

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Análise do perfil de prescrição farmacológica e de sua correlação com aspectos sociodemográficos, clínicos, cognitivos e funcionais de uma amostra de pacientes brasileiros com Esquizofrenia

Lucas Machado Mantovani

Belo Horizonte

2021

Lucas Machado Mantovani

Análise do perfil de prescrição farmacológica e de sua correlação com aspectos sociodemográficos, clínicos, cognitivos e funcionais de uma amostra de pacientes brasileiros com Esquizofrenia

Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. João Vinícius Salgado

Belo Horizonte

2021

043 Mantovani, Lucas Machado.
Análise do perfil de prescrição farmacológica e de sua correlação com aspectos sociodemográficos, clínicos, cognitivos e funcionais de uma amostra de pacientes brasileiros com Esquizofrenia [manuscrito] / Lucas Machado Mantovani. – 2021.
105 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. João Vinícius Salgado.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Esquizofrenia. 3. Antipsicóticos. 4. Antagonistas Colinérgicos. 5. Doença Iatrogênica. 6. Cognição. I. Salgado, João Vinícius. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

Análise do perfil de prescrição farmacológica e de sua correlação com aspectos sociodemográficos, clínicos, cognitivos e funcionais de uma amostra de pacientes brasileiros com Esquizofrenia.

LUCAS MACHADO MANTOVANI

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Prof(a). Clarissa Severino Gama

UFRGS

Prof(a). Fábio Lopes Rocha

IPSEMG

Prof(a). Breno Fiuza Cruz

UFMG

Prof(a). Maila de Castro Lourenço das Neves

UFMG

Prof(a). João Vinicius Salgado - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 10 de maio de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Maila de Castro Lourenco das Neves, Professora do Magistério Superior**, em 10/05/2021, às 12:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Vinicius Salgado, Membro de comissão**, em 10/05/2021, às 12:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabio Lopes Rocha, Usuário Externo**, em 10/05/2021, às 15:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Breno Fiuza Cruz, Professor do Magistério Superior**, em 10/05/2021, às 16:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Clarissa Severino Gama, Usuário Externo**, em 13/05/2021, às 15:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0692722** e o código CRC **141EB057**.

LUCAS MACHADO MANTOVANI

**ANÁLISE DO PERFIL DE PRESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA E DE SUA
CORRELAÇÃO COM ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS,
COGNITIVOS E FUNCIONAIS DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES
BRASILEIROS COM ESQUIZOFRENIA**

Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Neurociências

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Diretor do Instituto de Ciências Biológicas: Prof. Carlos Augusto Rosa

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Neurociências: Prof. Hani Camille Yehia

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Evandro e Barbara, pelo exemplo de determinação neste árduo e certo caminho dos estudos e da ciência.

“Não é um anti-histamínico. Ele é um ganglioplégico. Do ponto de vista anticolinérgico, é colocado entre o Diparcol e o Parsidol. Mas também é simpatolítico. É um espasmolítico poderoso. Sua ação central é exteriorizada por propriedades antieméticas, hipotérmicas e antitérmicas. Sua ação potencializadora contra muitos agentes farmacodinâmicos tem nos interessado principalmente.”

LABORIT, H. *et al.* Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP) *apud* LÓPEZ-MUÑOZ, F. *et al.* History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 17, n. 3, p. 113-35, 2005

“Os efeitos do novo tratamento foram extraordinários. Os primeiros relatórios publicados foram sobre a capacidade de resposta dos estados agitados, hiperativos e maníacos à clorpromazina. A prática psiquiátrica padrão vinha sendo evitar assumir qualquer responsabilidade clínica por tais pacientes, se possível. Muitos dos colegas de [Jean] Deniker não souberam da nova descoberta até que sua equipe júnior começou a aparecer nos corredores de admissão do hospital, oferecendo-se para levar apenas esses pacientes direto para sua enfermaria. Pouco tempo depois, a queda nos níveis de ruído era evidente até mesmo para os membros da população que moravam ou trabalhavam perto do asilo.”

HEALY, D. **The creation of psychopharmacology.** London: Harvard University Press, 2002

RESUMO

Introdução: A Esquizofrenia é uma doença mental grave e incapacitante. Prejuízos cognitivos primários estão entre os principais preditores desta incapacidade, e vêm merecendo a atenção da literatura nos últimos 25 anos. Os medicamentos antipsicóticos são efetivos para o tratamento da crise psicótica, mas até o momento não há evidências de benefícios sobre os sintomas cognitivos. Os protocolos de tratamento estão gradualmente incorporando recomendações farmacológicas visando evitar iatrogenias cognitivas. Existem evidências de que doses elevadas de antagonistas dopaminérgicos e muscarínicos possuem o potencial de prejudicar a cognição na Esquizofrenia.

Objetivos: Descrever o perfil de prescrição farmacológica de pacientes ambulatoriais com Esquizofrenia vivendo no Brasil, e verificar a sua correlação com o perfil sociodemográfico, clínico, sintomático, de desempenho cognitivo e de funcionamento em vida diária. A principal hipótese é a de que o conhecido baixo nível educacional do país torne difícil a percepção de iatrogenias cognitivas por meio de um efeito-piso.

Métodos: Dados de 144 pacientes foram utilizados neste trabalho, provenientes de 4 centros de tratamento ambulatorial. Dados sociodemográficos e clínicos foram coletados por meio de entrevista semiestruturada. A PANSS foi utilizada para a quantificação sintomática. Pacientes em monoterapia antipsicótica foram divididos em grupos de “típicos” e “atípicos”. Doses antipsicóticas foram padronizadas em equivalente-clorpromazina, e doses anticolinérgicas em equivalente-benzotropina. A BACS foi utilizada para avaliação cognitiva, a UPSA para avaliação da capacidade funcional, e a PSP para avaliação do funcionamento em mundo real.

Resultados: Nossa amostra tinha 50,7% em uso de antipsicótico típico em monoterapia, 34% em uso de antipsicótico atípico em monoterapia, 6,3% em uso de duas classes de antipsicótico, e 9% dos pacientes estavam em uso de clozapina. A dose antipsicótica média dos pacientes em monoterapia foi de 420,1mg/d de equivalente-clorpromazina. Foi verificado que 68,9% de pacientes em monoterapia antipsicótica estava em uso de pelo menos um medicamento com efeito anticolinérgico, numa média de 3mg/d de equivalente-benzotropina, com predominância do uso de biperideno. O antipsicótico atípico é mais utilizado em pacientes de maior escolaridade, com adoecimento mais tardio e mais recente, em tratamento num centro terciário, em dose mais baixa e com menor frequência de uso de anticolinérgicos. Clozapina só foi utilizada nos centros secundário e terciário. Em nossa amostra de pacientes com baixa escolaridade, a classe farmacológica e a dose antipsicótica não evidenciaram exercer impacto iatrogênico independente sobre o desempenho cognitivo, e a carga anticolinérgica apresentou apenas uma tendência de impactar negativamente em Atenção e Velocidade de Processamento. Classe farmacológica e carga anticolinérgica não evidenciaram exercer impacto iatrogênico independente sobre o desempenho funcional, e a dose antipsicótica apresentou apenas uma tendência de impactar negativamente em Habilidades de Transporte e Habilidades para Tarefas Domésticas na capacidade funcional.

Conclusões: O perfil de prescrição farmacológica de pessoas com Esquizofrenia no nosso meio pode ser aprimorado, assim como o protocolo oficial disponível. Entretanto, não encontramos evidências claras de um impacto iatrogênico sobre o desempenho cognitivo e funcional, o que possivelmente se deve a um efeito-piso mediado pela baixa escolaridade de nossa população.

Palavras-chave: Esquizofrenia, antipsicóticos, anticolinérgicos, iatrogenia, desempenho cognitivo, desempenho funcional

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a serious and disabling mental illness. Primary cognitive impairment is a major determinant of such disability and became the focus of research in the last 25 years. Antipsychotic medication is effective in the treatment of psychotic crisis, but currently there is no evidence of enhancement of cognitive symptoms. Treatment protocols are progressively integrating pharmacological recommendations aiming at avoiding cognitive iatrogenesis. Many are the evidences of secondary cognitive impairment in Schizophrenia due to high doses of dopaminergic and muscarinic antagonists.

