de depressão' no momento V3.

	<i>TQV' - V3</i>	<i>total SDS V3</i>	<i>total escala de depressão em esquizofrenia V3</i>
TQV' - V3	Pearson Correlation	-0,327(*)	-0,236(*)
	p-valor	0,003	0,032
	N	82	83

(*) estatisticamente significante

Apenas no momento V3, observou-se correlação significativa entre QV' e *Escala de depressão* ($r = -0,236$), porém essa correlação é fraca.

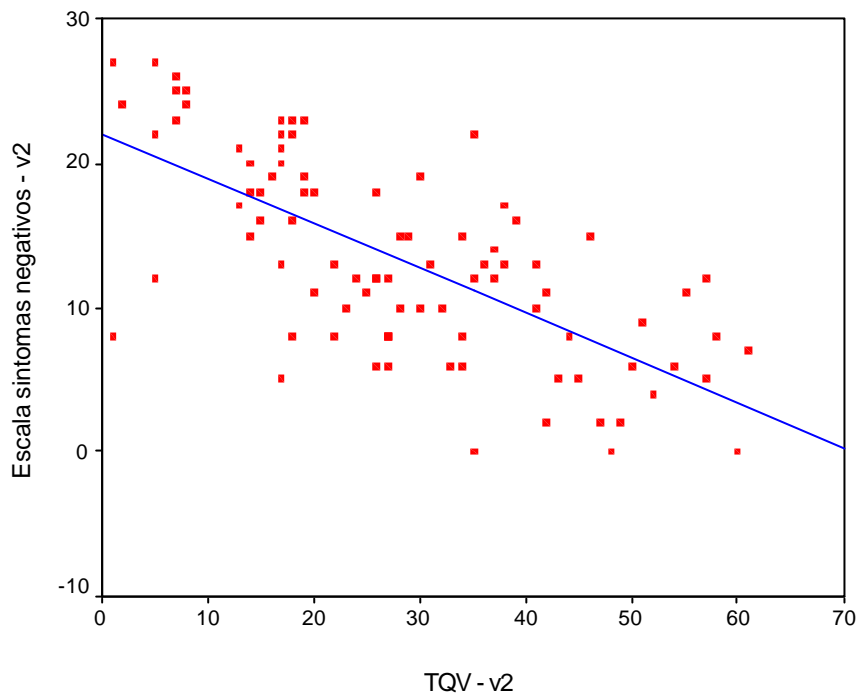


Fig. 7: Gráfico de dispersão entre QV' e Escala de sintomas negativos no tempo V3.

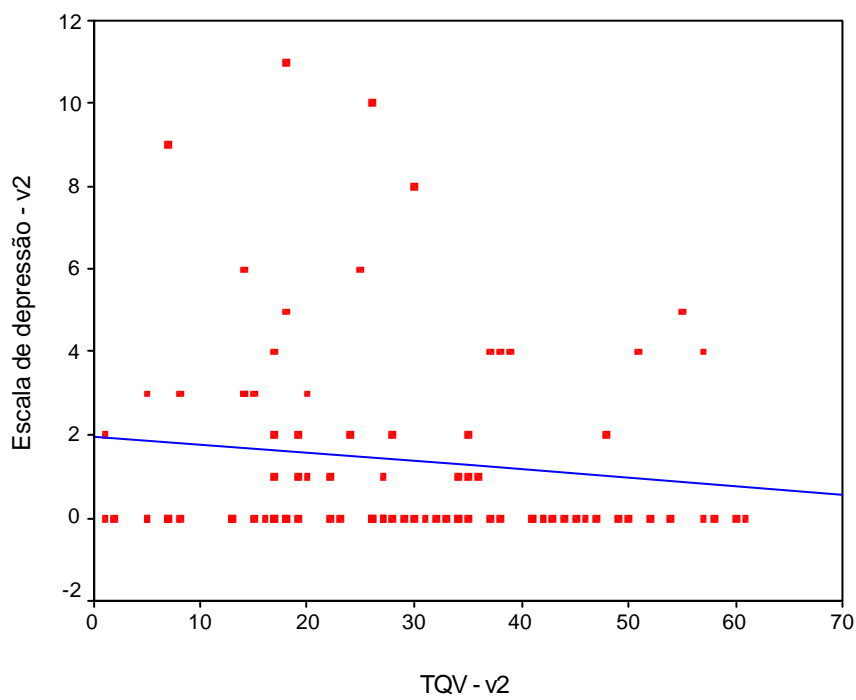


Figura 8: Gráfico de dispersão entre QV' e Escala de depressão no tempo V3.

O mesmo não ocorreu com relação à qualidade de vida e sintomas depressivos (medidos pela escala de Calgary), exceto na última visita, onde a correlação negativa foi observada, porém numa intensidade bastante fraca.

Tabela 10. Resultado da comparação de médias da QV entre os três subgrupos no momento v0.

	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Erro Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor ANOVA</i>
Refratário	42	27,88	15,96	2,46	5	62	
TQV' - v0 super refratário	31	22,29	13,07	2,35	1	55	0,029(*)
não refratário	27	33,19	16,48	3,17	9	62	
Total	100	27,58	15,68	1,57	1	62	

(*) estatisticamente significativa

Na tabela 11 podemos observar que os 3 grupos diferem entre si quanto à média da qualidade de vida, porém não podemos localizar entre quais subgrupos está a diferença. Para isso procedemos à análise de comparações múltipla de Bonferroni nos quatro momentos.

Tabela 11. Resultado das comparações múltiplas.

<i>Comparações – tempo v0</i>	<i>Diferenças</i>	<i>p-valor</i>
Refratário X Super refratário	5,59	0,376
Refratário X Não refratário	-5,30	0,487
Super refratário X Não refratário	-10,89	0,024(*)

(*) estatisticamente significativa

Através dos resultados acima, podemos afirmar que existe diferença significativa entre as médias da *Qualidade de vida em v0* com relação aos diferentes grupos ($p=0,029$).

Pelas comparações múltiplas verifica-se que os pacientes super-refratários têm, em média, escore de qualidade de vida menor que os pacientes não refratários.

Tabela 12. Resultado da comparação de médias da QV' em relação aos subgrupos no momento VI.

	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Erro Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor ANOVA</i>
Refratário	39	25,62	16,61	2,66	1	57	
TQV' - VI							
super refratário	28	22,96	12,16	2,30	3	51	0,030(*)
não refratário	27	33,67	16,56	3,19	7	62	
Total	94	27,14	15,84	1,63	1	62	

(*) estatisticamente significativa

Tabela 13. Resultado das comparações múltiplas.

<i>Comparações – tempo VI</i>	<i>Diferenças</i>	<i>p-valor</i>
Refratário X Super refratário	2,65	> 0,999
Refratário X Não refratário	-8,05	0,119
Super refratário X Não refratário	-10,70	0,035(*)

(*) estatisticamente significativa

Através dos resultados acima, podemos afirmar que existe diferença significativa entre as médias da *Qualidade de vida - VI* com relação aos diferentes grupos ($p = 0,030$). Pelas comparações múltiplas verifica-se que os pacientes super-refratários têm, em média, escore de qualidade de vida menor que os pacientes não refratários.

Tabela 14. Resultado da comparação de médias da QV' em relação aos três subgrupos no momento V2.

	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Erro Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor ANOVA</i>
Refratário	38	27,95	15,18	2,46	2	60	
super							
TQV - v2 refratário	29	23,83	13,63	2,53	1	50	0,045(*)
não refratário	22	34,50	16,07	3,43	1	61	
Total	89	28,22	15,29	1,62	1	61	

(*) estatisticamente significante

Tabela 15. Resultado das comparações múltiplas (QV' V2)

<i>Comparações – tempo v2</i>	<i>Diferenças</i>	<i>p-valor</i>
Refratário X Super refratário	4,12	0,798
Refratário X Não refratário	-6,55	0,314
Super refratário X Não refratário	-10,67	0,040(*)

(*) estatisticamente significante

Através dos resultados acima, podemos afirmar que existe diferença significativa entre as médias da *Qualidade de vida - V2* com relação aos diferentes grupos ($p=0,045$). Pelas comparações múltiplas, verifica-se que os pacientes super-refratários têm, em média, escore de qualidade de vida menor que os pacientes não refratários em V2.

Tabela 16. Resultado da comparação de médias da QV' em relação aos subgrupos no momento V3.

	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Erro Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor ANOVA</i>
Refratário	38	25,95	12,83	2,08	3	59	
super refratário	25	20,80	12,93	2,59	2	42	0,011(*)
não refratário	22	33,45	17,21	3,67	7	60	
Total	85	26,38	14,73	1,60	2	60	

(*) estatisticamente significante

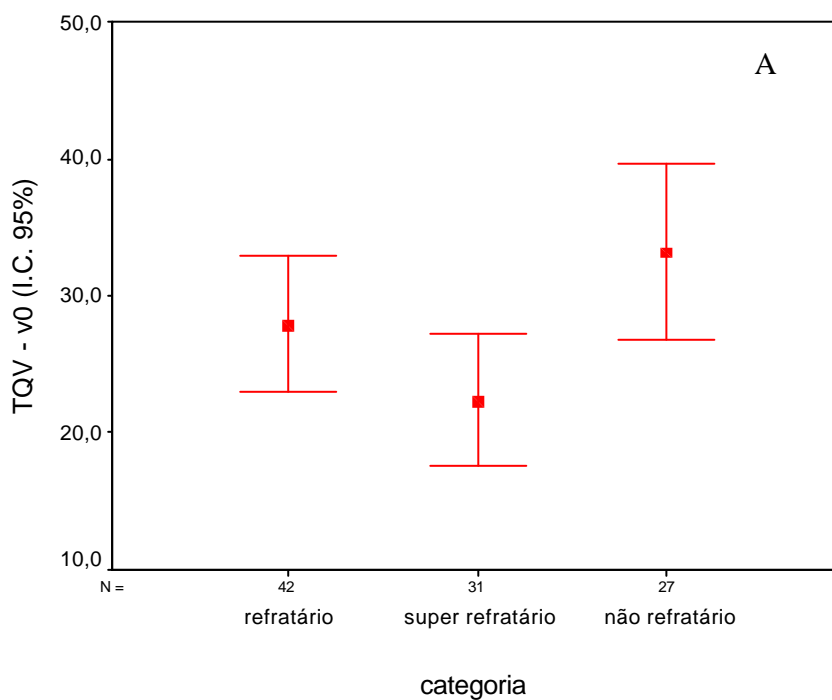
Tabela 17. Resultado das comparações múltiplas.

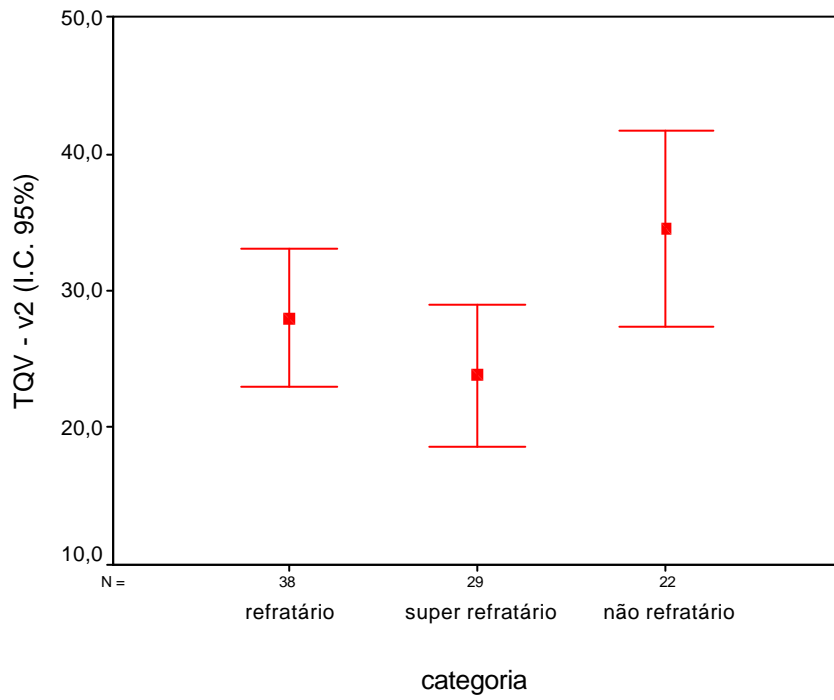
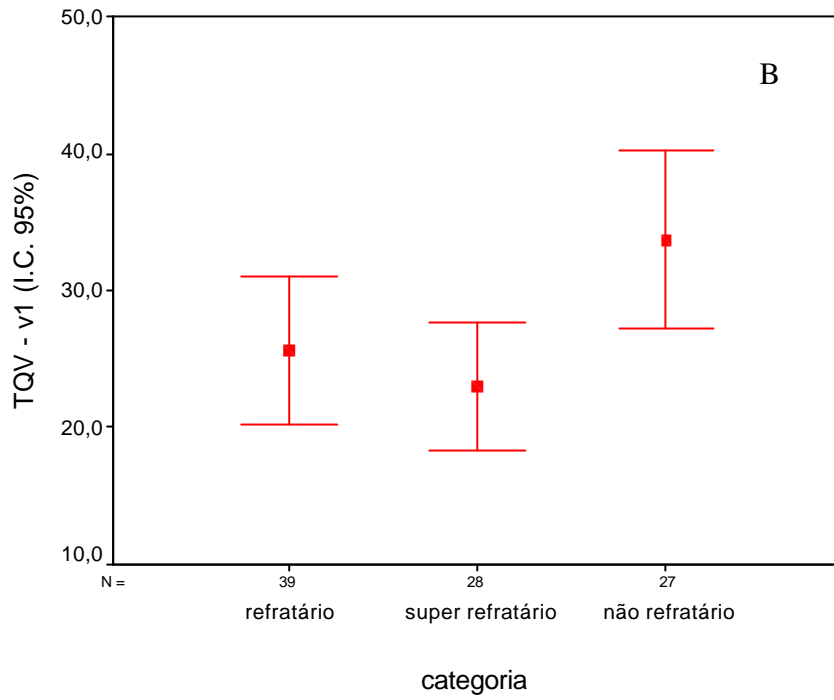
<i>Comparações</i>	<i>Diferenças</i>	<i>p-valor</i>
Refratário X Super refratário	5,15	0,481
Refratário X Não refratário	-7,51	0,151
Super refratário X Não refratário	-12,65	0,009(*)

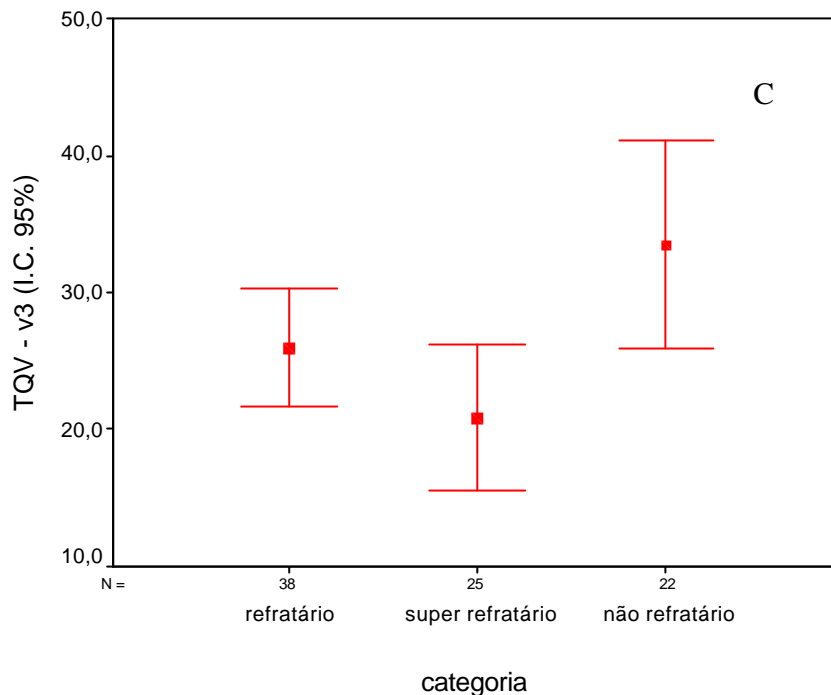
(*) estatisticamente significante

Através dos resultados acima, podemos afirmar que existe diferença significativa entre as médias da *Qualidade de vida - V3* com relação aos diferentes grupos ($p=0,011$). Pelas comparações múltiplas verifica-se que os pacientes super-refratários têm, em média, escore de qualidade de vida menor que os pacientes não refratários. A figura a seguir ilustra esses achados.

Figuras 9 A, B e C - comparação dos escores de qualidade de vida entre os grupos TR,SR e NR no baseline (V_0), em 8 semanas (V_1) e 24 semanas (V_3)







De uma forma geral, podemos afirmar que na amostra estudada, os pacientes super refratários (SR) apresentaram durante todo o estudo, uma média de qualidade de vida inferior aos pacientes não refratários (NR). A comparação entre super refratários e refratários (SR x TR) bem como entre não refratários e refratários (NR x TR) mostrou que não há diferença entre eles quanto à média de qualidade de vida'.

As tabelas a seguir referem-se à análise da qualidade de vida ao longo dos quatro momentos de observação. A amostra foi dividida, nesta etapa, entre deficitários e não deficitários.

Tabela 18. Resultado da comparação de médias da QV' em relação à presença ou não da síndrome deficitária no momento V0.

	<i>Classificação final</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>p-valor t-Student</i>
TQV' - V0	Deficitário	19	21,16	14,28	0,035(*)
	não deficitário	77	29,68	15,82	

(*) estatisticamente significante

Tabela 19. Resultado da comparação de médias da QV' em relação à presença ou não da síndrome deficitária no momento v1.

	<i>Classificação final</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>p-valor t-Student</i>
TQV' - v1	Deficitário	20	16,40	12,24	
	não deficitário	73	29,90	15,57	0,001(*)

(*) estatisticamente significante

Tabela 20. Resultado da comparação de médias da QV' em relação à presença ou não da síndrome deficitária no momento V2.

	<i>Classificação final</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>p-valor t-Student</i>
TQV' - V2	Deficitário	14	21,07	12,55	
	não deficitário	73	29,75	15,62	0,053

Tabela 21. Resultado da comparação de médias da QV' em relação à presença ou não da síndrome deficitária no momento v3.

	<i>Classificação final</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>p-valor t-Student</i>
TQV' - v3	Deficitário	14	21	13,86	
	não deficitário	62	28,85	14,51	0,069

Analisando os resultados das tabelas acima (18 a 21), concluímos que apenas nos momentos v0 e v1 a comparação da qualidade de vida em relação à presença ou não da síndrome deficitária foi significante ($p < 0,05$), indicando que os não deficitários apresentam uma qualidade de vida maior do que os deficitários. Não encontramos diferenças significativas nos momentos v3. No momento V2 o p-valor não é significante, porem seu valor (0,053) é muito próximo do parâmetro de significância que estabelecemos, que é de

0,05. De modo que podemos afirmar, com boa margem de acerto, que a qualidade de vida tende a ser inferior nos pacientes deficitários quando comparados aos não-deficitários.

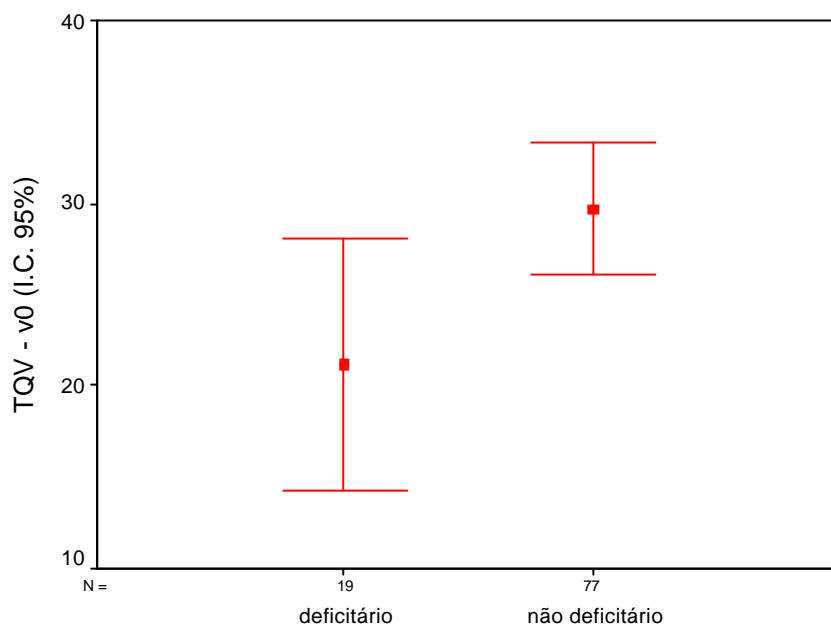


Figura 10. Classificação segundo o nível de déficit no *baseline*

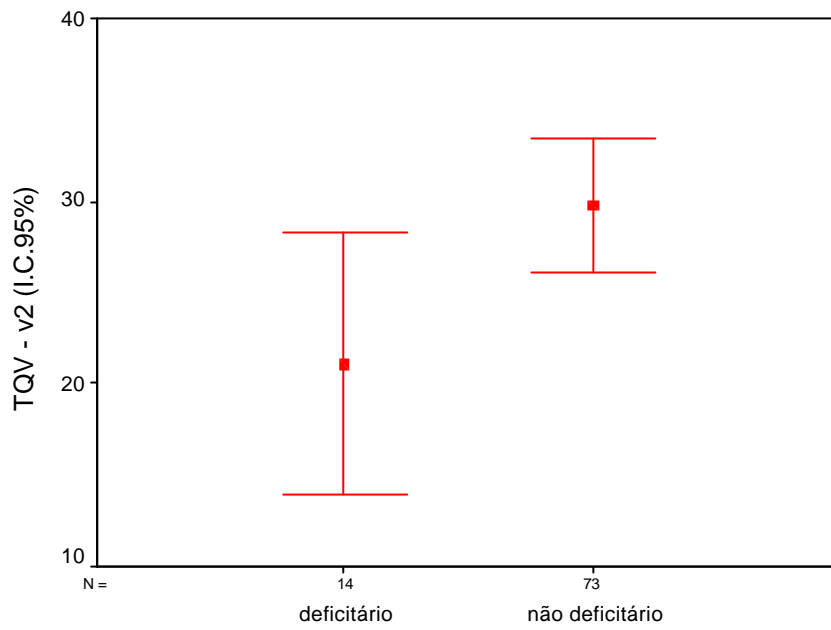


Figura 11. Classificação segundo o nível de déficit no momento V2 (16 semanas)

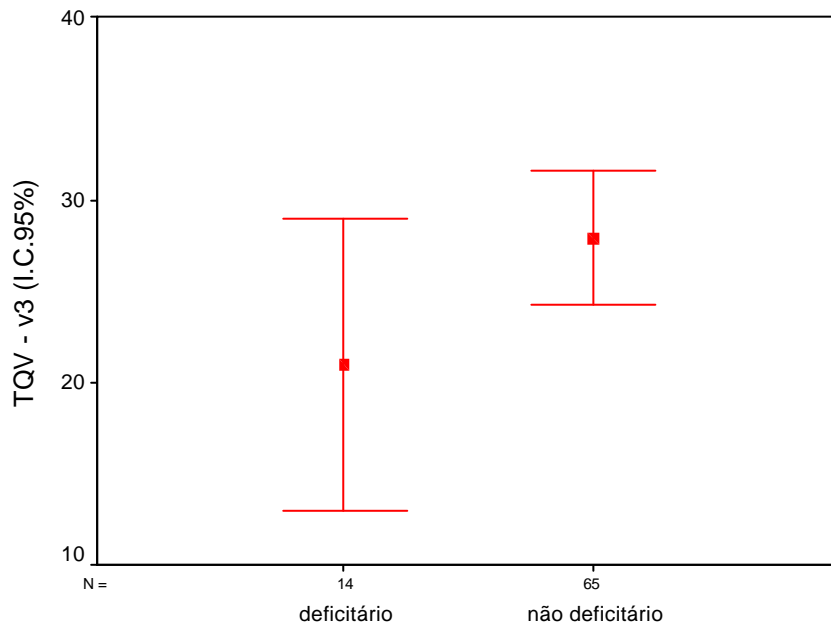


Figura 12. Classificação segundo o nível de déficit no momento V3 (24 semanas)

4.4. Análise da evolução da qualidade de vida no período de observação.

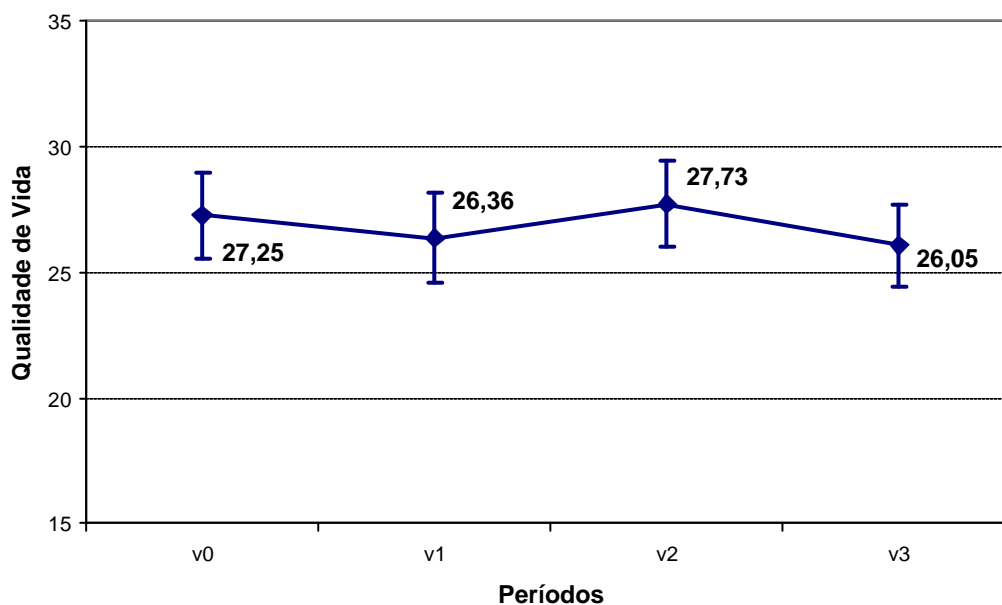
Os níveis descritivos (valores de p) da ANOVA indicam se as médias dos quatro momentos podem ser consideradas iguais ou não, ou seja, se de fato existe uma variação significativa ao longo do tempo. Essa análise está descrita na tabela 22 e ilustrada na figura 13.

Tabela 22. Resultado do escore de Qualidade de Vida nos 4 momentos.

Visita	Média	Erro padrão	Intervalo Confiança 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
Visita Inicial	27,25	1,71	23,84	30,66
1ª visita (8 semanas)	26,36	1,76	22,86	29,86
2ª visita (16 semanas)	27,73	1,71	24,32	31,13
3ª visita (24 semanas)	26,05	1,61	22,84	29,26

p-valor = 0,626 (ANOVA)

Figura 13: Análise da evolução da média da qualidade de vida durante o período de observação (*baseline* até 24 semanas)



Neste caso, podemos afirmar que não existe variação estatisticamente significativa do escore de qualidade de vida ao longo do tempo ($p > 0,05$).

4.5. Análise da evolução dos sintomas negativos no período de observação

Para analisarmos a evolução do escore de sintomas negativos ao longo dos quatro momentos, aplicamos novamente a metodologia de Análise de Variância (ANOVA) com medidas repetidas (NETER *et al.*, 1996). Os dados considerados nesta análise foram apresentados em médias, erro padrão e intervalos de confiança de 95%.

Para ilustrar os resultados foram construídos gráficos de perfis médios (SINGER e VINAGRERO, 1998) considerando os 4 momentos avaliados na análise: V0, V1, V2 e V3.

Foram considerados significativos os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05.

da ANOVA indicam se as médias dos 4 momentos podem ser consideradas iguais ou não, ou seja, se de fato existe ou não uma variação significativa ao longo do tempo.

Tabela 23. Resultado da Qualidade de Vida nos 4 momentos.

<i>Visita</i>	<i>Média</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Intervalo Confiança 95%</i>	
			<i>Limite Inferior</i>	<i>Limite Superior</i>
Visita Inicial	13,32	1,21	11,61	15,04
1 ^a visita (8 semanas)	13,68	0,78	12,13	15,22
2 ^a visita (16 semanas)	13,13	0,79	11,56	14,70
3 ^a visita (24 semanas)	10,96	0,78	9,41	12,51

p-valor = 0,065 (ANOVA)

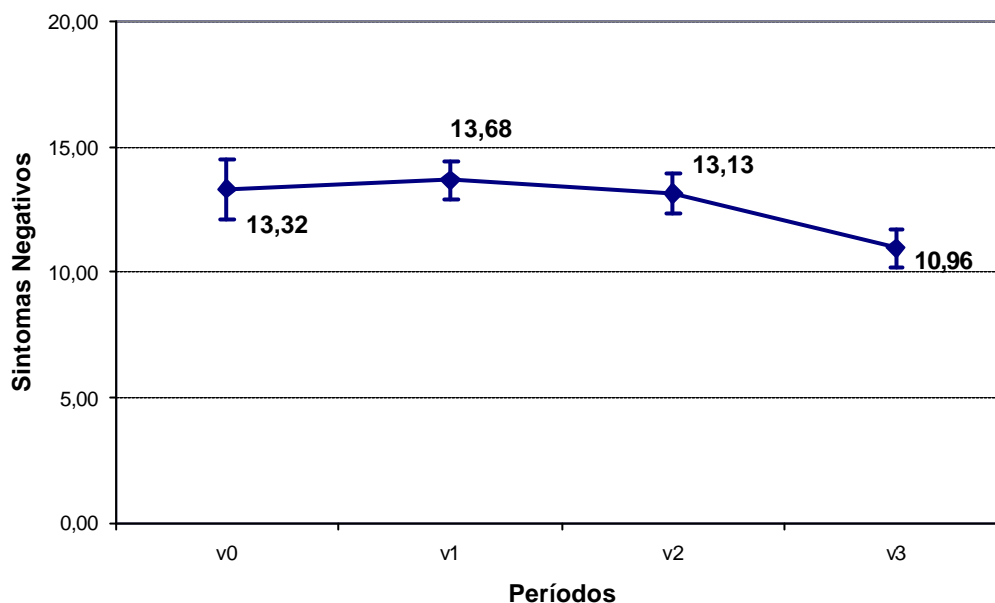


Figura 14. Evolução dos sintomas negativos. Nesse caso, podemos afirmar que não existe variação estatisticamente significativa do escore de sintomas negativos ao longo do tempo, considerando um nível de significância de 0,05, porém o p-valor da ANOVA ($p=0,065$) mostra uma tendência de diminuição dos sintomas negativos .

Neste caso, podemos afirmar que não existe variação estatisticamente significativa do escore de sintomas negativos ao longo do tempo, considerando um nível de significância de 0,05, porém o p-valor da ANOVA ($p=0,065$) mostra uma tendência de diminuição dos sintomas negativos .

Na amostra total de pacientes medicados com esquizofrenia ($n=102$) observamos de forma consistente que, ao longo dos 6 meses de acompanhamento, a qualidade de vida piorou sempre que os escores dos sintomas negativos aumentaram (ou pioraram). Nessa amostra o comportamento observado foi independente dos pacientes serem refratários, super-refratários ou não refratários e também de serem deficitários ou não deficitários.

Pacientes refratários e super-refratários têm qualidade de vida equivalentes, não refratários e refratários também. A diferença está entre os extremos: super-refratários têm pior qualidade de vida do que não refratários. Pacientes com esquizofrenia deficitária têm pior qualidade de vida do que os não deficitários.

4.6. Análise inferencial: outros elementos relacionados com qualidade de vida

Inicialmente ajustamos um modelo assumindo uma estrutura de correlação autoregressiva. Para efeito de comparação, consideramos também o modelo sob independência e o modelo com matriz de correlação de trabalho não estruturada.

Analisando os resultados observamos que o modelo auto-regressivo produz erros padrão um pouco menores que os modelos sob independência e não estruturado. Analisando a matriz de correlação, observamos que as correlações vão diminuindo com o tempo, ou seja, a estrutura de correlação autoregressiva é o mais adequado para esse caso.

Tabela 24. Resultado do Modelo.