Objectives: To describe the pharmacological treatment profile of community-dwelling patients with Schizophrenia living in Brazil, and correlate it with sociodemographic, clinical, symptomatic, and cognitive and everyday functioning performance. The main hypothesis is that iatrogenic cognitive impairment may be masked by a floor-effect, related to the low educational status of our country.

Methods: We assessed 144 patients in this research, from 4 community-dwelling treatment facilities. Sociodemographic and clinical data were collected through a semi-structured interview. Symptoms were assessed by the PANSS. Patients in antipsychotics monotherapy were divided in “typical” and “atypical” groups. Antipsychotic doses were converted to chlorpromazine equivalents, and anticholinergic doses to benztropine equivalents. Cognitive performance was assessed by the BACS, functional capacity by the UPSA, and real-world functioning by PSP.

Results: Our sample had 50,7% in typical antipsychotic monotherapy, 34% of atypical antipsychotic monotherapy, 6,3% using both antipsychotic groups, and 9% were on clozapine regimen. The mean antipsychotic dose in patients on monotherapy regimen was 420,1mg/day of chlorpromazine-equivalent. We found 68,9% patients taking at least one anticholinergic medication, mainly biperiden, among those in antipsychotic monotherapy, with a mean dose of 3mg/day of benztropine-equivalent. Atypical antipsychotics are used more frequently in people with higher educational status, lower age of disease onset, lower duration of disease and from a tertiary treatment facility, in lower doses, and are less likely to be combined with anticholinergic medication. Only secondary and tertiary treatment facilities had patients taking clozapine. In our sample with low educational status, antipsychotic pharmacological group and antipsychotic dose were not related to independent iatrogenic cognitive impairment, whereas anticholinergic load presented only a statistical tendency to impair Attention and Speed of Processing. Antipsychotic pharmacological group and anticholinergic load were not related to independent iatrogenic functional impairment, whereas antipsychotic dose presented only a tendency to impair Transportation Skills and Household Management in Functional Capacity.

Conclusions: The pharmacological treatment profile of community-dwelling patients with Schizophrenia living in Brazil should be improved, as well as the current official recommendations. Nonetheless, there are no clear evidences of an iatrogenic effect on cognitive and functional performances, what possibly is due to a floor-effect mediated by the low educational status of our population.

Keywords: Schizophrenia, antipsychotics, anticholinergics, iatrogenesis, cognitive performance, functional performance

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

5-HT – Serotonina

AC – Anticolinérgico(s)

AP – Antipsicótico(s)

APA – *American Psychiatric Association* – Associação Psiquiátrica Americana

ASM – Ambulatório de Saúde Mental

BACS – *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* - Avaliação Breve da Cognição em Esquizofrenia

BACS-J – Versão japonesa da BACS

CATIE – *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*

CID – Classificação Internacional de Doenças

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa

d – dia

dp – desvio-padrão (desvios-padrão)

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DSM-5 – 5ª edição do DSM

DSM-III – 3ª edição do DSM

DSM-IV-TR – 4ª edição revisada do DSM

FDA – *Food and Drug Administration*

FHEMIG – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

IPAP – *International Psychopharmacology Algorithm Project*

IRS – Instituto Raul Soares

MATRICS – *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*

MCCB – *MATRICS Consensus Cognitive Battery*

mg – miligrama(s)

MINI-Plus – *Mini International Neuropsychiatric Interview* – Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

MoCA – *Montreal Cognitive Assessment*

n – sujeitos

NIMH – *National Institute of Mental Health*

OMS – Organização Mundial da Saúde – *World Health Organization*

PANSS – *Positive and Negative Syndrome Scale* – Escala das Síndromes Positiva e Negativa

PNUD – Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento

PSP – Performance Social e Pessoal – *Personal and Social Performance*

Res. – Resolução

IBM SPSS – Originalmente o nome era acrônimo de *Statistical Package for the Social Sciences*, mas na atualidade a parte SPSS do nome completo do software (IBM SPSS) não tem significado

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UBS – Unidade Básica de Saúde

UCSD – *University of California in San Diego*

UPSA – *UCSD Performance-based Skills Assessment*

UPSA-1-BR – versão brasileira da UPSA

Vel. – Velocidade

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Amostras de interesse para cada etapa da análise de dados 54

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Perfis sociodemográfico, clínico, sintomático e farmacológico da amostra total, dividido por centros de tratamento	56
TABELA 2. Análise comparativa dos perfis sociodemográfico, clínico, sintomático e de doses do perfil farmacológico de pacientes em uso de antipsicóticos típicos ou atípicos em monoterapia	58
TABELA 3. Análise de correlação entre os perfis sociodemográfico, clínico e sintomático, e doses do perfil farmacológico	59
TABELA 4. Perfil cognitivo e análise comparativa do desempenho cognitivo de pacientes em uso de antipsicóticos típicos e atípicos em monoterapia	61
TABELA 5. Análise de correlação entre a dose antipsicótica e o desempenho cognitivo de 94 pacientes com Esquizofrenia	63
TABELA 6. Análise comparativa do desempenho cognitivo de pacientes em uso de medicamentos com e sem efeito anticolinérgico	64
TABELA 7. Análise de correlação entre variáveis clínicas, sintomas, dose anticolinérgica e desempenho cognitivo de 63 pacientes com Esquizofrenia	65
TABELA 8. Perfil funcional e análise comparativa do desempenho funcional de pacientes em uso de antipsicóticos típicos e atípicos em monoterapia	67
TABELA 9. Análise de correlação entre a dose antipsicótica e o desempenho funcional de 63 pacientes com Esquizofrenia	69
TABELA 10. Análise comparativa do desempenho funcional de pacientes em uso de medicamentos com e sem efeito anticolinérgico	70
TABELA 11. Análise de correlação entre a dose anticolinérgica e o desempenho funcional de 43 pacientes com Esquizofrenia	70

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	101
ANEXO 2. Entrevista semiestruturada para coleta de dados sócio- demográficos, clínicos e farmacológicos	102
ANEXO 3. Planilha de quantificação da carga de bloqueio dopaminérgico	104
ANEXO 4. Planilha de quantificação da carga de bloqueio colinérgico	105

SUMÁRIO

1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	17
1.1. Introdução	17
1.2. Esquizofrenia: síndrome demencial ou transtorno psicótico?	18
1.3. Prejuízos cognitivos, Esquizofrenia e o impacto funcional	22
1.4. Relação entre a classe farmacológica e os prejuízos cognitivos na Esquizofrenia	24
1.5. Relação entre a dose dos medicamentos antipsicóticos e os prejuízos cognitivos na Esquizofrenia	26
1.6. Relação entre a dose dos medicamentos anticolinérgicos e os prejuízos cognitivos na Esquizofrenia	29
1.7. Protocolos de tratamentos para Esquizofrenia	33
2. JUSTIFICATIVA	39
3. OBJETIVOS	42
3.1. Objetivo Geral	42
3.2. Objetivos Específicos	42
4. MÉTODOS	43
4.1. Delineamento do Estudo	43
4.2. Critérios de Inclusão	44
4.3. Critérios de Exclusão	44
4.4. Protocolo Experimental	44
4.5. Instrumentos	45
4.6. Tratamento dos dados	49
4.7. Análise Estatística	53

5. RESULTADOS	54
5.1. Caracterização amostral	55
5.2. Análise comparativa dos pacientes de acordo com a classe farmacológica em monoterapia	56
5.3. Análise da correlação entre variáveis intervenientes e doses do perfil farmacológico	59
5.4. Análise da influência da prescrição farmacológica sobre o desempenho cognitivo	60
5.4.1. Classe farmacológica	60
5.4.2. Dose antipsicótica	62
5.4.3. Carga anticolinérgica	63
5.5. Análise da influência da prescrição farmacológica sobre o desempenho funcional	65
5.5.1. Classe farmacológica	66
5.5.2. Dose antipsicótica	67
5.5.3. Carga anticolinérgica	69
6. DISCUSSÃO	71
7. CONCLUSÕES	88
REFERÊNCIAS	90
ANEXOS	100

1) ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1.1) Introdução

A Esquizofrenia é amplamente reconhecida como um dos transtornos mais incapacitantes entre jovens ao redor do mundo, com uma prevalência que varia entre 0,3% e 0,66% ao longo da vida e uma incidência de 10,2 a 22 por 100.000 pessoas-ano (VAN OS & KAPUR, 2009). De acordo com o “Relatório Mundial sobre a Deficiência”, publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2011, a Esquizofrenia ocupa a nona posição entre as doenças mais incapacitantes do mundo, entre pessoas com menos de 60 anos provenientes de países em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

A doença é definida pela quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) pela ocorrência de anormalidades, com duração de pelo menos 1 mês, em dois ou mais dos seguintes domínios: delírios, alucinações, pensamento desorganizado, comportamento grosseiramente desorganizado e sintomas negativos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Quando diante de um paciente com sinais e sintomas de um quadro psicótico, o psiquiatra deve avaliá-lo com base em oito dimensões: os cinco domínios descritos acima, além de sintomas cognitivos, depressivos e maníacos (HECKERS *et al*, 2013). A Esquizofrenia ainda engloba prejuízos em uma ou mais das grandes áreas do funcionamento, com a persistência de sinais e sintomas atenuados da doença por pelo menos 6 meses (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Na 11ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-11), lançada em meados de 2018 e que passará a vigorar no ano de 2022, a Esquizofrenia é caracterizada por alterações comportamentais em múltiplos domínios mentais, incluindo o pensamento (por exemplo, delírios e desorganização do pensamento formal), a sensopercepção (por exemplo, alucinações), a autopercepção (por exemplo, a experiência de que os seus sentimentos, impulsos, pensamentos ou comportamentos estão sob o controle de uma força externa), a cognição (por exemplo, alteração da atenção, memória verbal e cognição social), a volição (por exemplo, falta de motivação), o afeto (por exemplo, diminuição da expressão emocional), e comportamento (por exemplo, comportamento bizarro ou despropositado, imprevisível ou resposta emocional inapropriada interferindo na organização do comportamento). De acordo com este manual classificatório, os sintomas cardinais são

aqueles considerados psicóticos, os quais devem estar presentes também por pelo menos 1 mês (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Tanto o DSM-5 quanto a proposta da CID-11 trazem em seus textos definições precisas e coincidentes sobre cada um dos sintomas que elencam em seus critérios diagnósticos. Segundo o DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013), os delírios são crenças fixas, não passíveis de mudança à luz de evidências conflitantes, e as alucinações são experiências semelhantes à percepção que ocorrem sem um estímulo externo. Tomados em conjunto, delírios e alucinações são a base fenomenológica do que convencionou-se chamar em psiquiatria clínica de psicose, ou sintomas psicóticos. O pensamento desorganizado é definido por um afrouxamento ou descarrilamento das associações, tornando muitas vezes bastante difícil a compreensão daquilo que se expressa por meio da linguagem. O mesmo se dá, do ponto de vista motor, com o comportamento desorganizado – indo de um proceder tolo ou mesmo pueril, até mesmo uma grave agitação psicomotora. Os sintomas negativos atualmente podem ser agrupados em dois grandes domínios; a expressão emocional diminuída inclui reduções na expressão de emoções pelo rosto, no contato visual, na entonação da fala (prosódia) e nos movimentos das mãos, da cabeça e da face, os quais normalmente conferem ênfase emocional ao discurso; já a avolia é uma redução em atividades motivadas, autoiniciadas e com uma finalidade.

1.2) Esquizofrenia: síndrome demencial ou transtorno psicótico?

Apesar das descrições clássicas da *Dementia Praecox* de Emil Kraepelin e dos Sintomas Fundamentais da Esquizofrenia de Eugen Bleuler, no início do século XX, o que hoje tanto o DSM-5 quanto a proposta da CID-11 reconhecem como o comprometimento cognitivo e funcional da Esquizofrenia recebeu pouco espaço na clínica psiquiátrica durante a maior parte das décadas subsequentes em razão de sua pouca especificidade e da propensão a provocar um excesso de diagnósticos imprecisos na área (ANDREASEN, 1997). A percepção de que a psicose deveria ser considerada o grande marcador fenomenológico a partir do qual a Esquizofrenia seria identificada tornou-se mais forte com o distinto trabalho de Kurt Schneider que, em meados do século XX, desenvolveu seus próprios sintomas fundamentais, ou de primeira ordem, que mais tarde seriam conhecidos como “schneiderianos” (SCHNEIDER, 1970). A terceira edição do DSM (DSM-III), lançada em 1980, consolidou esta tendência de hierarquização dos sintomas psicóticos sobre todos os demais na

Esquizofrenia ao criar a ideia de “critérios diagnósticos”, e incluir os sintomas de primeira ordem de Kurt Schneider como patognomônicos para tal – a simples presença de algum deles já seria suficiente para o estabelecimento do diagnóstico de Esquizofrenia (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1980; ANDREASEN, 1997).

A ideia original do psiquiatra alemão Emil Kraepelin era a de que a Demência Precoce era uma forma de doença neurodegenerativa que vitimava pessoas entre a segunda e a terceira década de vida, comprometendo muito precocemente e de maneira definitiva a independência e a qualidade de vida. Na primeira versão traduzida para a língua inglesa, em 1919, da oitava edição do livro-texto “*Dementia Praecox and Paraphrenia*” (KRAEPELIN, 1919), o autor atribui a degeneração demencial a dois grandes grupos sintomáticos. O primeiro é descrito como um “enfraquecimento de atividades emocionais, que permanentemente constitui a força motriz da volição; a atividade mental e o instinto ocupacional se tornam mudos; o resultado deste grave processo patológico é o embotamento emocional, prejuízo de atividades mentais, perda do controle sobre a volição, sobre os esforços e sobre a vida independente” O segundo grupo diz respeito à “perda da unidade interna de atividades intelectuais, emoções e volição; a conexão entre pensar e sentir, entre deliberação ou atividade emocional e a execução prática, está perdida; as emoções não correspondem às ideias.” Para Kraepelin, a Demência Precoce era uma perturbação primária no funcionamento cognitivo e mental, atingindo especialmente atenção, memória e comportamento objetivado. A psicose era um fenômeno frequentemente presente, porém secundário. Ainda, e mais importante, o que interessava a Kraepelin do ponto de vista clínico era, em essência, o prognóstico funcional do paciente e, conseqüentemente, a capacidade de se realizar um diagnóstico diferencial da Demência Precoce com a Doença Maníaco-Depressiva, na qual haveria em contrapartida um *restitutio ad integrum* no seguimento longitudinal.

Por sua vez, coube ao psiquiatra suíço Eugen Bleuler, em 1911, cunhar o termo “Esquizofrenia”. Na edição em espanhol de seu livro “*Demencia Precoz y el Grupo de las Esquizofrenias*” (BLEULER, 1960) identifica-se a discordância que o autor tem quanto à concepção original de Kraepelin de que a doença tinha necessariamente um início precoce e que era acompanhada inexoravelmente de um processo demencial (MCGLASHAN, 2011). Para Bleuler, os sintomas fundamentais da Esquizofrenia residiam em prejuízo das associações, da reatividade afetiva, da atenção, da vivência volitiva e na presença do autismo. Da mesma forma como pensava Kraepelin, Bleuler atribuía aos sintomas psicóticos um estatuto secundário, não-essencial, acessório. Segundo Andreasen (1997), tanto para Bleuler

quanto para Kraepelin, uma anormalidade cognitiva básica explicaria a diversidade de sintomas observados na Esquizofrenia, incluindo o que hoje denominamos como sintomas positivos e negativos. Estudos mais recentes atribuem aos sintomas negativos uma relação cada vez mais estreita com processos cognitivos básicos no giro cingulado anterior e nos córtices pré-frontais, particularmente vivência volitiva, capacidade de abstração, comportamento objetivado, fluência verbal e modulação afetiva (BARCH & DOWD, 2010; GALDERISI *et al.*, 2018).