<i>parâmetro</i>	<i>Estimativa do coeficiente (b)</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>I.C. 95% para b</i>		<i>Nível descritivo</i>
			<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>	
Intercepto (β_0)	42,9342	2,9020	37,2464	48,6219	<0,0001
SN (β_1)	-0,7360	0,1334	-0,9976	-0,4745	<0,0001
CF (β_2)	-6,1870	1,7941	-9,7034	-2,6706	0,0006
Categoria1(β_3)	-5,3660	2,8340	-10,9205	0,1885	0,0583
Categoria2(β_4)	-8,6596	2,9781	-14,4965	-2,8227	0,0036

A tabela acima mostra-nos que a variável com maior índice de correlação encontrada, quando comparamos o impacto da refratariedade, presença da síndrome

deficitária e dos sintomas negativos sobre a qualidade de vida foi a dos sintomas negativos. Vale lembrar que as outras variáveis também apresentaram correlação com qualidade de vida, porém numa intensidade bem menor. Outros elementos (variáveis isoladamente) como: tempo de doença, índice de gravidade medido pela CGI, os sintomas “preocupação” (PANSS domínio psicopatologia geral), “sentimento de culpa” ou “depressão” (medidos pela BPRS) também não se mostraram correlacionados com a qualidade de vida em nossa amostra e portanto não foram incluídos na análise de regressão.

Com base nos resultados do modelo final podemos dizer que:

- A cada aumento de uma unidade no escore dos sintomas negativos, temos uma redução da qualidade de vida da ordem de 0,74.
- Pacientes deficitários tem um escore de qualidade de vida inferior aos não deficitários ($\beta_2 = -6,19$).
- Para a variável Categoria de refratariedade, observou-se que não existe diferença quanto à qualidade de vida dos refratários (RT) em relação aos não refratários ($p > 0,05$), porém verifica-se que os pacientes super-refratários têm uma diminuição do escore de QV ($\beta_4 = -8,66$ com $p = 0,0036$).

Na verdade, tanto o método de “Coeficiente de Correlação de Pearson” quanto o de “Modelos Lineares Generalizados” foram usados para investigar uma mesma questão: qual é o impacto dos sintomas negativos sobre a qualidade de vida? Por vias diferentes eles se confirmaram com o acréscimo de que esta última técnica nos permitiu calcular o quanto o aumento de cada ponto dos sintomas negativos interfere sobre a qualidade de vida.

5. DISCUSSÃO

5.1. Características da amostra total

Segundo Maurício da Silva Lima, aproximadamente 80% dos estudos sobre esquizofrenia têm menos do que 12 semanas de observação (LIMA, 2004). Não há um consenso quanto ao tempo adequado para resposta a tratamento com clozapina em pacientes refratários. Alguns autores relatam resposta rápida, às vezes até uma semana de uso da clozapina (SCHULTE, 2003). Segundo SCHULTE, resposta a tratamento com clozapina é função do tempo e de concentração plasmática (não disponível em nosso estudo). A melhora dos indicadores de qualidade de vida é posterior à melhora dos índices clínicos. Considerando essas informações, decidimos incluir entre os critérios de seleção da amostra, o período de 6 meses de observação para que tivéssemos uma menor risco de considerar entre os SR e TR, pacientes que fossem respondedores a tratamento por um viés metodológico (CONLEY *et al.*, 1977).

A amostra total foi composta por um grupo de adultos com idade média de 36 anos, já com algumas internações e longo período de evolução. Essas características se aproximam de estudos e ensaios clínicos com pacientes com esquizofrenia, algumas vezes incluindo pacientes refratários (MILLER *et al.*, 1994; McMAHON *et al.*, 2002). Ou seja, a amostra estudada constitui uma amostra comum e que pode ser comparada com outras. A análise da CGI aponta para uma amostra de gravidade média, com poucos casos leves e numero significativo de pacientes bastante graves (aproximadamente 50% dos casos), com diversas perdas econômicas e sociais. Essas características provavelmente, são decorrentes da organização do serviço público de saúde do estado de São Paulo. O acesso a um hospital de nível terciário (Hospital das Clínicas) requer que o paciente já tenha sido atendido em níveis de menor complexidade, o que atrasa seu acesso a tratamento adequado,

e predisõem a um maior número de internações, principalmente dos casos de maior gravidade. Além disso, as limitações do tratamento farmacológico da refratariedade (CHAKOS, 2001; TAYLOR, 2000), bem como as deficiências em nosso meio de alternativas não farmacológicas de tratamento, limitam o alcance de melhores resultados.

Observamos também que a amostra apresenta um nível de renda predominantemente baixo, provavelmente prejudicado pela própria gravidade dos casos e a consequente necessidade de um cuidador disponível que não pode contribuir satisfatoriamente com a renda familiar (DAVIES, 1990).

A amostra composta apenas por pacientes ambulatoriais e relativamente estáveis, se aproxima de pacientes normalmente incluídos em estudos clínicos, porém não é representativa de uma população mais ampla de pacientes esquizofrênicos que abrangeria, por exemplo, pacientes hospitalizados agudos e crônicos.

Dividindo o grupo conforme o grau de refratariedade, observamos diferenças estatisticamente significantes apenas nas variáveis 'número de internações', 'renda familiar' e 'idade de início da doença'. Em todas elas, os índices se diferenciam entre a categoria SR e NR, com condições piores no grupo SR. De acordo com UMBRICHT *et al.* (2002), a literatura traz resultados inconsistentes e até contraditórios quanto à relação entre variáveis clínicas e resposta a tratamento. Isso é decorrente de algumas questões metodológicas, como:

- 1) fragilidade na definição da refratariedade (alguns estudos incluem pacientes intolerantes a tratamento entre os refratários);
- 2) os estudos não serem duplo cego (introduzindo vieses nos resultados);
- 3) curto período de observação, que pode levar ao diagnóstico de refratariedade de pacientes que apenas apresentam resposta mais tardia;

4) período de observação que não inclui um acompanhamento da manutenção ou não de resposta.

Reconsiderando esses aspectos metodológicos, UMBRICHT *et al.* elaboraram um estudo duplo cego de seguimento por 27 semanas, de pacientes refratários ambulatoriais, com o objetivo de identificar fatores clínicos preditivos de resposta à clozapina (UMBRIKHT *et al.*, 2002). Eles concluíram que as seguintes características indicam:

- *Menor probabilidade de resposta a clozapina:*
 - i) escores maiores no CGI,
 - ii) incidência maior de sintomas extrapiramidais
- *Maior probabilidade de resposta à clozapina (índices de menor gravidade):*
 - iii) menos sintomas negativos;
 - iv) menor incidência de sintomas extrapiramidais;
 - v) escores mais altos de escores do BPRS total.

Em nossa amostra, os grupos se diferenciaram quanto à resposta à clozapina apenas em três das características de história clínica: pacientes SR e TR apresentaram início da doença 2 anos, em média, antes dos NR. Esse achado está de acordo com parte dos estudos, mas há outros, conforme observado por Umbricht, que associam o início tardio à má resposta à clozapina (BUCHANAN *et al.*, 1998).

Os pacientes do grupo SR apresentam índices clínicos que indicam maior gravidade quanto à presença de sintomas negativos (PANSS-n), e pior condição clínica global (CGI maior). Mesmo quando a diferença entre os grupos não foi significativa, de uma maneira geral, podemos afirmar que há uma tendência que aproxima nossos resultados dos de Umbricht.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p= 0,05$) entre os 3 grupos quando a medida de psicopatologia usada foi a subescala negativa da PANSS, mas não quando o instrumento usado para sintomas negativos foi a SDS. Como esses instrumentos não medem fenômenos idênticos, as medidas não são redundantes e nem é esperado que alcancem os mesmos valores. Segundo FENTON e McGLASHAN, o instrumento adequado para medida de sintomas negativos depende do escopo do estudo. Estudos que tenham como objetivo elucidar aspectos de fisiopatologia (neurológicos e ou neuroquímicos, por exemplo) precisam focar em sintomas negativos mais duradouros (traço e não estado) que são mais bem identificados por instrumentos como a Entrevista para Síndrome Deficitária de Carpenter et al. cujo objetivo inicial é fazer o diagnóstico da Síndrome Deficitária, nesse caso sintomas negativos devem manter-se durante pelo menos 1 ano. Por outro lado, para acompanhar a evolução dos sintomas negativos ao longo do tempo, seria necessário um instrumento que incluísse um espectro mais amplo de comportamentos observáveis com uma ancoragem ampla para detectar pequenas mudanças (FENTON & McGLASHAN, 1992). Assim, se o que se deseja auferir é função de uma medida mais ampla de sintomas negativos (dimensões que cubram perdas da eficiência cognitiva, sociabilidade e anergia, por exemplo), o acesso deve ser feito através de um instrumento cuja medida dê maior cobertura, como a PANSS ou a SANS. Por outro lado, se uma medida mais estreita cujo foco principal é perda afetiva, por exemplo, o fator anergia / isolamento da BPRS-A é suficiente (WELHAM *et al.*, 1999).

A PANSS é uma extensão da BPRS, no entanto apesar de alguns dos sintomas negativos que aparecem na PANSS e na BPRS-A terem a mesma denominação (por exemplo, retraimento emocional), sua descrição foi ampliada. Além disso, alguns itens

foram adicionados à PANSS, ou seja, suas medidas não são idênticas e portanto, não devem ser consideradas intercambiáveis (WELLHAM *et al.*, 1999).

Por essa mesma razão, também não se pode dizer que a medida da PANSS negativa e da SDS, seja redundante, pois os instrumentos não visam os mesmos fenômenos já que os sintomas negativos de cada um deles, não são coincidentes (FENTON & McGLASHAN, 1992). Também não podemos afirmar que o escore dado pela SDS, se refira aos sintomas deficitários, mas apenas que os sintomas negativos selecionados em cada um dos instrumentos (PANSS e SDS) sejam diferentes. São primários (deficitários) apenas aqueles sintomas cuja etiologia é o próprio processo patológico da esquizofrenia, etapa do processo que não foi analisada estatisticamente neste estudo. A identificação dos sintomas deficitários é um processo constituído por 2 etapas: identificação e atribuição (primário ou secundário). Essa última depende de uma interpretação que se baseia estritamente em critérios pré-definidos e disponíveis no manual de instruções do instrumento.

5.2. Escala de qualidade de vida

A escolha da escala de HEINRICH *et al.* (1984) como instrumento de medida de qualidade de vida é uma questão que merece maior discussão porque ela foi concebida com o objetivo de fazer o diagnóstico da síndrome deficitária através da avaliação da qualidade de vida. Para atingir esse objetivo, os autores incluíram entre os 4 domínios de cobertura da entrevista, um domínio especificamente dirigido para os sintomas deficitários. Assim como nosso objetivo era determinar se os sintomas negativos tinham algum impacto sobre a qualidade de vida, não poderíamos medir sintomas negativos na PANSS ou na SDS e depois ver se eles se correlacionavam com um instrumento que os continha. Evidentemente

nossa hipótese se confirmaria (NORMAN *et al.*, 2000; MELTZER, 1989; MELTZER,1990)

Para conferir maior validade à nossa medida, fizemos o cálculo do índice alfa de Cronbach da escala completa e do alfa sem cada um dos itens que compõem o domínio das funções intrapsíquicas. Esse primeiro valor, corresponde ao coeficiente de correlação com uma suposta medida real (gold standard) do fenômeno estudado, neste caso, qualidade de vida. Quanto mais próximo de 1, mais próximo do gold standard (PEREIRA, 2001). A escala possui um alfa de Cronbach de 0,9554 o que indica uma boa consistência ou confiabilidade, ou seja, a escala mede realmente aquilo a que se propõem. Retirado o domínio das funções intrapsíquicas o alfa (0,9408) manteve-se bastante alto e próximo de 1, o que também indica uma boa consistência apesar da retirada de todo o domínio.

Fizemos uma consulta ao segundo autor da entrevista, dr William Carpenter Junior, sobre o procedimento estatístico que usamos para evitar o viés causado pela permanência dos sintomas deficitários na escala de qualidade de vida ao qual ele não fez nenhuma crítica, considerando os resultados bastante interessantes (CARPENTER, 2004).

No estudo longitudinal, desenvolvido por CRAMER *et al.*, com pacientes esquizofrênicos tratados com olanzapina ou haloperidol foram usados três instrumentos para medir qualidade de vida. Quando comparadas, a escala de Heinrich *et al* mostrou melhores índices de sensibilidade a mudança ao longo do tempo, melhor sensibilidade aos efeitos do tratamento e maior correlação com psicopatologia medida pela PANSS.

A escala de Heinrichs tem sido a escala mais usada em ensaios clínicos com pacientes com esquizofrenia e também como medida de desfecho em pacientes refratários, o que facilita comparações entre estudos (MELTZER, 1989).

Uma das críticas que se faz à escala de Heinrichs é de que ela não tem um item que expresse a percepção do sujeito quanto ao seu bem estar. NORMAN *et al.* discutem qual a medida que melhor traduziria qualidade de vida e a comparam a um índice de bem estar geral através da escala de bem-estar geral (“General Well Being Scale”). Segundo esses autores, a definição de saúde da Organização Mundial de Saúde, aproxima-se da idéia de um sentimento de bem estar geral. Alguns autores consideram que para um instrumento medir qualidade de vida, é indispensável que haja um item que contemple essa questão (‘well being’). No entanto, como não são conceitos iguais, cremos que eles podem ser usados complementarmente. Os estudos indicam que o primeiro correlaciona-se com sintomas negativos, positivos e desempenho social, enquanto a sensação de bem estar (“well being”) se relaciona com os sintomas positivos, particularmente com a ‘distorção da realidade’, o que parece coerente e quase intuitivo (NORMAN *et al.*, 2000).

As figuras 1, 3, 5 e 7 mostram, graficamente, como os sintomas negativos se comportaram em cada um dos 102 pacientes (amostra total) em relação à qualidade de vida. Podemos observar claramente, e também pela reta traçada sobre os pontos (retas interpolares), que sempre que houve um aumento dos sintomas negativos (piora), houve também uma queda dos índices de qualidade de vida. Ou seja, há uma correlação linear e negativa entre essas duas variáveis, quando um índice piora o outro também piora.

Fizemos o mesmo procedimento para qualidade de vida e sintomas depressivos (figuras 2, 4, 6 e 8), e não observamos o mesmo fenômeno. Awad em seu artigo de 1997, propõem um modelo de qualidade de vida para uso principalmente em estudos cujo foco sejam medidas de desfecho. Neste caso, ele sugere que se opte por um conceito de qualidade de vida mais restritivo e objetivo, em oposição a conceitos baseados em satisfação subjetiva. De acordo com esse modelo, qualidade de vida é a percepção subjetiva

de desfecho da interação de três determinantes principais: severidade dos sintomas psicóticos, efeitos colaterais incluindo a resposta subjetiva ao antipsicótico, e níveis de desempenho social. Por esse motivo, optamos por verificar se haveria alguma correlação entre depressão e qualidade de vida, considerando também que na prática médica diária, não é infreqüente observarmos sintomas depressivos em pacientes com esquizofrenia. No entanto, na amostra estudada, o comportamento das duas variáveis é independente. Talvez, isso talvez se deva ao tamanho da amostra e ao fato desta ser uma amostra em tratamento, portanto com menores índices de depressão.

Houve diferença na qualidade de vida dos pacientes quando os dividimos pelo grau de refratariedade a tratamento e que em todos os momentos, os pacientes super-refratários apresentaram os piores níveis, como era de se esperar.

Fizemos o mesmo tipo de análise e observamos que pacientes deficitários, que por definição, apresentam predomínio de sintomas negativos primários (deficitários), também apresentam pior qualidade de vida quando comparados aos não deficitários.

Resumindo, nesta amostra, pacientes com pior condição clínica (SR) e com mais sintomas negativos primários (DF) apresentam pior qualidade de vida. Ou seja, há uma correlação entre sintomatologia e qualidade de vida. Essa conclusão está de acordo com os achados de diversos outros autores e com o modelo de qualidade de vida proposto por Awad (NORMAN *et al.*, 2000; AWAD *et al.*, 2001).

Não observamos variação na qualidade de vida e nos sintomas negativos ao longo do estudo. Este comportamento permite-nos dizer que existe uma relação entre eles, mas não que essa relação seja causal. Também podemos afirmar que não houve melhora e nem

piora dos sintomas negativos ao longo desse período de tratamento, pois eles praticamente não variaram. De acordo com o Grupo de Trabalho em Sintomas Negativos (*Working Group on Negative Symptoms*, 1994), em ensaios clínico com pacientes estáveis e predomínio de sintomas negativos, uma redução de 20% no escore da PANSS-n é clinicamente significativa. Apesar deste não ser um estudo de eficácia de tratamento, os valores atingidos ao longo dos 6 meses de observação, não alcançaram esse índice.

Foi justamente o desenvolvimento dos antipsicóticos de segunda geração e sua superioridade em relação aos neurolépticos convencionais no tratamento dos sintomas negativos que resultou nesse enorme interesse e grande numero de estudos clínicos realizados na ultima década. Até a década de 80, não havia perspectiva e nem expectativas de tratamento dos sintomas negativos. Eles eram vistos como sintomas residuais inerentes à própria patologia (CROW, 1980). Apesar do Grupo de Trabalho em Sintomas Negativos considerar os sintomas negativos primários o grande foco de interesse terapêutico do próximo século, até agora os resultados têm sido sempre sujeitos a questionamento. Algumas dessas questões incluem:

1. Definição e método de acesso preciso dos sintomas negativos (inclusive com instrumentos com confiabilidade e validade bem estabelecidos);
2. Diferenciação entre sintomas negativos primários e secundários;
3. Seleção de um medicamento adequado para comparação e em doses adequadas;
4. Avaliação dos sintomas em um estágio específico da doença (período de cronicidade, pré-psicótico, agudo, pós-psicótico), etc.

Dados da literatura demonstram a superioridade dos atípicos, principalmente se forem considerados que eles são mais bem tolerados que os neurolépticos típicos, induzem menos efeitos extrapiramidais e menos acinesia e alguns tem um perfil favorável ao tratamento de sintomas depressivos.

O Grupo de Trabalho em Estudos Clínicos em Sintomas Negativos (*Working Group on Clinical Trials on Negative Symptoms*), composto por pesquisadores acadêmicos e da indústria farmacêutica, estabeleceu guias metodológicos para a avaliação do efeito das drogas sobre os sintomas negativos. Eles propuseram o uso da técnica de path analysis para investigar a interação entre sintomas positivos, efeitos extrapiramidais, depressão e sintomas negativos. A *path analysis* é uma metodologia estatística (um tipo de análise multivariada) que tem sido usada nas ciências sociais há mais de 30 anos para investigar relações causais através da testagem de um modelo de covariância usando análise fatorial confirmatória. O uso dessa técnica (path analysis) permitiu o controle de efeitos indiretos sobre sintomas negativos secundários, evidenciando a superioridade da risperidona sobre o haloperidol no tratamento dos sintomas negativos. Essa metodologia foi aplicada posteriormente aos outros neurolépticos atípicos com resultados similares (MÖLLER, 2003). No entanto, faz parte do modelo o estabelecimento pelo investigador de algumas variáveis que se agrupam em fatores, de determinadas relações entre os fatores e de uma estimativa de coeficientes estruturais e parâmetros. À partir dessas suposições, faz-se uma equação com esses fatores, da qual subtrai-se cada uma dessas variáveis, resultando num resultado residual que não pode ser explicado por nenhuma das variáveis incluídas no modelo e que é atribuído à melhora dos sintomas negativos. Na verdade esse resíduo representa uma variável inexplicável pelos outros fatores e que se atribui à melhora dos

sintomas negativos. A maior crítica que se faz ao modelo é essa interpretação do resultado. Essa variância poderia ser secundária a outros elementos como erros metodológicos, problemas de medição.

Em nossa amostra, acompanhada durante os 6 meses, o que observamos foi que os sintomas negativos funcionam como um fator independente de outros sintomas, formando um pano de fundo sobre o qual outros tipos de fenômenos se desenvolvem. A análise linear multifatorial nos deu a possibilidade de estudar o impacto concomitante de uma série de variáveis que interferem sobre a qualidade de vida, esclarecendo ainda o peso relativo de cada um desses fatores.

Resultados mais claros podem ser obtidos com estudos com desenho mais sofisticados, como está sugerido pelo grupo de trabalho sobre avaliação de ensaios clínicos. Essas sugestões foram quase completamente incorporadas no manual do *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP). Entretanto, poucos estudos as seguiram. Num deles, sobre a amisulpirida, os resultados demonstraram sua superioridade sobre o haloperidol no tratamento dos sintomas negativos, numa amostra caracterizada pela predominância dos sintomas negativos e escores baixos de sintomas positivos (MÖLLER,2003). A eficácia dos antipsicóticos atípicos em oposição aos típicos, no tratamento dos sintomas negativos, está amplamente discutida na revisão sistemática de Hans- Jürgen Möller publicada em 2003 (MÖLLER, 2003).

A questão de maior relevância parece não ser mais se os antipsicóticos melhoram sintomas negativos primários ou secundários e sim, se eles melhoram sintomas negativos primários e secundários. Do ponto de vista do clínico que deseja aliviar o paciente dos sintomas negativos, diferenciar se a melhora é do sintoma primário ou do secundário,

parece ser uma questão de menor importância frente à recuperação do comportamento normal e padrão de qualidade de vida do paciente. Pacientes, familiares e cuidadores, com certeza preferem o alívio dos sintomas negativos, independentemente da melhora ser proveniente de sintomas primários ou secundários, ou se ela ocorre em 2 ou 6 meses, ao debate acadêmico sobre causalidade (MELTZER, 1995).

6. Conclusões

1. Existe uma correlação linear forte entre a qualidade de vida e os sintomas negativos. Ou seja, sempre que houve uma piora (aumento do escore) dos sintomas negativos, ela se acompanhou de uma piora da qualidade de vida. Isso se manteve tanto quando usamos como medida dos sintomas negativos a PANSS, quanto quando usamos a entrevista SDS. Isso ocorreu independentemente da classificação dos pacientes em TR, SR, NR, DF ou ND.
2. Durante os 6 meses de acompanhamento da amostra, não observamos correlação entre depressão e qualidade de vida, conforme já havíamos previsto pela análise multifatorial. Ou seja, a piora da depressão não se acompanhou de piora na qualidade de vida em nossa amostra. Outros elementos (variáveis isoladamente) como: tempo de doença, índice de gravidade medido pela CGI, os sintomas “preocupação” (PANSS, domínio de psicopatologia geral), “sentimento de culpa” ou “depressão” (medidos pela BPRS) também não se mostraram correlacionados com a qualidade de vida em nossa amostra.
3. Quando comparamos a qualidade de vida dos subgrupos entre si, observamos que ao longo dos 6 meses, SR e NR apresentaram-se sempre diferentes, sendo que os SR com pior qualidade de vida (valores inferiores) do que os NR. Ou seja: não há diferença entre a qualidade de vida dos TR em relação aos SR, nem entre NR em relação aos TR.
4. Quando comparamos a qualidade de vida dos deficitários em relação aos não deficitários, o mesmo fenômeno foi observado, ou seja os pacientes deficitários

apresentaram pior qualidade de vida do que os não deficitários, durante todo o período de observação.

7. Referências Bibliográficas

ADDINGTON, D.; ADDINGTON, J.; MATICKA-TYNDALE, E. Assessing depression in schizophrenia: the calgary depression scale. **Brit J Psychiatry**; v. 163 (SUPPL. 22), p. 39-44, 1993.

ADDINGTON, D.; ADDINGTON, J.; SCHISSEL, B. A Depression rating scale for schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 3, p. 247-251, 1990.

ADDINGTON, J.; ADDINGTON, D.; MATICKA TYNDALE, E. Specificity of Calgary Depression Scale for schizophrenics. **Schizophrenia Bull**; v. 11, p. 239-44, 1993.

ALLAN, E.; SISON, C.; ALPERT, M.; CONNOLY, B.; CRICHTON, J. The relationship between negative symptoms of schizophrenia and extrapyramidal side effects with haloperidol and olanzapine. **Psychopharmacology Bull**, v. 34, n. 1, p 71-74, 1998.

ALVES, T.M. Estudo da confiabilidade da tradução e adaptação para o português da escala breve de avaliação psiquiátrica, versão ancorada (BPRS -A) [Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION .Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION . Practice Guideline for the treatment of the Patient with schizophrenia. **American J Psychiatry**, V. 154(4 suppl), p. 1-63, 1995.

ANDREASEN, N.; B-CHON, H. Positive symptoms, negative symptoms, and beyond. **Current Issues In The Psychopharmacology of Schizophrenia**, p. 407-416, 2001.

ANDREASEN, N.; OLSEN, O. Negative versus positive schizophrenia. **Archives Of General Psychiatry**, v. 39, p. 789-794, 1982.

ANDREASEN, N. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. **Arch Gen Psychiatry**, v. 39, p. 784-788, 1982.

ANDREASEN, N. Negative vs positive schizophrenia : definition and validation. **Archives Of General Psychiatry**, v. 39, p. 789-794, 1982.

ANDREASEN, N. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. **LANCET**, v. 346, p. 477-481, 1995.

ANDREASEN, N.C. Positive vs negative schizophrenia: a critical evaluation. **Schizophrenia Bull**, v. 11, n. 3, p. 381-389, 1985.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd Edition Revised ed; 1987.

ARBUCKLE, J.; WALTHK, W.. Amos 4.0 user's guide. In. **Chicago: SPSS/Small Waters Co.**; 1999.

AVRICHIR, B.S.; ELKIS, H. Prevalence and underrecognition of dysthymia among psychiatric outpatients in São Paulo, Brazil. **Journal Of Affective Disorders**, v. ??, p. ??, 2002.

AVRICHIR, B.S. Prevalência e sub reconhecimento da distimia em um serviço de saúde mental. SÃO PAULO: Tese de Mestrado, USP; 1999.

AWAD, A.G.; VORUGANTI, L.N.P.; HESLEGRAVE, R.J. A Conceptual model of quality life in schizophrenia: description and preliminary clinical validation. **Qual life research**, v. 6, p. 21-26, 1997.

AWAD, G.; VORUGANTI, N.P.L. Quality of life and new antipsychotics in schizophrenia are patients better off? **International J of Social Psychiatry**, v. 45, n. 4, p. 268-275, 1999.

AWAD, G. Quality of life of schizophrenic patients on medication and implications for new clinical trials. **Hosp Comm Psychiatry**, v. 43, n. 3, p. 262-265, 1992.

BARNES, T.; MCEVEDY, C.; NELSON, H. Management of Treatment Resistant Schizophrenia Unresponsive to Clozapine. **British journal of Psychiatry**, v. 169, p.31-40, 1996.

BARTKO, J.J.; CARPENTER, W. J. On the methods and theory of reliability. **Journal Of Nerv Disorder**, v.163, p. 193-203, 1994.

BERRIOS, G.E. Positive and negative symptoms and Jackson. **Archives of General Psychiatry**, v. 42, p. 95-97, 1985.

BOBES, J. Current status of quality of life assessment in schizophrenic patients. **Eur psychiatry Clin neurosci**, v. 251, n. 2, p. 11/38-11/42, 2001.

BREIER, A.B.R.; KIRKPATRICK, B. *et al.* Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 151, p. 20-26, 1994.

BREIER, A.; SCHREIBER, J.; PICKAR, D. National institute of mental health longitudinal study of chronic schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 48, p. 239-246, 1991.

BREIER, A.F.; MALHORTA, A.K.; SU T.P.; PICKAR, D. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. **American J Psychiatry**, v.156, n. 2, p. 294-298, 1999.

BRENNER, H.; DENKER, S.J.; GOLDSTEIN, M.J.; HUBBART, J.W.; KEEGAN, D.L.; LIBERMAN, R.P. defining treatment resistant schizophrenia. **Schizophrenia Bull**, v. 16, n. 4, p. 551-561, 1990.

BRESSAN, R.A.; CHAVES, A.C.; SHIRAKAWA, I.; MARI, J.D.J. Versão brasileira da escala Calgary de depressão para esquizofrenia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 25, n. 6, p. 344-351, 1998.

BROEN WE Jr, STORMS LH. Lawful disorganization: the process underlying a schizophrenic syndrome. **Psychol Rev**; v.73, p. 265-79, 1966.

BROWNE, S.J.G.; GERVIN, M.; ROE, M.; LARKIN, C.; O'CALLAGHAN, E. Quality of life in schizophrenia: insight and subjective response to neuroleptics. **J Mental and Nervous Disease**, v. 186, n. 2, p. 74-78, 1998.

BROWNE, S.R.L.A; GERVIN, M.; MORRIS, M.; KINSELLA, A.; LARKIN, C.; O'CALLAGHAN. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 94, p. 118-124, 1996.

BUCHANAN, R.; ALLAN, B.B. K. Positive and negative symptoms response to clozapine in schizophrenic patients with and without deficit syndrome. **Am J Psychiatry**, v. 155, p. 751-760, 1998.

BUCHANAN, R.; CARPENTER, W. Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. **Nerv Ment Disorders**, v. 182 p. ?? 1994.

BUCKLEY, P.; BUCHANAN, R. Catching-up with schizophrenia. **Arch gen Psychiatry**, v. 53, p. 456-462, 1996.

BUCKLEY, P.; MILLER, A.; OLSEN, J.; GARVER, D.; MILLER, D.D.; CSERNANSKY, J. When Augmentation Persist: Clozapine Augmentation Strategies. **Schizophr Bull**, v. 27, n. 4, p. 615-628, 2001.

CARPENTER, W.; BUCHANAN, R. (ed.). **Domains of psychopathology relevant to the study of etiology and treatment of schizophrenia**. New York: Oxford University Press; 1989.

CARPENTER, W.; BUCHANAN, R.; KIRPATRICK, B. The concept of negative symptoms in schizophrenia. In: GREDEN, J.F.; TANDON, R. (ed.) **Negative schizophrenia symptoms: pathophysiology and clinical implications**. Washington, DC: American Psychiatric Press; p. 3-20, 1991.

CARPENTER, W.; CONLEY, R.; BUCHANAN, R.; BREIER, A.; TAMMINGA, C. Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 152, p. 827-832, 1995.

CARPENTER, W.; HEINRICH, D.W.; WAGMAN, A. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. **American Journal Psychiatry**, v. 145, n. 5, p. 578-583, 1988.

CARPENTER, W. The negative symptom challenge. **Archives of general psychiatry**, v. 49, p. 236-237, 1992.

CARPENTER, W. Treatment of negative symptoms. **Schizophrenia Bulletin**, v.11, p. 440-452, 1985.

CARPENTER, W.T.; STRAUSS, J.S.; BARTKO, J.J. The diagnosis and understanding of schizophrenia: III. Speculations on the process that underlie schizophrenic symptoms and signs. **Schizophrenia Bull**, v. 11, p. 61-76, 1973.

CARPINIELLO, B.; LAI, G.; PARIANTE, C.M.; RUDAS, N. Symptoms, standards of living and subject quality of life: a comparative study of schizophrenic and depressed out-patients. **Acta psychiatrica Scandin**, v.96, n. 4, p. 235-241, 1997.

CHAKOS, M.; LIBERMAN, J.; HOFFMAN, E.; BRADFORD, D.; SHEITMAN, B. Effectiveness of second generation antipsychotics in patients with treatment resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. **Am J Psychiatry**, v.158, n. 4, p. 518-526, 2001.

CHAVES, A.C.; SHIRAKAWA, I. Escala das síndromes negativa e positiva- e seu uso no brasil. In: GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L.H.S.; ZUARDI, A.W. editors. **Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia**. São Paulo: Lemos Editorial; 2000.

CHAVES, A.C.; SHIRAKAWA, I. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. In: **Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia**. São Paulo: Lemos editorial, p. 219-225, 1999

CONLEY, R. ; CW, C.T. Time to Clozapine Response in a Standardized Trial. **Am J Psychiatry**, v. 154, n. 9, p. 1243-1247, 1997.

CONLEY, R.; BUCHANAN, R. Evaluation of treatment resistant schizophrenia. **Schizophrenia Bull**, v. 23, p. 664-674, 1997.

CRAIG, J.; RICHARDSON, M.A.; PASS, R.; BREGAN, Z Measurement of mood and affect in schizophrenia inpatients. **Am J Psychiatry**, v. 142, p. 1272-1277, 1985.

CRAMER, J.; ROSENHECK, XU W; CHARNEY, D. Detecting improvement in quality of life and symptomatology in schizophrenia. **Schizophrenia Bull** v. 27, n. 20, p. 227-234, 2001.