Paralelamente às discussões psicopatológicas a respeito da natureza diagnóstica da Esquizofrenia, um ponto fundamental da história desta doença e do aprimoramento de seus conceitos foi o surgimento da psicofarmacologia, em 1952, quando identificaram-se propriedades antipsicóticas na clorpromazina (LÓPEZ-MUÑOZ *et al.*, 2005). Um marco da revolução que este fato gerou é exemplificado por dados encontrados num livro-texto publicado na década de 1970, chamado “*Schizophrenia Today*”, editado por Kemali *et al.* (1976). Segundo esta publicação, na década de 1920 nos Estados Unidos 60% das pessoas com Esquizofrenia tinham como prognóstico viverem o restante de suas vidas dentro de hospitais psiquiátricos, restando a somente 20% dos pacientes a possibilidade de reintegração à vida social. Naquele país, em 1955, aproximadamente 550.000 pessoas com Esquizofrenia moravam dentro de instituições de longa permanência, numa curva progressivamente ascendente até então. Com a introdução no mercado americano da clorpromazina a partir de 1956, o que se observa é uma inversão abrupta da curva de moradores em hospitais psiquiátricos, chegando ao ponto de se identificar num estudo epidemiológico da década de 1960 que 56% daqueles moradores passaram a ter a possibilidade de retorno ao convívio comunitário (BROWN *et al.*, 1966 *apud* KEMALI *et al.*, 1976).

A farmacoterapia teve um papel fundamental no tratamento de pessoas com Esquizofrenia a partir de meados do século XX, contribuindo para a mudança de paradigma do modelo de cuidados hospitalar-asilar para uma lógica comunitária e socialmente integrativa dos pacientes. Curiosamente, se foi a partir do DSM-III que a psicose se tornou o principal critério diagnóstico para a Esquizofrenia, como apontado, também foi nesta mesma versão do manual classificatório que houve a inclusão de modo mais enfático das consequências funcionais e de perda de qualidade de vida a partir do surgimento da doença nos pacientes. Segundo o DSM-III, um dos critérios diagnósticos subsidiários às essenciais manifestações psicóticas seria a “*deterioração a partir de um nível anterior de funcionamento (...) em áreas como trabalho, relações sociais e autocuidado*”. Some-se a isso uma descrição

no mesmo texto de que “*invariavelmente o paciente precisa de (...) uma supervisão para ter assegurados cuidados alimentares e de higiene, assim como protegê-lo das consequências do julgamento precário e do comprometimento cognitivo*” (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1980).

Analisando com um certo distanciamento histórico o que ocorreu com a abordagem diagnóstica e terapêutica da Esquizofrenia entre os anos 1950 e 1980, pode-se dizer que tivemos a priorização da psicose como elemento fenomenológico fundamental da doença, o surgimento de psicofármacos específicos para o tratamento de psicoses e um consequente movimento de desospitalização e reintegração à comunidade de pessoas que não mais representavam um “risco social” por força de seus delírios persecutórios e vozes de comando. Foi a partir deste movimento que pessoas com Esquizofrenia voltaram a se defrontar com os desafios do convívio social, com a necessidade de gerar e gerir renda, de terem uma vida independente, de lidarem com as nuances dos vínculos afetivos e familiares, e de experimentarem o que hoje tentamos definir em poucas palavras como “funcionamento em vida diária” e “qualidade de vida”. Não surpreende, portanto, que tais aspectos funcionais se tornariam parte do DSM logo em sua terceira edição, em 1980, quando todos os elementos necessários para se colocar o paciente com Esquizofrenia à prova no convívio social já estavam presentes.

Pacientes com Esquizofrenia possuem, de fato, um funcionamento social aquém de seu potencial, em comparação com pessoas sem a doença. No geral, atingem menos comumente marcos da vida adulta, como vínculos conjugais, vida ocupacional e independência financeira, por exemplo (SHARMA & ANTONOVA, 2003). Um estudo conduzido em 6 países europeus (WIERSMA *et al.*, 2000) identificou que até 83% tem algum tipo de prejuízo funcional persistente, sendo que 1/4 destes pode ser considerado grave. Por volta de 2/3 dos pacientes com Esquizofrenia não se casaram ou tiveram filhos, e somente 20% estavam empregados em funções de livre concorrência ao tempo da pesquisa, dado que subiu para 50% quando consideradas funções protegidas. Estudo semelhante em nosso meio, realizado na região metropolitana de Belo Horizonte, identificou que pessoas com Esquizofrenia na quinta década de vida, vivendo na comunidade e em fase de remissão de sintomas psicóticos, possuem maior probabilidade de estarem sem trabalho (desempregadas ou aposentadas por invalidez), solteiras e sem filhos, em comparação com pessoas sem a doença e pareadas para a idade e nível de escolaridade (MANTOVANI *et al.*, 2015).

1.3) Prejuízos cognitivos, Esquizofrenia e o impacto funcional

A introdução dos antipsicóticos na prática psiquiátrica a partir da década de 1950 trouxe a esperança de que a redução dos sintomas psicóticos e a consequente desospitalização viriam necessariamente acompanhadas de maior integração dos pacientes à vida comunitária, o que na verdade não ocorreu (GREEN & HARVEY, 2014). Esta incômoda percepção salientou a necessidade de se pensar a Esquizofrenia como uma síndrome complexa, composta por vários domínios independentes e com mecanismos neurobiológicos distintos, não necessariamente explicados simplesmente por um modelo de hiperatividade dopaminérgica (HOWES & KAPUR, 2009).

Alterações cognitivas vêm sendo reconhecidas, a partir da década de 1990, como importantes preditores de prognóstico, funcionamento social e qualidade de vida na Esquizofrenia, retomando de modo inequívoco as ideias originais de Kraepelin e Bleuler (GREEN, 1996; GREEN *et al.*, 2000). Dois paradigmas possuem maior convergência na literatura, a saber: prejuízos cognitivos se iniciam antes da primeira crise psicótica, ainda na infância e adolescência; e os prejuízos cognitivos se mantêm relativamente estáveis ao longo da vida, apresentando algum novo declínio após os 65 anos (KEEFE, 2014; GREEN *et al.*, 2019).

Em termos de gravidade, Keefe (2014) aponta que os prejuízos cognitivos que usualmente se iniciam na adolescência, naquelas pessoas que mais tarde desenvolvem Esquizofrenia, se situam ao redor de 1,5 desvio-padrão (dp) abaixo dos controles. Um padrão de declínio mais agudo seria observável logo após o desencadeamento da primeira crise psicótica, chegando a 2,5 dp em média abaixo de controles em escores compostos, e prejuízos observados em todos os domínios usualmente mensurados. Uma revisão recente, entretanto, apresenta dados quantitativos mais conservadores, estabelecendo que os prejuízos cognitivos de pacientes com Esquizofrenia estariam entre 0,75 e 1,5 dp abaixo dos controles, podendo se tornar mais grave em memória de longo prazo e velocidade de processamento (GREEN *et al.*, 2019).

Praticamente todos os domínios cognitivos são passíveis de alteração na Esquizofrenia, dentre os quais se destacam como mais importantes a memória de trabalho, atenção e vigilância, aprendizado e memória verbais, aprendizado e memória visuais, raciocínio e solução de problemas e velocidade de processamento e cognição social (KEEFE & HARVEY, 2012).

Prejuízos na vigilância em pessoas com Esquizofrenia estão relacionados a vários aspectos desfavoráveis do prognóstico, incluindo incompetência social, problemas no funcionamento em vida diária e dificuldades de aprendizagem. As habilidades envolvidas no aprendizado e na memória incluem a aquisição de novas informações, a retenção ao longo do tempo e o reconhecimento de elementos previamente apresentados, o que pode se dar tanto do ponto de vista verbal quanto visual. Prejuízos no aprendizado e memória verbais possuem uma correlação empírica com dificuldades no funcionamento em mundo real, ao passo que falhas neste mesmo domínio no campo visual estão relacionadas em maior ou menor grau a situação ocupacional, aproveitamento em programas de reabilitação e capacidade funcional. O raciocínio e a capacidade de resolução de problemas são domínios cognitivos fundamentais no comportamento adaptativo, o que se sabe estar bastante prejudicado em pessoas com Esquizofrenia e interferir na capacidade de vida independente. A redução na velocidade de processamento de informações também interfere de maneira negativa em tarefas direcionadas, necessárias para a inserção no mercado de trabalho, e nas interações interpessoais, nas quais um aumento no tempo de latência para resposta pode dificultar o estreitamento de vínculos (KEEFE & HARVEY, 2012).