CROW, T. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? **Br Med J**, v. 280, p. 66-68, 1980.

CSERNANSKY, J.; KAPLAN, J.; HOLLISTER, L. Problems in classification of schizophrenic as neuroleptic responders and nonresponders. **N Mental Disease**, v.173, n. 6, p. 325-331, 1985.

CUESTA, M.J.; PERALTA, V. Psychopathological dimensions in schizophrenia. **Schizophr Bull**. v. 21, n. 3, p. 474-482, 1995.

CUTTING, J.; SHEPPERD, M. The clinical roots of the schizophrenia concept. In: **Dementiae Praecox**. 5 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1987.

DANION JM, REIN W, FLEUROT A, GROUP AS. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpiride. **Am J Psychiatry**, v.151, n. 6, p. 825-835, 1999.

DAVIES LM. The economic burden of schizophrenia. **Psychiatric Bull**; v. 14, p. 522-525, 1990.

DORIA, U. **Introdução à Bioestatística**. Quinta edição ed. São Paulo: Negócio editora; 1999.

EDWARDS, J.; MCGORRY, P.; WADELL, F.; HARRIGAN, S. Enduring negative symptoms in first-episode psychosis: comparison of six methods using follow-up data. **Schizophrenia Research**, v. 40, p. 147-158, 1999.

ELKIS, H.; ALVES, T.M.; EIZENMAN, I.B.; NETO, J.H.; OLIVEIRA, J.R.D.C.; MELO, M.F.D. Bprs ancorada(bprs-a): diretrizes de uso, estrutura fatorial e confiabilidade da versão em português. In: Gorenstein, C.; Andrade, L.H.S.; Zuardi, A.W. editors. **Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia**. São Paulo: Lemos Editorial, p. 199-202,1999.

ELKIS, H.; NETO, J.H.; ALVES, T.M.; EIZENMAN, I.B.; CAMPOS, J.R.; MELO, M.F.D. Análise fatorial da versão em português do BPRS ancorado (BPRS-A) em pacientes com esquizofrenia refratária. v. 25, n. 6, p. 334-336,1998.

ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, p. 24-27. 2000.

ELKIS, H. Antipsychotic treatment resistant schizophrenia. In: **Algorithm Program IP**, editor, 2004.

ELKIS, H. Contribuição para o estudo da estrutura psicopatológica multifatorial da esquizofrenia. São Paulo: USP; 1996.

FENTON, W.; MCGLASHAN, T. Testing systems for assessment of negative symptoms in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 49, p. 179-184, 1992.

FLAUM, M.; ANDREASEN, N.; the reliability of distinguishing primary versus secondary negative symptoms. **Compr Psychiatry**, v. 36, n. 6, p. 421-427, 1995.

FRANCES, A.; WIDIGER, T.; PINCUS, H. The development of DSM-IV. **Arch Gen Psychiatry**, v.14, p. 373-375, 1989.

GALLETLY, C.; CLARK, R.; WEBER, D.L. Relationship between changes in symptoms ratings, neuropsychological test performance and quality of life in schizophrenia patients treated with clozapine. **Psychiatry Research**, v. 72, p. 161-166, 1996.

GILBERT, E.; LIBERMAN, R.; VENTURA, J.; KERN, R.; ROBERTSON, M.J.; GREEN, M.F. Concurrent validity of negative symptom assessment in treatment refractory schizophrenia: relationship between interview-based ratings and inpatient ward observation. **J Psychiatric Research**, v. 34, p. 443-447, 2001.

GOLDMAN, R.S.; TANDOM, R.; LIBERZON, I. Measurement of depression and negative symptoms in schizophrenia. **Psychopathology**, v. 25, p. 49-56, 1992.

GUEIIE, M.F.P.; HARROW, M. Negative symptoms in schizophrenia and depression : a follow up. **Schizophrenia Bull**, v.10, n. 3, p. 371-387, 1984.

GUY, W. Clinical global impression. In: Health NIoM, editor. **Assessment Manual for Psychopharmacology**. Rockville: ECDU, p. 218-221. 1976

HAFNER, H.K. M. Are there two types of schizophrenia? True onset and sequence of positive and negative symptoms prior to first admission. In: Springer, editor. **Negative versus positive schizophrenia**. New York, p. 134-160, 1992.

HAIR, J.; ANDERSON, R.; TATHAM, R.; BLACK, W. **Multivariate data analyses**. 5 ed. New Jersey: Prentice Hall; 1995.

HAMILTON, N. A rating scale for depression. **J Neurol, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 23, p. 56-62, 1960.

HEINRICHS, D W; HANLON, T.E.; CARPENTER, W.J. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. **Schizophrenia Bull**, v. 19, p. 388-398, 1984.

HEMSLEY, DR. What have cognitive deficits to do with schizophrenic symptoms? **Brit J Psychiatry**, v.130, p.167-173, 1977.

HERZ, M. intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. **Archives of General Psychiatry**, v. 48, p. 333-339, 1991.

HOGG, L. Treatment for the negative symptoms. In: SLADE GHAP, editor. **Cognitive Behavioral Interventions With Psychotic Disorders**. FIRST ed: ROUTLEDGE, p. 151-167, 1996.

HOSMER, D.S.L. **Applied Logistic Regression**. New York: John Wiley and Sons; 1989.

HUSTED, J.A.; BEISER, M.; IACONO, W. Negative symptoms in the course of first-episode affective psychosis. **Psychiatry Research**, v. 56, p. 145-154, 1995.

JOHNSTONE, E.C.; CUNNINGHAM, D.C.; GOLD, A.; CROW, T.J.; MACMILLAN, F. Institutionalization and defects of schizo. **British J Psychiatry**, v. 139, p. 195-203, 1981.

KANE, J.; HONIGFELD, G.; SINGER, J.; MELTZER, H. Clozapine for the treatment resistant schizophrenia. **Psychopharmacology Bull**, v. 24, n. 1, p. 62-67, 1988.

KANE, J.M. Factors which can make patients difficult to treat. **Br J Psychiatry**, v. 169, n. 31, p. 10-14, 1996.

KANE, J.M. Treatment resistant schizophrenia. **J Clin Psychiatry**, v. 57 (suppl 9), p. 35-40, 1996.

KAY, S.; FISZBEIN, A.; OPLER, L. The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. **Schizophrenia Bull**, v. 13, p. 261-276, 1987.

KAY, S.R.; OPLER, L. A.; LINDENMAYER, J.P. The positive and negative Syndrome scale (PANSS): Rationale and Standardization. **British J of Psychiatry**, v. 155, p. 59-65, 1989.

KELLY, J.; MURRAY, R.; OS, J.V. the outcome of psychiatric illness. In: LIBERMAN, J.; MURRAY, R. editors. **Comprehensive Care of Schizophrenia**. London: Martin Dunitz, p. 37-58, 2001.

KINON, B.J.; KANE, J.; PEROVICH, R.; ISMIM, A. K. **Influence of Neuroleptic Dose and Class in Treatment- Resistant Schizophrenia Relapse**. In: 32nd Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit; 1992; Key Biscane, Florida, 1992.

KINON, B.J.; KANE, J.M.; JOHNS, C. Treatment of neuroleptic-resistant relapse. **Psychopharmacology Bull**, v. 29, n. 2, p. 309-314, 1993.

KIRKPATRICK, B.R.; ROSS, E.; CARPENTER, W.T. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. **Archives of Gen Psychiatry**, v. 58, p. 165-171, 2001.

KIRKPATRICK, B.; BUCHANAN, R.; MCKENNEY, P.; ALPHS, L.; CARPENTER, W. The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. **Psych Res**, v. 30:119-123 1989.

KIRKPATRICK, B.; KOPELOWICS, A.; BUCHANAN, R. ; CARPENTER. W. Assessing the efficacy of treatment for the deficit syndrome of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 3, p. 303-310, 2000.

KONICKI, E.; KWON, K.Y.; STEELE, V.; WHITE, J. Prefrontal cortical sulcal associate with poor treatment response to clozapine. **Schizophrenia Research**, v. 48, p. 173-176, 2001.

LADER, M. Neuroleptic-induced deficit syndrome: old problem, new challenge. **J Psychopharmacology**, v. 7, n. 4, p. 392-393, 1993.

LANCET, T. Quality of life and clinical trials. **The Lancet**, v. 346, n. 8966, p. 1-2, 1995.

LIEBERMAN, J. A neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunctions in neuronal regulation and plasticity. **Neuropsychopharmacology**, v. 17, p. 205-229, 1997.

LIMA, M. Medicina Baseada em Evidências. Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo; 2004.

LINDSTROM, L.H. long term clinical and social outcome studies in schizophrenia in relation to the cognitive and emotional side effects of antipsychotic drugs. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 89 (SUPPL 380), p. 74-76, 1994.

MARCOLIN, M.A. Escalas de avaliação da qualidade de vida em esquizofrenia. In: Clarice Gorenstein LHA, Zuardi AV, editors. **Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia**. São Paulo: Lemos Editorial, p. 249-258, 1999.

MCGLASHAN, T.; FENTON, W.; the positive negative distinction of schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 49, p. 63-72, 1992.

MCKENNA, J.P.E.B. The strange story of Clozapine. **Br J psychiatry**, v. 162, p. 32-37, 1993.

MCMAHON, R.P.; KELLY, D.L.; KREYENBUHL, J.; KIRKPATRICK, B.; LOVE, R.C.; CONLEY, R.R. Novel-factor based symptoms scores in treatment resistant schizophrenia: implications for clinical trials. **Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 4, p. 537-545, 2002.

MELTZER, H; BASTANI, B; KWON, Y; RAMIREZ ,LF,; BURNETT, S; SHAPE, J. A prospective study of clozapine in treatment resistant schizophrenic patients. **Psychopharmacology**, v. 99, p. s68-s72, 1989.

MELTZER, H.; BURNETT, S.; BASTANI, B.; RAMIREZ, L.F. Effects of six months of clozapine on the quality of life of chronic schizophrenic patients. **Hosp Community Psych**, v. 41, p. 892-897, 1990.

MELTZER, H.; KOSTAKOGLU, E. Treatment resistant schizophrenia. In: **Comprehensive care of schizophrenia**, 2001.

MELTZER, H. Commentary: Defining treatment Refractory in Schizophrenia. **Schizop Bulletin**, v. 16, n. 4, p. 563-565, 1990.

MELTZER, H. Is another view valid? **Am J Psychiatry**, v. 152, n. 6, p. 821-825, 1995.

MELTZER, H.M.L.; COLA, P. The evolution of treatment resistance: Biologic Implications. **Journal of Clin Psychopharmacology**, v. 18 (2 (suppl 1), p. 5s-11s. 1998.

MELTZER, H.Y. treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. **Schizophrenia Bulletin**, v. 18, n. 3, p. 515-542, 1992.

MILLER, D.D.; PERRY, P.J.; CADORET, R.J.; ANDREASEN, N.C. Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenia. **Comprehensive Psychiatry**, v. 35, n. 1, p. 8-15, 1994.

MÖLLER, H.J.; MULLER, H. Statistical differentiation between direct and indirect effects of neuroleptics on negative symptoms. **Eur Arch Psychiatry Clin neurosci**, v. 247, p. 1-5, 1997.

MOLLER, H.J.; MULLER, H.; BORISON, R.L.; SCOLLER, N.R.; CHOUINARD, G. A path analytical approach to differentiate between direct and indirect drug effect on negative symptoms in schizophrenic patients. A reevaluation of the North american risperidone study. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 245, p. 45-49, 1995.

MÖLLER, H.J. Novel antipsychotics and negative symptoms. **International Clin Psychopharmacol**, v. 13, n. 3, p. s43-s47, 1998.

MOLLER, H.J. the psychopathology of schizophrenia: an integrated view on positive and negative symptoms. **Int Clin Psychopharmacology**, v.10 (SUPPL 3), p. 57-64, 1995.

MORRISON, D.P. Managemeny of Treatment Refractory schizophrenia. **The British J of Psychiatry**, v. 169, p. 15-20, 1996.

MORTIMER, A.; SPENCE, S. **Managing the Negative Symptoms of Schizophrenia**, ed. London: Science Press; 2001.

NETER, J.; KUTNER, M.; NACHTSHEIM, C.; WASSERMAN, W. **Applied Linear Statistical Model**. USA; 1996.

NORMAN, M. A.; VORUGANTI, L.N.P.; CORTESE, L. The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeig and the Quality of Life Scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 102, p. 303-309, 2000.

OVERALL, J.E. GORHAM,DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep*, v. 10, p. 799-812, 1962.

PEREIRA, J.C.R. **Análise de dados qualitativos: estratégias metodológicas para ciências da saúde, humanas e sociais**. Terceira ed: EDUSP; 2001.

PETIT, S.D.M. negative symptoms in schizophrenia: their evolution during an acute phase. **Schizophrenia Research**, v.17, p. 187-194, 1995.

PEUSKENS, J. The Evolving Definition of Treatment Resistance. **J Clin Psychiatry** , v. 60, p. 4-8, 1999.

PINIKAHANA, J.; HAPPELL, B.N.K. quality of life: a review of the literature from 1995 to 2000. **Int J Of Mental Health Nursing**, v.11, n. 2, p. 103-111, 2002.

PROSSER, E.; CHERNANSKY, J.; KAPLAN, J.; BECKER, T.; HOLLISTER, L. Depression, parkinsonian symptoms and negative symptoms in schizophrenia treated with neuroleptics. **J Nervous Mental Disease**, v. 175, n. 2, p. 100-105, 1987.

ROMANO, F.; ELKIS, H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a escala breve de avaliação psiquiátrica-versão ancorada. **J Bras. Psiquiatria**, v. 45, n. 1, p. 43-49, 1996.

ROSENHENCK, R.; DUNN, L.; PESZKE, M.; KRAMER, J.; THOMAS, J.; CHARNEY, D.; *et al*. Impact of clozapine on negative symptoms and on deficit syndrome in refractory schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 156, p. 88-93, 1999.

SARTORIUS, N.; SHAPIRO, R.; KIMURA, M.; BARRETT, K. Who international pilot study of schizophrenia. **Psychol Med**, v. 2, n. 4, p. 422-425, 1972.

SASS, H. The historical evolution of the concept of negative symptoms in schizophrenia. **British Journal of Psychiatry**, v. 155 (SUPPL. 7), p. 26-31, 1989.

SCHOOLER, N. Antipsychotic medication in schizophrenia: effects in acute and maintenance treatment of the illness. In: CROMWELL RL, SNYDER CR, editors. **Schizophrenia: origins, processes, treatment and outcome**. New York: Oxford University Press, p. 284-285, 1993.

SCHULTE, P.F.J. What is an adequate trial with clozapine. **Clinica psychopharmacokinet**, v.42,p. 607-618, 2003.

SCHULZ, S.; PF B. **Treatment Resistant Schizophrenia**. In: Steven R Hirsch DRw, editor. Schizophrenia: Blackwell Science, p. 469-484, 1995.

SHERGIL, S.S.; MURRAY, R. **Affective symptoms in schizophrenia. In: Comprehensive care of schizophrenia**, p. 205-218, 2002.

SIMPSON, G.; ANGUS, J. A. Rating scale for extrapyramidal side effects. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 212 (SUPPL), p. 11-19, 1970.

SINGER, J.; VINAGREIRO, M.L. **Instruções para utilização de macros para construção de gráficos de perfis**. São Paulo: Centro de estatística aplicada, Instituto de matemática e estatística- USP; 1998.

SIRIS, S.G. depression in schizophrenia: perspective in the era of atypical antipsychotic agents. **Am J Psychiatry**, v.;157, n. 9, p. 1379-1389, 2000.

SOMMERS AA. "negative symptoms": conceptual and methodological problems. **Schizophrenia Bulletin**, v.11, n.3, p.364-379, 1985.

STRAUSS, J.; CARPENTER, W.; BARTKO, J. The diagnosis and understanding of schizophrenia, Part III. Speculations on the process that underlie schizophrenic symptoms and signs. **Schizophr Bull**, v. 11, p. 61-75, 1974.

TAYLOR, D.; MC'CONNEL, D.D. Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. **Journal of Psychopharmacology**, v. 14, n. 4, p. 409-418, 2000.

TAYLOR, J. Selected writings of John Hughlings Jackson. In: *The factors of insanity*. New York: Basic Books Inc., 1958.

TEK, C.; KIRKPATRICK, B.; BUCHANAN, R. A five- years followup study of deficit and nondeficit schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 49, p. 253-260, 2001.

THOMPSON, P.A.; BUCKLEY, P.; MELTZER, H. The brief psychiatric rating scale: effect of scaling system on clinical assessment. **J Clinical Psychiatry**, v. 4, n. 5, p. 344-346, 1994.

TOLLEFSON, G.D.; ANDERSEN, S.W. Should we consider mood disturbance in schizophrenia as an important determinant of quality of life. **J Clin Psychiatry**, v. 60 (SUPPL 5), p. 23-29, 1999.

VENABLES PH, O'CONNOR N. A short scale for rating paranoid schizophrenia. **J Ment Sci**. v.105:815-8, 1959.

WAGMAN, DW . The deficit and non-deficit forms of schizophrenia: neuropsychological evaluation. **Psychiatry Research**, v. 22, p. 319-330, 1987.

WEINBERGER, D.R.; LIPSKA, B.K. Cortical maldevelopment, antipsychotic drug, and schizophrenia: a search for common ground. **Schizophrenia Research**, v.16, p. 87-110, 1995.

WELHAM, J.; STEDMAN, T.; CLAIR, A. Choosing negative symptoms instruments: issues of representation and redundancy. **Psychiatric Research**, v. 87, p. 47-56, 1999.

WILLIAMS, L.; NEWTON, G.; ROBERTS, K. Clozapine resistant schizophrenia: a positive approach. **British J of Psychiatry**, v. 181, p. 184-187, 2002.

WING. J. The concept of negative symptoms. **Brit J Psychiatry**, v. 155, n. 7, p. 10-14, 1989.

WING, J.K.; BIRKLEY, J.L.; JECE, A.L. Reliability of a procedure for measuring and classifying present psychiatric state. **British Journal of Psychiatry**, v. 113, p. 499-515, 1967.

WOERNER, M.G.; MANNUZA, S.; KANE, J. Anchoring the BPRS: an aid to improve reliability. **Psychopharmacology Bull**, v. 24, n. 1, p. 112-117, 1988.

WORKING GROUP A. Atypical antipsychotics for treatment of depression in schizophrenia and affective disorders. **J Clin Psychtr**, v. 59, n. 12, p. 41-45, 1998.

WORKING GROUP NSIS. Negative symptoms in schizophrenia: considerations for clinical trials. **Psychopharmacol**, v. 115, p. 221-228, 1994.

ZUARDI, A.W.; LOUREIRO, S.R.; RODRIGUES, C.R.C.; CORREA, A.J. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da escala da avaliação psiquiátrica breve modificada. **Rev ABP-APAL**, v.16, p. 63-68, 1994.

APÊNDICE

	<i>nível 1 remissão clínica</i>	<i>nível 2 remissão parcial</i>	<i>nível 3 pequena resistência</i>	<i>nível 4 resistência moderada</i>	<i>nível 5 Moderada- mente grave</i>	<i>nível 6 grave</i>	<i>nível 7 muito grave</i>
CGI	1 (normal) alguns sintomas	2 (borderline) alguns sintomas residuais	3 (ligeiramente doente) sintomas residuais	4 (moderadamente doente) sintomas óbvios	5 (muito doente) sintomas persistentes	6 (gravemente doente) sintomas persistentes	7 (extremamente doente) sem qualquer redução de sintomas
BPRS	≤ 2 todos os itens psicóticos	≥ 3 sem itens psicóticos	>4 em 1 item psicótico	4 em 2 itens psicóticos total ≥ 45	4 ou 3 em itens psicóticos ou 5 em 1 item psicótico total > 50	6 em pelo menos 1 item psicótico ou 5 em ao menos 2 itens psicóticos total > 45	7 em ao menos 1 item psicótico total > 50
Psicossocial	sem supervisão	supervisão ocasional	2 ou mais áreas supervisão ocasional	4 áreas supervisão frequente			

ESCALA DAS SÍNDROMES POSITIVA E NEGATIVA – PANSS

Instruções: Circule o grau apropriado para cada dimensão após determinada entrevista clínica. Remeta-se ao manual de avaliação para os itens definição, descrição pontos de ancoragem e o procedimento de contagem. 1= ausente, 2= mínimo, 3= leve, 4= moderado, 5= moderadamente grave, 6= grave, 7= extremamente grave.

Escala Positiva

P1 - Delírios.....	1	2	3	4	5	6	7
P2 – Desorganização conceitual	1	2	3	4	5	6	7
P3 – Comportamento alucinatório.....	1	2	3	4	5	6	7
P4 – Excitação	1	2	3	4	5	6	7
P5 – Grandeza.....	1	2	3	4	5	6	7
P6 – Desconfiança	1	2	3	4	5	6	7
P7 – Hostilidade.....	1	2	3	4	5	6	7
Escore escala positiva							
Números de sintomas avaliados > 3.....							

Escala Negativa

N1 – Afetividade embotada.....	1	2	3	4	5	6	7
N2 – Retraimento emocional.....	1	2	3	4	5	6	7
N3 – Contato pobre.....	1	2	3	4	5	6	7
N4 – Retraimento social passivo / apático. 1.....	2	3	4	5	6	7	
N5 – Dificuldade pensamento abstrato....	1	2	3	4	5	6	7
N6 – Falta de espontaneidade e fluência..	1	2	3	4	5	6	7
N7 – Pensamento estereotipado.....	1	2	3	4	5	6	7
Escore escala negativa.....							
Números de sintomas avaliados > 3							

Escala de Psicopatologia Geral

G1 – Preocupação somática.....	1	2	3	4	5	6	7
G2 – Ansiedade.....	1	2	3	4	5	6	7
G3 – Culpa.....	1	2	3	4	5	6	7
G4 – Tensão.....	1	2	3	4	5	6	7
G5 – Maneirismo / postura.....	1	2	3	4	5	6	7
G6 – Depressão.....	1	2	3	4	5	6	7
G7 – Retardo motor.....	1	2	3	4	5	6	7
G8 – Falta de cooperação.....	1	2	3	4	5	6	7
G9 – Conteúdo incomum pensamento.....	1	2	3	4	5	6	7
G10 – Desorientação.....	1	2	3	4	5	6	7
G11 – Deficit atenção.....	1	2	3	4	5	6	7
G12 – Juízo e crítica.....	1	2	3	4	5	6	7
G13 – Distúrbio volição.....	1	2	3	4	5	6	7

G14 – Mau controle impulso..... 1.....2.....3.....4.....5.....6.....7
G15 – Preocupação..... 1.....2.....3.....4.....5.....6.....7
G16 – Esquiva social ativa..... 1.....2.....3.....4.....5.....6.....7
Escala de Psicopatologia Geral.....

Tipo Sintomatológico:

1 – Positivo (3 ou mais sintomas com o escore $>$ ou $=$ 4 na escala positiva e menos de 3 sintomas com escore $>$ ou $=$ 4 na escala negativa);

2 – Negativo (3 ou mais sintomas com o escore $>$ ou $=$ 4 na escala negativa e menos de 3 sintomas com escore $>$ ou $=$ 4 na escala positiva);

3 – Misto (3 ou mais sintomas com escore $>$ ou $=$ 4 em ambas as escalas);

4 – Nenhum Tipo (quando não se aplicam os critérios anteriores)

ESCALA POSITIVA (P)

P1 – Delírios: Crenças que são infundadas, irreais e idiossincráticas. Bases para avaliação: conteúdo do pensamento expressado na entrevista e sua influência nas relações sociais e no comportamento.

1 – Ausente - Definição não aplicável.

2 – Mínimo - Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve - Presença de um ou dois delírios que são vagos, não cristalizados, e não mantidos de forma obstinada. Os delírios não interferem no pensamento, nas relações sociais ou no comportamento.

4 – Moderado - Presença ou de um arranjo mutável de delírios, mal sistematizados, instáveis ou de poucos delírios bem formados que interferem ocasionalmente no pensamento, nas relações sociais, ou no comportamento.

5 – Moderadamente grave - Presença de numerosos delírios bem formados que são mantidos de forma obstinada e ocasionalmente interferem no pensamento, nas relações sociais ou no comportamento.

6 – Grave - Presença de um conjunto de delírios estáveis que são cristalizados, possivelmente sistematizados, mantidos de forma obstinada, e interferem claramente no pensamento, relações sociais e o comportamento.

7 – Extremo - Presença de um conjunto de delírios estáveis que são altamente sistematizados ou muito numerosos, e que dominam a maioria dos aspectos da vida do paciente. Isto frequentemente resulta em comportamentos inadequados e irresponsáveis que pode ameaçar a segurança do paciente ou de outros.

P2 – Desorganização Conceitual: Processo desorganizado do pensamento, caracterizado pela ruptura da sequência orientada em direção a um objetivo, por exemplo, circunstancialidade, tangencialidade, associações frouxas, pensamento sem sequência, altamente ilógica, ou bloqueio do pensamento. Bases para quantificação: processos cognitivo-verbais observado durante o curso da entrevista.

1 – Ausente- Definição não aplicável.

2 – Mínimo- Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade

3 – Leve- O pensamento é circunstancial, tangencial ou paralógico. Há alguma dificuldade em orientar os pensamento em direção a um objetivo, e algum comprometimento das associações podem ser evidenciados quando sob pressão.

4 – Moderado- O paciente é capaz de organizar o pensamento quando as comunicações são breves e estruturadas, mas os pensamentos se tornam vagos ou irrelevantes quando o mesmo está lidando com comunicações mais complexas ou quando se encontra sob pressão, ainda que mínima.

5 – Moderadamente grave- Geralmente tem dificuldade na organização dos pensamentos, como evidenciado por dados irrelevantes, falta de conexões, ou perda das associações frequentes, mesmo quando não está sob pressão.

6 – Grave- O pensamento está seriamente desagregado e internamente inconsistente, resultando em dados francamente irrelevantes e desorganização dos processos do pensamento, que ocorre quase constantemente.

7 – Extremo- Os pensamentos estão desorganizados até ponto onde o paciente se torna incoerente. Há acentuada perda das associações que resultam na falência da comunicação, por exemplo, “salada de palavras” ou mutismo.

P3 – Comportamento Alucinatório: O relato verbal ou comportamento mostram percepções que não são geradas por estímulos externos.

Essas podem ocorrer nas esferas auditivas, visuais, olfatórias ou somáticas. Bases para avaliação: Relato verbal e manifestações físicas durante o curso da entrevista, bem como relatos de comportamento pelos familiares ou enfermagem.

1 – Ausente- Definição não aplicável.

2 – Mínimo- Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve - Uma ou duas alucinações claramente formadas, mas raras ou mesmo várias percepções anormais vagas que não resultam em distorções do pensamento ou comportamento.

4 – Moderado - As alucinações ocorrem frequentemente mas não de maneira contínua, e o pensamento e o comportamento do paciente são só levemente afetados.

5 – Moderadamente grave - As alucinações são frequentes, podem envolver mais do que uma modalidade sensorial, e tendem a distorcer o pensamento e/ou desorganizar o comportamento. O paciente pode Ter uma interpretação delirante destas experiências e reagir à elas emocionalmente e, às vezes também verbalmente.

6 – Grave - As alucinações estão presentes quase que continuamente, causando desorganização importante no pensamento e no comportamento. O paciente as considera percepções reais e o seu funcionamento é prejudicado pro frequentes respostas verbais e emocionais dadas a essas percepções.

7 – Extremo - O paciente está quase totalmente preocupado com as alucinações que realmente dominam o pensamento e o comportamento. As alucinações têm interpretações delirantes rígidas e provocam respostas verbais e comportamentais, incluindo obediência às ordens alucinatórias.

P4 – Excitação: Hiperatividade que se reflete em um comportamento motor acelerado, aumento da resposta aumentada aos estímulos, hipervigilância ou labilidade do humor excessiva. Bases para avaliação: manifestações comportamentais durante o curso da entrevista, bem como relatos sobre o comportamento pela enfermagem ou familiares.

1 – Ausente- Definição não aplicável.

2 – Mínimo - Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve - Tende a estar levemente agitado, hipervigilante, ou em estado de alerta levemente aumentado durante a entrevista, mas sem distintos episódios de excitação ou acentuada labilidade de humor. O discurso pode estar levemente acelerado.

4 – Moderado - Agitação ou estado de alerta aumentado se mostram na entrevista de forma evidente, afetando o discurso e psicomotricidade geral, ou acessos episódicos ocorrem esporadicamente.

5 – Moderadamente grave - Hiperatividade significativa ou acessos frequentes de atividade motora são observados, tornando difícil para o paciente permanecer sentado por mais que alguns minutos ao longo do tempo.

6 – Grave - Acentuada excitação domina a entrevista, restringe a atenção e em algum grau afeta as funções pessoais como comer e dormir.

7 – Extremo- Acentuada excitação interfere seriamente no ato de comer e dormir e torna as interações interpessoais realmente impossíveis. Aceleração do discurso e atividade motora podem resultar em incoerência e exaustão.

P5 – Grandiosidade: Opinião própria exagerada e convicções irreais de superioridade, incluindo delírios de capacidades extraordinárias, riqueza, conhecimento, fama, poder e moralidade. Bases para avaliação: Conteúdo do pensamento expresso na entrevista e sua influência no comportamento.

1 – Ausente - Definição não aplicável.

2 – Mínimo- Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 –Leve - Alguma expansividade ou aumento da auto-estima são evidentes, mas sem delírios, mas sem delírios claramente delineados.

4 – Moderado - Sente-se claramente superior sem base na realidade. Podem estar presentes alguns delírios pobremente estruturados acerca de um estado ou de uma capacidade especial mas não age de acordo com eles.

5 – Moderadamente grave - O paciente expressa delírios claramente delineados relacionados a capacidades notáveis, status, de poder influenciam suas atitudes mas não o comportamento.

6 – Grave: O paciente expressa delírios claramente delineados de notável superioridade envolvendo mais que um parâmetro (riqueza, conhecimento, fama, etc...) que influenciam consideravelmente as interações e podem levar o paciente a agir de acordo com eles.

7 – Extremo - Delírios múltiplos de capacidades extraordinárias, riqueza, conhecimento, fama, poder e/ou valor moral, que podem tomar uma qualidade bizarra, dominam o pensamento, as interações e o comportamento.

P6 – Desconfiança/Perseguição: Idéias de perseguição irreais ou exageradas, como observadas em atitudes de defesa e desconfiança, de hipervigilância suspeitosa, ou francos delírios de que os outros desejam prejudicá-lo. Bases para avaliação: conteúdo do pensamento expresso na entrevista e sua influência no comportamento.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – Presença de atitude de defesa ou mesmo claramente desconfiada, mas os pensamentos, interações e o comportamento estão apenas levemente afetados.

4 – Moderado – A desconfiança é evidente e interfere na entrevista e/ou comportamento, mas não há evidência de delírios persecutórios. Por outro lado, pode haver indicação de delírios persecutórios frouxamente estruturados, mas isso não parece alterar a atitude ou relações interpessoais do paciente.

5 – Moderadamente grave – O paciente mostra acentuada desconfiança, o que leva a distúrbios importantes das relações interpessoais, ou então há delírios persecutórios claramente delineados que tem impacto limitado nas relações interpessoais e no comportamento.

6 – Grave – Delírios de perseguição bem delineados e difusos, que podem ser sistematizados e interferem significativamente nas relações interpessoais.

7 – Extremo – Uma trama de delírios persecutórios sistematizados dominam o pensamento, as relações sociais e o comportamento do paciente.

P7 – Hostilidade – Expressões verbais e não verbais de raiva e ressentimento, incluindo sarcasmo, comportamento passivo-agressivo, ofensa verbal e agressividade. Bases para avaliação: comportamento interpessoal observado durante a entrevista e relatos das enfermagens ou familiares.

1 – Ausente – Definição não aplicável

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – Comunicação de raiva indireta ou refreada, tais como: sarcasmo, desrespeito, expressões hostis e irritabilidade ocasional.

4 – Moderado – O paciente apresenta uma atitude claramente hostil, mostrando frequente irritabilidade e expressões diretas de raiva e ressentimento.

5 – Moderadamente grave – O paciente está altamente irritável e por vezes se torna verbalmente agressivo ou ameaçador.