A memória de trabalho é identificada como um componente central e integrativo dos prejuízos cognitivos na Esquizofrenia, uma vez que se relaciona com uma variedade de outros domínios como atenção, planejamento, memória e inteligência (KEEFE, 2000). A cognição social, também um elemento integrativo dentre os vários domínios da cognição, é classicamente composta pela teoria da mente e pelo reconhecimento de expressões emocionais e sociais. Indivíduos com Esquizofrenia têm sabidos prejuízos estáveis em testes de reconhecimento de expressão facial, especialmente emoções negativas e medo, o que resulta em deficiências marcantes de interação social (KEEFE & HARVEY, 2012).

Existem muitos motivos pelos quais uma pessoa pode ou não ter sucesso em atividades do funcionamento em vida diária. Por exemplo, alguém pode se sentir desmotivado a procurar por um emprego por fatores sociodemográficos ou ambientais, como uma taxa elevada de desemprego, uma situação financeira familiar satisfatória, ou mesmo em função do recebimento de algum benefício previdenciário compensatório. Há também evidências de que proeminentes sintomas negativos (BOWIE *et al.*, 2006) ou depressivos (REICKMANN *et al.*, 2005) em pacientes com Esquizofrenia interferem negativamente em habilidades interpessoais. No entanto, o melhor preditor individual do funcionamento (funcionamento em vida diária, ou alcance de marcos da vida adulta como trabalho e renda) parece ser a cognição,

especialmente comprometida na Esquizofrenia (GREEN et al., 2000). Cognição e funcionamento possuem uma correlação consistente em nível moderado ($r=0,3$) para domínios individuais e em nível forte para escores compostos ($r=0,5$) (GREEN *et al.*, 2019).

No estudo dos determinantes do funcionamento em vida Diária, é muito importante ter em mente as diferenças entre o que uma pessoa é capaz de fazer (competência) e o que uma pessoa de fato faz (desempenho). Enquanto o primeiro é chamado de capacidade funcional, o segundo recebe a denominação de funcionamento em mundo real. Dados existentes na literatura suportam a forte correlação entre capacidade funcional e funções cognitivas (KEEFE et al., 2006). Mais especificamente, velocidade de processamento, memória episódica e funções executivas estão associadas com atividades comunitárias; enquanto memória de trabalho e episódica, além de fluência verbal, estão mais fortemente relacionadas com competência social (MCCLURE et al., 2007). Em geral, parece que a memória de trabalho é o mais forte preditor individual da capacidade funcional (VESTERAGER et al., 2012).

1.4) Relação entre a classe farmacológica e os prejuízos cognitivos na Esquizofrenia

Dois grandes grupos de medicamentos com função antipsicótica são reconhecidos para o tratamento da Esquizofrenia, os típicos (neurolépticos, convencionais ou de primeira geração) e os atípicos (de segunda geração). Exemplos de medicamentos típicos incluem haloperidol, trifluoperazina, clorpromazina e tioridazina; dentro os atípicos podemos citar risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e clozapina. Ambas as classes possuem como semelhança o potencial de modulação da transmissão dopaminérgica em via mesolímbica, na imensa maioria das vezes por antagonismo de receptores dopaminérgicos 2 (D2) em neurônios do corpo estriado, o que se acredita ser fundamental para a redução da transmissão dopaminérgica aberrante advinda da área tegmentar ventral (VTA) do mesencéfalo na psicose da Esquizofrenia (KAPUR *et al.*, 2006). Por sua vez, sua diferença farmacológica essencial reside no fato de os antipsicóticos atípicos modularem o efeito dopaminérgico em via nigroestriatal por meio de um antagonismo paralelo em receptores serotoninérgicos 2A (5-HT2A), resultando em menor propensão a sintomas extrapiramidais (STAHL, 2014). O mesmo efeito seria o substrato teórico da ideia de que antipsicóticos atípicos teriam um potencial de não agravarem os prejuízos cognitivos advindos da hipótese de transmissão dopaminérgica deficitária em via mesocortical, tanto da área tegmentar ventral do

mesencéfalo para o córtex pré-frontal orbitofrontal, quanto para o dorsolateral (HOWES & KAPUR, 2009).

Atualmente não existem quaisquer tratamentos, farmacológicos ou não, aprovados especificamente para a remediação cognitiva na Esquizofrenia. A relação entre os efeitos terapêuticos dos medicamentos antipsicóticos e sua capacidade de interferir positivamente nos prejuízos cognitivos da Esquizofrenia tem sido matéria de grande controvérsia ao longo dos anos. No final dos anos 1980, quando a integralidade dos antipsicóticos disponíveis eram os neurolépticos (típicos, convencionais ou de primeira geração), havia um esforço notório de avaliação dos benefícios cognitivos que o controle dos sintomas psicóticos poderia trazer aos pacientes. Spohn & Strauss (1989), por exemplo, já argumentavam alguns relevantes pontos que mais tarde seriam objeto de pesquisa, particularmente com o advento dos antipsicóticos atípicos. Segundo os autores, os antipsicóticos típicos poderiam trazer alguns benefícios cognitivos na medida em que o controle da psicose contribuía para uma melhor organização do pensamento, diminuição de idiosincrasias ideativas e maior capacidade de vigilância pelo desinvestimento afetivo nos delírios, por exemplo. Porém, já nesta época, havia o entendimento de que os benefícios dos antipsicóticos típicos não se estendiam aos prejuízos cognitivos primários, que elevadas doses destes mesmos medicamentos poderiam agravar tais sintomas, e que o uso de medicamentos com efeito anticolinérgico adjuvante teria um potencial prejudicial especialmente sobre a aprendizagem e a memória.

A partir da década de 1990, com o lançamento comercial dos antipsicóticos atípicos, observou-se um recrudescimento do interesse na investigação do papel destes fármacos no tratamento dos diversos domínios sintomáticos na Esquizofrenia, além da psicose. Um estudo de 1994, publicado por Buchanan *et al.* (1994), buscou identificar diferenças em testes neuropsicológicos após 10 semanas (ensaio cego) e após 1 ano (ensaio aberto) de uso de clozapina e de haloperidol. Como seria comum em ensaios clínicos neste período, os pacientes do braço recebedor de haloperidol (ou qualquer outro antipsicótico típico) recebiam elevadas doses deste fármaco [20 miligramas por dia (mg/d) de haloperidol, ou 1200mg/d de equivalente-clorpromazina, por exemplo] com medicamentos anticolinérgicos adjuvantes, para alívio de sintomas extrapiramidais. Os resultados deste estudo revelaram uma melhora do perfil cognitivo de pacientes que estavam sob o regime de clozapina, tanto na fase cega quanto na fase aberta. Em 1999, outro estudo com metodologia semelhante (LEE *et al.*, 1999) encontrou melhor perfil cognitivo ao final de um ano em velocidade psicomotora, atenção e fluência verbal desde a sexta semana até um ano de seguimento naqueles indivíduos

submetidos a tratamento com clozapina, em comparação com antipsicóticos típicos, o que foi controlado para melhora de sintomas. Purdon *et al.* (2000) procederam com investigação semelhante envolvendo antipsicóticos típicos e atípicos, sendo suas drogas de escolha haloperidol, olanzapina e risperidona. O que se observou foi uma superioridade progressiva desde a semana 6 até a 54 do grupo randomizado para receber olanzapina no escore cognitivo composto em comparação à risperidona e ao haloperidol, porém um desempenho semelhante entre os grupos elencados para risperidona e haloperidol. Neste estudo os autores afirmam como limitação metodológica, mais uma vez, o fato de os pacientes em uso de haloperidol, mas também de risperidona, estarem fazendo uso de fármacos com efeito anticolinérgico.

Um estudo mais robusto, com maior número de pacientes e um delineamento mais cuidadoso, foi publicado em 2003 comparando os efeitos sobre o prejuízo cognitivo do uso de olanzapina e da risperidona em pacientes com Esquizofrenia (HARVEY *et al.*, 2003). Trezentos e setenta e sete pacientes tiveram seus tratamentos antipsicóticos suspensos gradualmente ao longo de uma semana, ao final da qual a avaliação cognitiva basal foi realizada. A análise estatística verificou equilíbrio de efeitos anticolinérgicos entre os dois grupos de randomização, assim como da melhora da psicopatologia, de modo a controlar o impacto destas variáveis sobre a interpretação dos dados. Ao final de 8 semanas, os dois grupos (olanzapina e risperidona) tiveram um benefício cognitivo estatisticamente significativo com relação ao nível basal, entre 0,5 e 1 dp, particularmente em função executiva, vigilância, aprendizado verbal e tarefas visuomotoras complexas.