6 – Grave – A falta de cooperação e as ofensas verbais ou ameaças influenciam notavelmente a entrevista e causam um impacto importante nas relações sociais. O paciente pode estar violento e destrutivo, mas não está fisicamente agressivo com os outros.

7 – Extremo – A raiva acentuada resulta em extrema falta de cooperação, impedindo interações com os outros, ou resulta em episódios de agressividade física.

ESCALA NEGATIVA

N1 – Embotamento Afetivo: Responsividade emocional diminuída, caracterizada por redução da expressão facial, da modulação dos afetos, e dos gestos comunicativos. Bases para avaliação: observação das manifestações físicas, do tônus afetivo e responsividade emocional durante o curso da entrevista.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode ser o limite superior da normalidade.

3 – Leve – As mudanças na expressão facial e nos gestos comunicativos parecem ser formais, forçados, artificiais, ou carentes em modulação.

4 – Moderado – Redução da expressão facial e poucos gestos expressivos resultam em aparência monótona.

5 – Moderadamente grave – O afeto está geralmente embotado, somente com mudanças ocasionais na expressão facial e uma escassez de gestos comunicativos.

6 – Grave – O paciente apresenta na maior parte do tempo, acentuado embotamento e deficiência de emoções. Pode haver uma extrema descarga afetiva extrema sem modulação, tais como: excitação, furor ou risos inapropriados e desencontrados.

7 – Extremo – As mudanças na expressão facial e evidências de gestos de comunicativos estão virtualmente ausentes. O paciente parece mostrar constantemente uma expressão vazia ou “petrificada”.

N2 – Retraimento Emocional: Falta de interesse de envolvimento e compromisso afetivo com os eventos da vida. Bases para avaliação: relatos de funcionamento pela enfermagem e familiares e observação do comportamento interpessoal durante a entrevista.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – Usualmente falta iniciativa e ocasionalmente pode apresentar algum interesse em eventos que o cercam.

4 – Moderado – Geralmente o paciente está distanciado emocionalmente do seu ambiente e dos seus desafios, mas com encorajamento, pode se envolver.

5 – Moderadamente grave – O paciente está claramente isolado emocionalmente de pessoas e de eventos do ambiente, resistente a todos os esforços de envolvimento. O paciente parece distante, passivo e sem propósito, mas pode se estabelecer comunicação com ele pelo menos breve espaço de tempo e o mesmo é capaz de cuidar de suas necessidades pessoais algumas vezes com assistência.

6 – Grave – A falta acentuada de interesse e envolvimento emocional resulta em limitação da comunicação com outros e frequentes negligências das funções pessoais, para as quais o paciente requer supervisão.

7 – Extremo – O paciente está quase totalmente isolado, incomunicável e negligente em relação às necessidades pessoais como resultado da profunda falta de interesse e envolvimento emocional.

N3 – Contato Pobre: Falta de empatia interpessoal, espontaneidade na conversação e senso de proximidade, de interesse ou envolvimento com o entrevistador. Isto é evidenciado pelo distanciamento interpessoal e pela reduzida comunicação verbal e não verbal. Bases para avaliação: comportamento interpessoal durante a entrevista.

1 – Ausente - Definição não aplicável.

2 – Mínimo - Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve - A Conversação está caracterizada pelo tom afetado, forçado ou artificial. Pode ser destituído de profundidade emocional ou tender a permanecer num plano impessoal e intelectual.

4 – Moderado – O paciente tipicamente está indiferente, mantendo um distanciamento interpessoal bastante evidente. Pode responder questões mecanicamente, agir com enfado ou expressar desinteresse.

5 – Moderadamente grave – A falta de envolvimento é óbvia e claramente impede a produtividade da entrevista. Pode haver tendência do paciente evitar o contato visual ou facial.

6 - Grave – O paciente está muito indiferente, com acentuado distanciamento interpessoal. As respostas são superficiais e há pouca evidência de envolvimento através de manifestações não verbais. Os contatos visuais e faciais são frequentemente evitados.

7 – Extremo – O paciente encontra-se totalmente alheio em relação ao entrevistador. O paciente parece estar completamente indiferente e sistematicamente evita interações verbais e não verbais durante a entrevista.

N4 – Retraimento Social Passivo/Apático: O interesse e a iniciativa nas intenções sociais estão diminuídos devido à passividade, apatia, falta de energia ou abulia. Isso leva a uma redução dos envolvimento interpessoais e negligência das atividades da vida diária. Bases para avaliação: Relatos sobre o comportamento social por familiares ou pela enfermagem.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve- O paciente apresenta interesse ocasional em atividades sociais, mas com pouca iniciativa. Habitualmente envolve-se com os outros apenas quando esses o procuram.

4 – Moderado – O paciente participa passivamente na maioria das atividades sociais, mas de uma maneira desinteressada ou mecânica. Tende a retroceder ao seu isolamento.

5 – Moderadamente grave – O paciente participa passivamente apenas em uma minoria de atividades e virtualmente não demonstra nenhum interesse ou iniciativa. Geralmente permanece pouco tempo com os outros.

6- Grave – O paciente tende a ser apático e isolado, muito raramente participa das atividades sociais e ocasionalmente negligencia necessidades pessoais. Tem poucos contatos sociais espontâneos.

7 – Extremo – O paciente está profundamente apático, isolado socialmente e negligente em relação à sua pessoa.

N5 – Dificuldade no Pensamento Abstrato – Prejuízo no uso do pensamento abstrato-simbólico, conforme se evidencia pelas dificuldades em classificar, formular generalizações e em resolver problemas por se limitar ao pensamento concreto ou egocêntrico. Bases para avaliação: respostas a perguntas sobre similaridades e interpretações de provérbios, e uso das abordagens concretas versus abstratas durante a entrevista.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia não questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – O paciente tende a dar interpretações literais ou personalizadas aos provérbios mais difíceis e pode ter alguns problemas com conceitos que são razoavelmente abstratos ou remotamente relacionados.

4 – Moderação – O paciente frequentemente se utiliza uma abordagem concreta. Tem dificuldade com a maioria dos provérbios e com algumas classificações. Tende a voltar sua atenção para aspectos funcionais e para características mais proeminentes.

5 – Moderadamente grave – O paciente utiliza-se primariamente de uma abordagem concreta, mostrando dificuldade com a maioria dos provérbios e muitas classificações.

6 – Grave – O paciente é incapaz de compreender o significado abstrato de quaisquer provérbios ou expressões figurativas e só poder formular classificações para apenas similaridades mais simples. O pensamento é vazio ou preso a aspectos funcionais, características proeminentes e interpretações fotossincráticas.

7 - Extremo – O paciente só consegue se utilizar de abordagens concretas de pensamento. Não demonstra nenhuma compreensão de provérbios, metáforas comuns ou semelhanças comuns, e como uma base para classificação. Essa avaliação pode ser aplicada para aqueles que não conseguem interagir, mesmo de forma mínima com o examinador devido a um prejuízo cognitivo importante.

N6 – Falta de espontaneidade na Fluência da Conversação: Redução da fluência normal da comunicação associada com apatia, abulia, atitude defensiva, ou déficit cognitivo. Isso se manifesta pela diminuição da fluidez e produtividade do processo de interação verbal. Bases para avaliação: processos cognitivos vergais observados durante a entrevista.

- 1 – Ausente – Definição não aplicável.
- 2 - Mínimo – Patologia questionável: pode ser o limite superior da normalidade.
- 3 – Leve – O paciente mostra pouca iniciativa na conversação. Suas respostas tendem a ser curtas e não elaboradas, exigindo perguntas diretivas por parte do entrevistador.
- 4 – Moderado – A conversação carece de fluência e se apresenta irregular ou com interrupções. Frequentemente são necessárias perguntas diretivas para provocar respostas adequadas e dar sequência à conversação.
- 5 – Moderadamente grave – O paciente apresenta uma falta acentuada de espontaneidade e se mostra fechado, respondendo às questões do entrevistador apenas com uma ou duas sentenças curtas.
- 6 – Grave – As respostas do paciente limitam-se principalmente à umas poucas palavras ou frases curtas, com a intenção de evitar ou reduzir a comunicação (por exemplo: “Eu não sei”, “Eu não tenho liberdade para dizer”). Como resultado a conversação é seriamente prejudicada e a entrevista é altamente improdutiva.
- 7 – Extremo – A manifestação verbal restringe-se a no máximo expressões ocasionais, tornando a conversação impossível.

N7 – Pensamento Estereotipado – Diminuição da fluência, espontaneidade e flexibilidade do pensamento, como se evidencia no conteúdo do pensamento rígido, repetitivo ou vazio. Bases para avaliação: processos cognitivos verbais observado durante a entrevista.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2- Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – O paciente demonstra alguma rigidez em atitudes ou crenças. Pode se recusar a considerar posições alternativas ou tem dificuldade em mudar de uma idéia para outra.

4 – Moderado – A conversação gira em torno de um tema recorrente, resultando na dificuldade em mudar para um novo assunto.

5 – Moderadamente grave – O pensamento é rígido e repetitivo até o ponto que apesar dos esforços do entrevistador a conversação é limitada somente a dois ou três assuntos dominantes.

6- Grave – Repetição incontrolada de necessidades, afirmações, idéias ou perguntas que prejudicam a conversação de forma intensa.

7- Extremo – O pensamento, o comportamento e a conversação são dominados pela repetição constante de idéias fixas ou frases limitadas, levando a uma intensa rigidez, inadequação e restrição da comunicação do paciente.

ESCALA DE PSICOPATOLOGIA GERAL

G1 – Preocupação Somática: Queixas físicas ou crenças à respeito de doenças ou mau funcionamento do corpo. Isso pode variar de uma sensação vaga de mal-estar a delírios bem definidos de doença física catastrófica. Bases para avaliação: conteúdo do pensamento manifestado durante a entrevista.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2- Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – O paciente demonstra preocupações em temas de saúde ou somáticos, como se evidência por perguntas ocasionais e desejo de ser reasegurado.

4 – Moderado – Queixa-se de pouca saúde e mau funcionamento corporal, mas não há convicção delirante, e essas preocupações exageradas podem ser aliviadas por reasseguramento.

5 – Moderadamente grave – O paciente expressa queixas numerosas ou frequentes sobre doenças físicas ou mau funcionamento corporal, ou então revela um ou dois delírios bem definidos envolvendo esses temas mas não se preocupa com eles.

6- Grave – O paciente está preocupado com um ou alguns delírios bem definidos de doenças físicas ou mau funcionamento do organismo, mas o afeto não está completamente imerso nesses temas, e os pensamentos podem ser desviados pelo entrevistador com algum esforço.

7- Extremo – O paciente relata delírios somáticos numerosos e frequentes ou apenas alguns delírios somáticos de natureza catastrófica que dominam completamente o afeto e o pensamento do paciente.

G2 – Ansiedade – Experiência subjetiva de nervosismo, preocupação, apreensão ou inquietação, variando de preocupação excessiva com o presente ou com o futuro até sensações de pânico. Bases para avaliação: relato verbal durante a entrevista e manifestações físicas correspondentes.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3- Leve – O paciente expressa algum aborrecimento, preocupação excessiva, ou inquietação subjetiva, mas não são relatadas ou evidenciadas consequências somáticas ou comportamentais.

4 –Moderado – O paciente relata claros sintomas de nervosismo que são refletidos em manifestações físicas leves, tais como tremores finos nas mãos e sudorese excessiva.

5 – Moderadamente grave: O paciente relata problemas sérios de ansiedade que tem significativas consequências físicas e comportamentais, tais com tensão acentuada, concentração pobre, palpitações ou prejuízos do sono.

6 – Grave – O paciente apresenta estado subjetivo de medo quase constantes associados a fobias, inquietação acentuada, ou numerosas manifestações somáticas.

7 – Extremo – A vida do paciente está seriamente prejudicada pela ansiedade que está presente quase constantemente e às vezes alcança proporções de pânico ou é manifestado por verdadeiros ataques de pânico.

G3 – Sentimentos de Culpa: Sentimentos de remorso ou auto-acusação por erros imaginários ou reais do passado. Bases para avaliação: relato verbal de sentimento de culpa durante a entrevista e sua influência sobre atitudes e pensamentos.

- 1- Ausente – Definição não aplicável.
- 2- Mínimo – Patologia questionável, pode estar no limite superior da normalidade.
- 3- Leve – O interrogatório revela um sentimento vago de culpa ou auto-acusação por um incidente menor, mas o paciente não está excessivamente preocupado com isso.
- 4- Moderado – O paciente expressa preocupação definida com sua responsabilidade por um incidente real em sua vida, mas não está preocupado com isso, e sua atitude e comportamento não estão essencialmente afetados.
- 5 – Moderadamente grave- O paciente expressa um forte sentimento de culpa associado com auto-depreciação ou acredita que mereça ser punido. O sentimento de culpa pode ter uma base delirante, podem ser relatados espontaneamente, podem ser uma fonte de preocupação e/ou humor deprimido, e não podem ser aliviados prontamente pelo entrevistador.
- 6 – Grave – Fortes idéias de culpa assumem uma qualidade delirante e conduzem a uma atitude de desesperança ou desvalia. O paciente acredita que deva receber severas penalidades por seus erros e pode considerar sua situação de vida atual como punição.
- 7– Extremo – A vida do paciente está dominada por irredutíveis delírios de culpa, pelo quais ele se sente merecedor de punições drásticas como prisão, tortura ou morte. Podem estar associados pensamentos suicidas ou atribuir a seus próprios erros no passado os problemas dos outros.

G4 – Tensão: Manifestações físicas evidentes de medo, ansiedade e agitação, tais como rigidez de postura, tremores, sudorese profusa e inquietação. Bases para avaliação: relato verbal mostrando ansiedade, concomitantemente à severidade das manifestações físicas de tensão observadas durante a entrevista.

- 1 - Ausente – Definição não aplicável.
- 2 – Mínimo – Patologia questionável, pode estar no limite superior da normalidade.
- 3 – Leve – A postura e os movimentos indicam leve estado de apreensão, tais como: discreta rigidez de postura, inquietação ocasional, frequentes mudanças de posição, tremores finos e rápidos das mãos.
- 4 – Moderado – Uma clara aparência nervosa emerge de várias manifestações, tais como: inquietação, tremor de mãos evidente, transpiração excessiva, ou maneirismos nervosos.
- 5 - Moderadamente grave – Forte tensão é evidenciada por numerosas manifestações, como tremores nervosos, sudorese excessiva e inquietação, mas a conduta na entrevista não é significativamente afetada.
- 6 – Grave – A intensidade de tensão chega a ponto de perturbar as relações interpessoais. O paciente, por exemplo, pode estar constantemente inquieto, ser incapaz de permanecer sentado por mais tempo, ou mostra hiperventilação.
- 7 – Extremo – A acentuada tensão se manifesta por sinais de pânico ou evidente aceleração motora, tais como andar rapidamente de um lado para outro e incapacidade para permanecer sentado por mais de um minuto, o que torna a conversação impossível.

G5 – Maneirismo e Postura: Postura ou movimentos não naturais são caracterizados por aparência desajeitada, formal, desorganizada, ou bizarra. Bases para quantificação: observação das manifestações físicas durante a entrevista bem como relatos da enfermagem ou da família.

1 – Ausente – Definição não é aplicável.

2- Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3- Leve – Os movimentos são levemente desajeitados ou a postura é levemente rígida.

4– Moderado – Os movimentos são notadamente desajeitados ou desarmônicos, ou uma postura forçada é mantida por períodos curtos.

5– Moderadamente grave – Observa-se rituais bizarros ocasionais ou postura contorcida, ou uma posição anormal é mantida por longos períodos.

6– Grave – Repetição frequente de rituais bizarros, maneirismos, ou movimentos estereotipados, ou uma postura contorcida são mantidos por períodos extensos.

7 - Extremo – OO funcionamento do paciente está seriamente prejudicado por seu envolvimento constante em movimentos ritualistas, maneirismos ou estereotípias, ou por uma postura fixa não natural, que é mantida a maior parte do tempo.

G6 - Depressão: Sentimentos de tristeza, desencorajamento, desamparo e pessimismo. Bases para avaliação: Relato verbal de humor deprimido durante a entrevista e sua influência observada sobre a atitude e comportamento.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2- Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3- Leve – O paciente expressa alguma tristeza ou desencorajamento apenas quando questionado, mas não há evidência de depressão na atitude ou comportamento geral.

4– Moderado – Sentimentos evidentes de tristeza ou desesperança que podem ser relatados espontaneamente, mas o humor deprimido não tem impacto maior sobre o funcionamento social ou comportamento e o paciente pode usualmente ser reencorajado.

5- Moderadamente grave – Humor distintamente deprimido está associado a tristeza, pessimismo, perda de interesse social, retardo psicomotor evidentes, e alguma interferência no apetite e sono. O paciente não pode ser facilmente reencorajado.

6- Grave – Humor acentuadamente deprimido está associado com sentimentos constantes de miséria, choro ocasional, desesperança e depreciação. Além disso, há interferência importante no apetite e/ou sono, bem como nas funções motoras e sociais normais, com possíveis sinais de auto-negligência.

8 – Extremo – Sentimentos depressivos interferem seriamente na maioria das funções. As manifestações incluem choro frequente, sintomas somáticos pronunciados, prejuízo da concentração, retardo psicomotor, desinteresse social, auto-negligência, possíveis delírios depressivos ou niilistas, e/ou possíveis pensamentos ou atos suicidas.

G7 – Retardo Motor: Redução na atividade motora como refletida na lentificação ou diminuição dos movimentos e da fala, diminuição da responsividade aos estímulos, e redução do tônus corporal. Bases para avaliação: manifestações durante a entrevista bem como relatos da enfermagem ou da família.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2- Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – Diminuição leve, mas perceptível no ritmo dos movimentos e da fala. O paciente pode estar improdutivo na conversação e nos gestos.

4- Moderado – O paciente está claramente lentificado nos seus movimentos e a fala pode ser caracterizada por produtividade pobre, incluindo longa latência nas respostas, pausas prolongadas ou ritmo lento.

5 – Moderadamente grave – Uma redução acentuada na atividade motora torna a comunicação altamente improdutiva ou limita o funcionamento nas situações sociais e ocupacionais. O paciente pode ser encontrado usualmente sentado ou deitado.

6 – Grave – Os movimentos estão extremamente lentificados, resultando num mínimo de atividade e fala. O dia é gasto essencialmente em sentar-se ociosamente ou deitar-se.

7 - Extremo – O paciente fica quase completamente imóvel e praticamente não responde aos estímulos externos.

G8- Falta de Cooperação – Recusa ativa em cooperar com a vontade de pessoas importantes para o paciente, incluindo o entrevistador, funcionários do hospital, ou familiares, que pode estar associado com desconfiança, atitude defensiva, teimosia, negativismo, rejeição de autoridade, hostilidade ou beligerância. Bases para avaliação: comportamento interpessoal observado na entrevista, bem como relatos da enfermagem ou família.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – Cooperar com uma atitude de ressentimento, impaciência ou sarcasmo. Pode objetar inofensivamente a questionamento durante a entrevista.

4 – Moderado – Ocasionalmente apresenta recusa direta a atender a demandas sociais normais, tais como fazer a própria cama, comparecer a atividades programadas, etc. o paciente pode mostrar uma atitude hostil, defensiva ou negativista, mas usualmente isso pode ser trabalhado.

5- Moderadamente grave – O paciente frequentemente não atende às solicitações do seu ambiente, pode ser caracterizado pelos outros como um marginal ou como tendo “problemas sérios de atitude”. A falta de cooperação é refletida na atitude de defesa evidente ou irritabilidade para com o entrevistador e indisposição para responder a muitas perguntas.

6 - Severo – O paciente está altamente não cooperante, negativista e possivelmente também beligerante. Recusa a obedecer a maior parte das regras sociais e pode estar indisposto a iniciar ou concluir toda a entrevista.

7 – Extremo – A resistência ativa perturba seriamente todas as áreas mais importantes de funcionamento. O paciente pode recusar a aderirem quaisquer atividades sociais, cuidar da higiene pessoal, a conversar com familiares ou enfermagem, e participar mesmo brevemente numa entrevista.

G9 – Conteúdo Incomum do Pensamento: Pensamento caracterizado por idéias estranhas, fantásticas ou bizarras, desde aqueles que são remotos ou atípicos aqueles que são distorcidos, ilógicos e patentemente absurdos. Bases para avaliação: conteúdo do pensamento expresso durante o curso da entrevista.

1- Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 - Leve – O conteúdo do pensamento é algo peculiar ou idiossincrático, ou as idéias familiares são concebidas em um contexto impar.

4 - Moderado – As idéias são frequentemente distorcidas e ocasionalmente parecem muito bizarras.

5 - Moderadamente grave - O paciente expressa muitos pensamentos estranhos e fantásticos (por exemplo: ser o filho adotivo de um rei, ser um foragido da sentença de morte) ou alguns que são claramente absurdos (por exemplo: ter centenas de filhos, receber mensagens de rádio do espaço exterior por meio de obturação dentária).

6 – Grave – O paciente expressa muitas idéias ilógicas ou absurdas ou algumas tem uma qualidade claramente bizarra (por exemplo: ter 3 cabeças, ser um visitante de outro planeta).

7 - Extremo – O pensamento é repleto de idéias absurdas, bizarras e grotescas.

G 10 – Desorientação: Falta de percepção do paciente em relação ao ambiente, incluindo pessoas, lugar e tempo, que pode ser devido à confusão ou retraimento. Bases para avaliação: resposta às perguntas sobre orientação durante a entrevista.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – A orientação geral é adequada, mas há alguma dificuldade com pontos específicos. Por exemplo: o paciente sabe sua localização, mas não o nome da rua, conhece o nome dos funcionários do hospital mas não suas funções, sabe o mês, mas confunde o dia da semana com o dia adjacente, ou erra na data por mais que dois dias. Pode haver estreitamento de interesse evidenciado pela familiaridade com o ambiente imediato, mas não com o ambiente mais amplo, bem como capacidade para identificar os funcionários, mas o Prefeito, o governador ou o Presidente.

4 – Moderado – Sucesso apenas parcial em reconhecer pessoas, lugares e tempo. Por exemplo: o paciente sabe que está num hospital, mas não seu nome, conhece o nome da sua cidade mas não o bairro ou distrito, sabe o nome do seu terapeuta principal, mas não o de muitos funcionários a que está diretamente relacionado, sabe o ano e a estação mas não o mês.

5 – Moderadamente grave – Fracasso considerável em reconhecer pessoas, lugar e tempo. O paciente tem apenas uma vaga noção de onde ele está e não parece familiarizado com a maioria das pessoas do seu meio. Ele pode identificar o ano correto ou quase corretamente, mas não sabe o mês atual, dia da semana ou estação do ano em que está.

6 – Grave – Acentuado fracasso em reconhecer pessoas, lugares e tempo. Por exemplo: o paciente não tem conhecimento do lugar onde está, confunde data por mais de um ano, só consegue dar o nome apenas de uma ou duas pessoas da sua vida atual.

7 – Extremo – O paciente mostra-se completamente desorientado com relação às pessoas, lugar e tempo. Há grande confusão ou total ignorância sobre seu paradeiro, o ano corrente, e mesmo as pessoas mais familiares, tais como os pais, a esposa, os amigos e o terapeuta principal.

G11 – Atenção Pobre: Falha em focalizar a atenção manifestada por concentração pobre, distraibilidade à partir de estímulos internos e externos, e dificuldade em controlar, manter, ou em mudar o foco para novos estímulos. Bases para avaliação: manifestações durante o curso da entrevista.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – Concentração limitada, evidenciada por vulnerabilidade ocasional à distrações ou falhas da atenção próximo ao fim da entrevista.

4 – Moderado – A conversação é afetada pela tendência a ser facilmente distraído, dificuldade em manter a concentração sobre um dado tópico ao longo do tempo, ou problema em mudar a atenção para novos assuntos.

5 – Moderadamente grave: A conversação é seriamente prejudicada pela concentração pobre, distraibilidade e dificuldade em mudar o foco apropriadamente.

6 – Grave – A Atenção do paciente pode ser mantida apenas por momentos curtos ou com grande esforço, devido à acentuada distração por estímulos externos e internos.

7– Extremo – A atenção é tão desorganizada que mesmo uma conversação curta não é possível.

G12 – Falta de Julgamento e “Insight”: Prejuízo da compreensão ou consciência da sua própria condição psiquiátrica ou situação de vida. Isto é evidenciado pelo fracasso em reconhecer a doença ou sintomas psiquiátricos passados ou presentes, negação da necessidade de hospitalização ou tratamento psiquiátrico, decisões caracterizadas pela pobre capacidade de antecipação das consequências e planos irrealistas a curto e longo prazo. Bases para avaliação: conteúdo do pensamento expresso durante a entrevista.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – Reconhece ter um distúrbio psiquiátrico, mas subestima claramente sua seriedade, implicações para tratamento, ou importância de tomar medidas para evitar recaídas. O planejamento futuro pode pobremente concebido.

4 – Moderado – O paciente mostra apenas um vago ou superficial reconhecimento da doença. Pode haver flutuações em tomar conhecimento de estar doente ou pouca consciência de sintomas importantes que estão presentes, tais como: delírios, pensamento desorganizado, estado de desconfiança e retraimento social. O paciente pode racionalizar a necessidade do tratamento em termos de ele aliviar sintomas de menor importância, tais como: ansiedade, tensão e dificuldade no sono.

5 – Moderadamente grave – Reconhece distúrbio psiquiátrico passado, mas não o presente. Se testado, o paciente pode admitir a presença de alguns sintomas, não relacionados ou insignificantes, que tendem a ser explicados sempre por uma má interpretação, ou pensamento delirante. A necessidade de um tratamento psiquiátrico de forma semelhante não é reconhecida.

6 – Grave – O paciente nega jamais ter tido um distúrbio psiquiátrico. Ele reluta a presença de quaisquer sintomas psiquiátricos no passado ou presente e, embora condescendente, nega a necessidade de tratamento e hospitalização.

7 – Extremo – Negação enfática de doença psiquiátrica passada ou presente. Dá uma interpretação delirante

G14 – Ambivalência Volitiva: Distúrbios do início, manutenção e controle dos próprios pensamentos, comportamentos, movimentos e fala. Bases para avaliação: conteúdo do pensamento e comportamento manifestado no curso da entrevista.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – Há evidência de alguma indecisão na conversação e no pensamento, que pode impedir em pequena extensão os processos cognitivos e verbais.

4 – Moderado – O paciente é frequentemente ambivalente e mostra clara dificuldade em tomar decisões. A conversação pode ser prejudicada por alternância no pensamento, e em consequência as funções verbais e cognitivas estão claramente prejudicadas.

5 – Moderadamente grave – O distúrbio da volição interfere tanto no pensamento como no comportamento. O paciente mostra pronunciada indecisão que impede o início e continuidade de atividades sociais e motoras, e que também pode ser evidenciado no discurso interrompido.

6 – Grave – O distúrbio da volição interfere na execução funções motoras simples e automáticas, tais como: vestir-se e arrumar-se, e afeta claramente o discurso.

7 – Extremo – A falha da volição quase completa é manifestada por grande inibição da movimentação e da fala, resultando em imobilidade e/ou mutismo.

G14 – Mau Controle dos Impulsos: Regulação e controle da ação desordenada em relação a seus desejos internos, resultando em descargas de tensões súbitas, sem modulação, arbitrárias, ou mal dirigidas, sem considerar as consequências. Bases para avaliação: Comportamento durante a entrevista e relatos da enfermagem ou familiares.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – O paciente tende a ficar facilmente irritado e frustrado quando diante de stress ou lhe é negado gratificação mas raramente age por impulso.

4 – Moderado – O paciente torna-se irritado e ofende verbalmente à mínima provocação. Pode ser ocasionalmente ameaçador, destrutivo, ou ter um ou dois episódios envolvendo confronto físico ou pequenas gritarias.

5 – Moderadamente grave – O paciente exhibe episódios impulsivos repetidos envolvendo ofensa verbal, destruição de propriedade, ou ameaças físicas. Pode haver um ou dois episódios envolvendo sérias agressões, pelas quais o paciente requer isolamento, restrição física, ou sedação.

6 – Grave – O paciente está na maioria das vezes impulsivamente agressivo, ameaçador, exigente e destrutivo, sem nenhuma consideração aparente das consequências. Mostra comportamento agressivo e também pode ser sexualmente ofensivo e possivelmente age em resposta às ordens alucinatórias.

7 – Extremo – O paciente apresenta ataques homicidas, agressões sexuais, brutalidade repetitiva, ou comportamento auto-destrutivo. Requer constante supervisão direta ou contenção externa devido à inabilidade para controlar impulsos perigosos.

G15 – Preocupação: Envolvimento com sentimentos e pensamentos originados internamente e com experiências autistas em detrimento da orientação voltada para a realidade e do comportamento adaptativo. Bases para avaliação: Comportamento interpessoal observado durante o curso da entrevista.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – Envolvimento excessivo com problemas ou necessidades pessoais, de tal forma que a conversação se volta para temas egocêntricos e há um interesse diminuído em relação aos outros.

4 – Moderado – O paciente parece ocasionalmente absorvido em si mesmo, como se estivesse em devaneios ou envolvido com experiências internas, que interferem com a comunicação em pequeno grau.

5 – Moderadamente grave – O paciente parece estar frequentemente envolvido em experiências autistas, como evidenciado por comportamentos que interferem significativamente nas funções comunicacional e social, tais como a presença de um olhar vago, mussitações ou falar consigo mesmo, ou envolvimento com comportamento motor estereotipado.

6 – Grave – Preocupações acentuadas com experiências autistas, que prejudicam seriamente a concentração, habilidade para conversar e orientação em relação ao meio. O paciente pode ser frequentemente observado sorrindo, gargalhando, mussiotando, falando ou gritando para si mesmo.

7 – Extremo – Intenso envolvimento com experiências autistas, que afetam profundamente todo o comportamento. O paciente pode estar constantemente respondendo verbalmente e através de comportamento às alucinações e mostra pouca percepção de outras pessoas ou ambiente externo.

G 15 – Esquiva Social Ativa: Envolvimento social diminuído associado a medo injustificado, hostilidade, ou desconfiança. Bases para avaliação: Relatos sobre o funcionamento social pela enfermagem ou familiares.

1 – Ausente – Definição não aplicável.

2 – Mínimo – Patologia questionável: pode estar no limite superior da normalidade.

3 – Leve – O paciente mostra desconforto na presença de outros ou prefere ficar sozinho, embora participe em atividades sociais quando solicitado.

4 – Moderado – O paciente atende a todas ou a maioria das atividades sociais contrariado, mas pode ser persuadido ou pode terminar prematuramente em razão de ansiedade, desconfiança ou hostilidade.

5 – Moderadamente grave – O paciente com medo ou hostilidade mantendo-se isolado de muitas das interações sociais, apesar dos esforços de outros para engajá-lo nessas atividades. Tende a ficar sozinho durante o tempo não planejado.

6 – Grave – O paciente participa de poucas atividades sociais devido ao medo, hostilidade ou desconfiança. Quando abordado, o paciente mostra uma forte tendência a romper as interações e tende geralmente a isolar-se dos outros.

7 – Extremo – O paciente não consegue envolver-se nas atividades sociais devido a medo pronunciado, hostilidade ou delírios persecutórios. Tanto quanto possível ele evita todas as interações e permanece isolado dos outros.

Escala de Qualidade de Vida

Indique a pontuação adequada para cada um dos seguintes itens da entrevista clínica. As definições, descrições e procedimentos encontram-se anexados ao protocolo do PROERTA

Relações interpessoais							
relações com familiares	0	1	2	3	4	5	6
relações íntimas	0	1	2	3	4	5	6
conhecidos	0	1	2	3	4	5	6
nível de atividade social	0	1	2	3	4	5	6
retraimento social	0	1	2	3	4	5	6
relações socio-sexuais	0	1	2	3	4	5	6
Papel instrumental							
ocupação	0	1	2	3	4	5	6
realização pessoal	0	1	2	3	4	5	6
aprovação das capacidades pessoais	0	1	2	3	4	5	6
satisfação ocupacional	0	1	2	3	4	5	6
Funções intrapsíquicas							
grau de motivação	0	1	2	3	4	5	6
curiosidade	0	1	2	3	4	5	6
anedonia	0	1	2	3	4	5	6
aproveitamento do tempo	0	1	2	3	4	5	6
capacidade de empatia	0	1	2	3	4	5	6
interação emocional	0	1	2	3	4	5	6