1.5) Relação entre a dose dos medicamentos antipsicóticos e os prejuízos cognitivos na Esquizofrenia

Em 1999, Keefe *et al.* (1999) publicaram um importante trabalho de revisão sobre as evidências dos benefícios de uso de antipsicóticos atípicos sobre os prejuízos cognitivos na Esquizofrenia. Dentre várias importantes observações metodológicas acerca dos estudos revisados até aquela data, os autores elencaram a necessidade de delineamentos que levassem em consideração a padronização das funções cognitivas mais prejudicadas na Esquizofrenia, do intervalo livre de medicamentos para a avaliação cognitiva basal e da priorização de trabalhos comparativos entre um antipsicótico típico e pelo menos mais de um fármaco atípico, dada a heterogeneidade desta classe. Uma contribuição fundamental desta revisão, e que seria corroborada mais tarde por Harvey & Keefe (2001), é a importância de controle de

variáveis intervenientes, como os sintomas positivos e negativos, de modo a se evitar atribuir remediação cognitiva a remissões sintomáticas inespecíficas. Por fim, um ponto crucial apontado pelos dois trabalhos seria a necessidade de equiparação de doses entre os antipsicóticos estudados, típicos ou atípicos, levando-se em consideração a importância da transmissão dopaminérgica em funções cognitivas, particularmente aquelas dependentes de velocidade e habilidades motoras para serem executadas, assim como por ser um importante preditor da necessidade de uso de medicamentos anticolinérgicos adjuvantes para alívio de efeitos extrapiramidais.

A intensidade de ocupação de receptores dopaminérgicos D2 pode trazer impactos cognitivos relacionados à lentificação psicomotora decorrente do bloqueio da via nigroestriatal, que vai da substância negra do mesencéfalo ao corpo estriado dorsal (KARSPER & RESINGER, 2003). Segundo Seidman *et al.* (1993), a administração aguda de medicamentos antagonistas dopaminérgicos provocaria prejuízo no desempenho neuropsicológico em razão de seus efeitos sedativos, porém o uso crônico não parecia interferir em funções cognitivas independentes da motricidade. Kasper & Resinger (2003) sustentam que, apesar de medicamentos como haloperidol possuírem o potencial de provocar disforia e pior desempenho cognitivo, a contribuição do uso adjuvante de medicamentos com efeito anticolinérgico não deve ser descartada como mediadora deste prejuízo. Num artigo publicado em 2002, Green *et al.* (2002) fazem um estudo de longa duração comparando os efeitos cognitivos de risperidona e baixas doses de haloperidol em pacientes com Esquizofrenia crônica, no qual encontram como resultado uma ausência de diferença entre os dois grupos ao final de 2 anos, porém com o haloperidol evidenciando uma curva de aprimoramento cognitivo mais precoce. É interessante notar na discussão que os autores argumentam que se baixas doses de haloperidol (até 5mg/d, ou 300mg/d de equivalente-clorpromazina) podem trazer benefício cognitivo, é possível que este efeito se perca com doses maiores, como ocorria em estudos anteriores (doses de até 1200mg/d de equivalente-clorpromazina), em razão de fatores como acatisia, acinesia e disforia, os quais claramente não provocam prejuízos cognitivos, mas podem com eles interagir ou até piorar.

Tomando por base a experiência e as evidências até então recolhidas, um importante estudo foi publicado no ano de 2004 por Keefe *et al.* (2004a), no qual alguns cuidados metodológicos até então inéditos foram levados em consideração. O objetivo deste ensaio clínico foi verificar a diferença de eficácia sobre o prejuízo cognitivo entre olanzapina e baixas doses de haloperidol numa população de pessoas com Esquizofrenia em sua primeira

manifestação psicótica (média mais baixa de idade). Este estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego avaliou 167 pacientes com protocolos rígidos de escolha de doses de medicamentos, assegurando que ambos os grupos receberiam doses antipsicóticas similares quando convertidas para o padrão equivalente-clorpromazina (entre 300 e 350mg/d). Os pacientes tinham um arsenal restrito de medicamentos acessórios que podiam fazer uso, mas não havia restrição ao uso de fármacos anticolinérgicos. Fatores intervenientes, como sintomas, efeitos extrapiramidais e dose de anticolinérgicos foram controlados. Ao final de 12 semanas, o que se observou foi uma melhora estatisticamente significativa num escore cognitivo composto em ambos os grupos, com uma superioridade pequena e pouco representativa do grupo da olanzapina em comparação com o do haloperidol.

Outro trabalho bastante representativo desta fase de investigação das diferenças de efeito cognitivo entre antipsicóticos típicos e atípicos, mas com um controle predeterminado sobre a dosagem dos medicamentos, foi o braço neurocognitivo do *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE), publicado em 2007 (KEEFE *et al.*, 2007). Este ensaio clínico multicêntrico comparou o desempenho cognitivo de 1331 indivíduos com Esquizofrenia alocados aleatoriamente nos grupos que fizeram uso de perfenazina (antipsicótico típico indisponível no Brasil), olanzapina, risperidona, quetiapina e ziprasidona. Os pacientes foram avaliados na linha de base e após 2, 6 e 18 meses. A dose média de perfenazina ficou em torno de 21,5mg/d, correspondente a aproximadamente 430mg/d de equivalente-clorpromazina. Os resultados apresentados chamam a atenção na medida em que após 2 meses da linha de base, todos os grupos demonstraram um aprimoramento cognitivo estatisticamente significativo, incluindo o antipsicótico típico, o que se manteve após 6 meses. Mais surpreendente foi a identificação de que após 18 meses, o grupo que vinha fazendo uso de perfenazina obteve resultados cognitivos superiores aos que foram alocados para a olanzapina e a risperidona, invertendo a tendência de evidências identificada até então, ainda que com baixos tamanhos de efeito. De novo, o principal elemento discursivo do trabalho fez menção à dose relativamente mais baixa do antipsicótico típico, corroborando a impressão dos dois estudos descritos anteriormente e acrescentando citações de estudos básicos a respeito do tema que afirmam que elevadas doses de medicamentos como o haloperidol têm o potencial de prejudicar a memória de trabalho e o aprendizado procedural, elementos mediadores fundamentais para o aprimoramento de desempenho em testes cognitivos. Um outro estudo, complementar ao CATIE, foi publicado em 2009 (DAVIDSON *et al.*, 2009) por um grupo europeu que se propôs a realizar análise semelhante em pacientes com Esquizofrenia mais

jovens e até 2 anos após a primeira crise psicótica – o CATIE não fez controle de tempo de doença. O antipsicótico típico utilizado foi o haloperidol em doses até 4mg/d (aproximadamente 240mg/d de equivalente-clorpromazina), tendo sido comparado à olanzapina, quetiapina, ziprasidona e amisulprida. Sintomas psicopatológicos e uso de medicamentos com efeito anticolinérgico foram controlados. Os resultados não diferiram muito daqueles encontrados no CATIE (KEEFE *et al.*, 2007), tendo sido possível observar um benefício cognitivo equivalente na sexta semana de uso de todos os medicamentos, porém com maior tamanho de efeito (de pequeno para moderado), o que pode ser atribuído ao perfil mais jovem dos pacientes.

Um estudo japonês de 2012 (HORI *et al.*, 2012) também se ocupou de verificar o impacto cognitivo da dose de medicamentos antipsicóticos, independentemente de serem típicos ou atípicos. Numa análise de correlação entre os níveis totais de equivalente-clorpromazina de um grupo de 136 pessoas com Esquizofrenia crônica e o desempenho na versão japonesa da *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS-J), identificaram uma correlação negativa entre os dois parâmetros (em nível moderado), acrescentando que naqueles pacientes que vinham sendo medicados com dois ou mais antipsicóticos o prejuízo cognitivo era ainda pior.

1.6) Relação entre a dose dos medicamentos anticolinérgicos e os prejuízos cognitivos na Esquizofrenia

Como já apontado até o momento pelos diversos trabalhos revisados, a neurotransmissão colinérgica em pacientes com Esquizofrenia não pode ser tratada de modo periférico. A principal fonte de acetilcolina para o córtex pré-frontal e o hipocampo são os neurônios colinérgicos localizados no complexo prosencefálico basal, assim como projeções colinérgicas dispersas advindas do tronco encefálico (PICCIOTO *et al.*, 2002). Aprendizagem, memória e atenção são funções cognitivas diretamente associadas à integridade e bom funcionamento das vias colinérgicas, particularmente em receptores muscarínicos, o que atualmente constitui por exemplo a base farmacológica do tratamento de síndromes demenciais graves como a Doença de Alzheimer. A presença cortical de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares contribuem patologicamente para uma insuficiência da síntese e uma deficiência na transmissão da acetilcolina, o que justifica o uso, ainda que criterioso, de fármacos com ação anticolinesterásica nestes quadros (STAHL, 2014). Sabe-se

também, por exemplo, que o uso de medicamentos com efeito anticolinérgico contribui com uma porção considerável do declínio cognitivo em pessoas idosas sem demência, particularmente memória de trabalho, memória episódica, velocidade de processamento e praxias (CHEW *et al.*, 2008).

As evidências da relevância deste sistema para os processos cognitivos na Esquizofrenia remontam a trabalhos de mais de 30 anos atrás, como o de Spohn & Strauss (1989), os quais já apontavam duas particularidades dos tratamentos antipsicóticos disponíveis à época: a existência de um possível efeito anticolinérgico intrínseco em medicamentos antipsicóticos, e a necessidade de uso de medicamentos com efeito anticolinérgico próprio (extrínseco) para alívio dos efeitos extrapiramidais dos antipsicóticos. Algumas fenotiazinas, representadas particularmente pela clorpromazina, possuem uma baixa afinidade por receptores dopaminérgicos D2 e, quando ajustadas para doses terapêuticas, trazem consigo um efeito antimuscarínico com o potencial de provocar efeitos colaterais periféricos como xerostomia, xeroftalmia, hesitação urinária e constipação intestinal (STAHL, 2014). No caso de medicamentos com efeito anticolinérgico próprio, como o biperideno e a benztropina, o objetivo farmacológico de seu uso na Esquizofrenia é uma tentativa de reequilíbrio da relação dopamina – acetilcolina no corpo estriado dorsal, por vezes afetada pelo potente antagonismo dopaminérgico de butirofenonas, como o haloperidol, gerador de efeitos extrapiramidais como parkinsonismo medicamentoso, distonia e acatisia (SPOHN & STRAUSS, 1989). Este efeito é considerado, portanto, extrínseco ao tratamento antipsicótico. Preocupações e estudos acerca do impacto desta sobrecarga anticolinérgica (mais especificamente antimuscarínica) sobre os prejuízos cognitivos na Esquizofrenia tornaram-se, ao longo do tempo, ainda mais imperativos à medida em que se identificaram que os novos antipsicóticos (atípicos), como olanzapina e clozapina, também trazem consigo intenso antagonismo muscarínico intrínseco (CHEW *et al.*, 2006).

Em 2004, McGurk *et al.* (2004) realizaram um estudo pequeno no qual comparavam o efeito de haloperidol e de risperidona sobre dois tipos de memória espacial (memória de trabalho e memória de longo prazo) em pacientes com Esquizofrenia. Aos pacientes era facultado o uso, dentre outros medicamentos, de benztropina para alívio de efeitos extrapiramidais. Nos resultados, os autores observaram uma superioridade da risperidona ao final de 4 semanas na remediação cognitiva da memória de trabalho espacial, em comparação com o grupo que fez uso de haloperidol, sem impacto na memória espacial de longo prazo. Entretanto, quando procederam com uma análise estatística que fosse capaz de controlar os

grupos para o uso de benztropina, a superioridade da risperidona desapareceu. Mais da metade dos pacientes em uso de haloperidol necessitaram de efeito anticolinérgico extrínseco, em comparação com pouco mais um quinto dos pacientes em uso de risperidona, o que permite uma importante inferência do impacto da sobrecarga antimuscarínica sobre este tipo de memória.

Minzemberg *et al.* (2004) se dedicaram a entender com mais profundidade o impacto cognitivo do efeito anticolinérgico em pacientes com Esquizofrenia, incluindo tanto aqueles que possuem este efeito de maneira intrínseca quanto extrínseca. Para tanto, inicialmente trabalharam para a elaboração de índices farmacológicos e clínicos de potência anticolinérgica que pudessem ser utilizados de modo a equiparar os diferentes medicamentos utilizados num único referencial, o equivalente-benztropina. Posteriormente, submeteram 106 pacientes com Esquizofrenia em uso dos mais diferentes medicamentos psicotrópicos (e nas mais variadas doses) a testagens neuropsicológicas, de modo a verificar se haveria algum tipo de correlação entre a sobrecarga anticolinérgica e o desempenho cognitivo. Os resultados demonstram uma correlação inversa entre doses padronizadas em equivalente-clorpromazina, dois testes de atenção complexa e vários testes de memória declarativa, incluindo memória auditiva e visual. Cumpre ressaltar também que a análise de correlação deste estudo foi negativa para inteligência, atenção simples, memória de trabalho, funções executivas, fluência conceitual e velocidade motora.

Um outro tipo de abordagem interessante a respeito do efeito cognitivo do uso de medicamentos anticolinérgicos em pacientes com Esquizofrenia foi a análise de seu impacto em programas de reabilitação não-medicamentosos. Em ensaio publicado em 2009, Vinogradov *et al.* (2009) investigaram a correlação existente entre níveis séricos de atividade anticolinérgica e o desempenho numa bateria cognitiva específica para a Esquizofrenia – *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) em 55 pacientes. A MCCB é o produto de um longo esforço de delineamento do melhor modelo de avaliação cognitiva para a Esquizofrenia empreendido pelo consórcio “*The Food and Drug Administration (FDA) - National Institute of Mental Health (NIMH) - Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)*”, de modo a padronizar os ensaios clínicos de remediação cognitiva na área (BUCHANAN *et al.*, 2005 e 2011). Neste trabalho em particular, os pacientes tinham avaliação global média basal de 0,9 dp abaixo da população geral no escore composto, chegando a 2 dp abaixo no domínio de aprendizado e memória verbal. Todos vinham recebendo tratamento antipsicótico padrão, em monoterapia ou

polifarmácia, com agentes típicos ou atípicos. O grupo que recebeu um treinamento cognitivo computadorizado específico para processamento verbal apresentou resultados pós-intervenção melhores no escore global da MCCB do que o grupo controle, em especial no domínio de aprendizado e memória verbal. Entretanto, a magnitude da remediação cognitiva se correlacionou negativamente com o nível sérico de atividade anticolinérgica previamente verificado, contribuindo com uma variância de 20% (7%, quando analisando somente aprendizado e memória verbal) em análise de regressão que também levou em consideração idade, coeficiente de inteligência e gravidade de sintomas.

A análise das vantagens cognitivas da retirada de medicamentos com efeito anticolinérgico também já foi realizada. Utilizando-se também da BACS-J, Ogino *et al.* (2011) avaliaram o perfil cognitivo basal de 24 pessoas com Esquizofrenia, retirando então o biperideno de um grupo de 14 indivíduos e mantendo os demais como controle. A dosagem dos demais psicotrópicos não foi alterada durante o estudo, e nenhuma outra intervenção cognitiva ocorreu neste período. Após 4 semanas da suspensão total de biperideno (dose média 2,2mg/d), o que se observou foi um aprimoramento nos domínios de atenção e velocidade de processamento, além do escore composto, superior aos dados obtidos com relação ao grupo controle. Contrariando as expectativas, efeitos sobre domínios como memória verbal e de trabalho não foram observados.

Mais recentemente, um grande estudo foi realizado na China buscando corrigir o que os autores consideraram limitações metodológicas daqueles que o precederam – baixo número de participantes, utilização de escalas anticolinérgicas e cognitivas não-padronizadas, ou mesmo a dosagem sérica da atividade anticolinérgica, a qual consideraram inadequada por representar apenas um estado transitório em sangue periférico, que pode não corresponder ao que ocorre no sistema nervoso central (ANG *et al.*, 2017). Avaliando um total de 705 indivíduos com Esquizofrenia, os pesquisadores se utilizaram de dois instrumentos diferentes e padronizados de quantificação da sobrecarga anticolinérgica, a *Anticholinergic Burden Scale* e a *Anticholinergic Drug Scale*. A duração da doença, a gravidade dos sintomas, a dose de antipsicóticos, dentre outras covariáveis, foram controladas ao longo do estudo. Para os dois instrumentos utilizados, o que se observou mesmo após ajuste estatístico de covariáveis, foi uma correlação negativa com os escores integrativos das medidas cognitivas, porém com tamanhos de efeito ainda menores (1 a 2% de variância em escores de memória) do que em estudos anteriores com pacientes mais velhos, como o de Vinogradov *et al.* (2009). Os autores argumentam que os resultados apontam para a mesma direção, isto é, há um impacto de

magnitude limitada do efeito anticolinérgico no desempenho cognitivo na Esquizofrenia, ponderando, porém, que a intensidade pode aumentar à medida que aumenta a faixa etária dos participantes.

No ano de 2020 foi publicado o primeiro estudo que teve como objetivo verificar o potencial iatrogênico da carga anticolinérgica sobre o desempenho funcional (KHAN *et al.*, 2020). Este trabalho analisou a capacidade funcional de 223 indivíduos com Esquizofrenia, divididos em grupos acima e abaixo de 55 anos. Os pesquisadores identificaram um impacto da carga anticolinérgica sobre a capacidade funcional em pessoas acima de 55 anos, o que esteve apenas parcialmente mediado pelo desempenho cognitivo.

1.7) Protocolos de tratamento farmacológicos para Esquizofrenia

Inúmeros são os protocolos de tratamento farmacológico existentes internacionalmente para a Esquizofrenia. A delimitação das dimensões sintomáticas modificáveis pelo tratamento farmacológico é sempre um grande desafio destes documentos. Termos como resposta, remissão, estabilidade, refratariedade e cura em Esquizofrenia ainda são mal compreendidos e não remetem à mesma definição, a depender do parâmetro utilizado – farmacologia, psicopatologia, critérios de inclusão em ensaios clínicos, funcionamento cognitivo, funcionamento em vida diária ou qualidade de vida, por exemplo. Andreasen *et al.* (2005) tentaram organizar alguns parâmetros mais consensuais para o conceito de remissão em Esquizofrenia, até mesmo para contribuírem no balizamento daquilo que é desejável e daquilo que é possível no atual estágio de tratamento desta doença grave, crônica e, até onde se sabe, incurável. Segundo os autores, para se falar em cura na Esquizofrenia seria necessária uma recuperação integral das pessoas acometidas, a ponto de elas serem capazes de retomar pleno funcionamento comunitário, social e ocupacional, assim como de estarem livres de todos os sintomas associados ao diagnóstico original. A remissão, por sua vez, seria apenas uma etapa necessária à cura, porém insuficiente.

Por definição, o grupo de trabalho (ANDREASEN *et al.*, 2005) estabeleceu remissão em Esquizofrenia como um estado no qual os pacientes apresentam um aprimoramento nos sinais e sintomas nucleares da doença, ao ponto em que quaisquer resquícios sintomáticos sejam de intensidade baixa o suficiente para não interferirem no comportamento, e estejam abaixo do limiar tipicamente utilizado para se justificar um diagnóstico original da doença. Os

sinais e sintomas elencados como referência para tal definição foram [de acordo com os critérios do então vigente DSM-IV-TR (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002)]: sintomas psicóticos (delírios e alucinações), sintomas de desorganização (pensamento desorganizado, comportamento desorganizado ou comportamento catatônico) e sintomas negativos (empobrecimento afetivo, retraimento social e falta de espontaneidade).

Ensaio clínico para avaliação do prejuízo cognitivo em Esquizofrenia que buscavam trabalhar com pacientes em estado de “remissão de sintomas” inicialmente tentaram aplicar os critérios estabelecidos por Andreasen *et al.* (2005) (BUCHANAN *et al.*, 2005). Entretanto, em razão de limitações de ordem prática, como o recrutamento de pacientes com remissão inclusive de sintomas negativos, houve uma nova padronização dos ensaios clínicos, especialmente aqueles regidos pelas recomendações da força-tarefa MATRICS, de que pacientes em “remissão de sintomas”, ou estáveis, seriam aqueles que estivessem com sintomas psicóticos e desorganizados sob controle, sem mais fazer menção a outras dimensões sintomáticas (BUCHANAN *et al.*, 2011). Neste sentido, o próprio trabalho original de Andreasen *et al.* (2005) já antevia que, independentemente da evolução clínica, os tratamentos disponíveis àquele tempo (em nada diferentes daqueles disponíveis no presente momento) estariam confinados a uma visão de doença na qual o grande objetivo seria a prevenção de novas crises psicóticas, reservando-se os critérios de remissão propostos como objetivos ideais a serem perseguidos a partir daí.

É sob este prisma que devemos entender a lógica por trás de cada um dos protocolos nacionais e internacionais de tratamento para a Esquizofrenia. O *International Psychopharmacology Algorithm Project* (IPAP), em sua versão para a Esquizofrenia (IPAP, 2006), estabelece critérios definidores de vários parâmetros nele presentes, dentre os quais aqueles essenciais para o diagnóstico de Esquizofrenia, as doses adequadas para cada um dos antipsicóticos atípicos listados (amissulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona) e a duração que considera adequada até que se tome uma próxima decisão no fluxograma. Este protocolo privilegia os antipsicóticos atípicos como prioritários em relação aos típicos, fornecendo como justificativa a menor incidência de discinesia tardia (grave efeito extrapiramidal sequelar possível) nesta classe farmacológica, mas também por entender que os atípicos confeririam uma superioridade na abordagem de prejuízos cognitivos na Esquizofrenia (estudos revisados até 2006). Além disso, recomenda que o uso de antipsicóticos típicos, quando necessários, não supere a dose de 300mg/d de equivalente-clorpromazina e desencoraja o uso de anticolinérgicos como estratégia terapêutica no caso de

surgimento de efeitos extrapiramidais, indicando a redução da dose ou a troca para um atípico – neste sentido, ainda que desatualizado, está em consonância com os dados disponíveis a este respeito na literatura. Não obstante as menções e cuidados do ponto de vista cognitivo, os únicos critérios para tomada de decisão no protocolo da IPAP são a presença ou ausência de sintomas psicóticos, a partir do que se indica ou não o uso de clozapina para aqueles casos considerados refratários - ausência de resposta em sintomas psicóticos após a utilização de pelo menos 2 antipsicóticos (que não a clozapina) em dose (individualizada) e tempo adequado (6 semanas cada um).

A Associação Psiquiátrica Americana (APA) possui uma linha-guia para o tratamento da Esquizofrenia, originalmente publicada no ano de 2004 e revisada em 2010 (APA, 2010). Trata-se de um extenso documento que busca consolidar as principais evidências na área, tendo como base os mesmos princípios norteadores do protocolo da IPAP – controle de sintomas psicóticos. Nestas duas primeiras edições, os prejuízos cognitivos são abordados de maneira periférica, e os cuidados observáveis a este respeito na indicação do uso de antipsicóticos são também norteados por evidências obsoletas, priorizando o uso de antipsicóticos atípicos em detrimento dos típicos (além das razões relacionadas à possibilidade de ocorrência de discinesia tardia). Considerações acerca do uso de doses mais baixas de neurolépticos estão contextualizadas somente naquilo que diz respeito a um pretense efeito-teto para a abordagem dos sintomas psicóticos, tendo como norteador a presença ou não de efeitos extrapiramidais. A linha-guia publicada em 2010 é também surpreendentemente leniente com o uso de medicamentos anticolinérgicos profiláticos e adjuvantes no longo prazo, a depender do “histórico de susceptibilidade a efeitos colaterais extrapiramidais”.

Somente no ano de 2020 a APA publicou uma extensa revisão (3ª edição) deste documento, estabelecendo com clareza não haver diferença teórica na indicação entre antipsicóticos típicos e atípicos para o tratamento da Esquizofrenia, e que a escolha do medicamento deveria vir de uma avaliação individualizada. Chama a atenção no longo texto a inclusão de uma sessão exclusiva visando consolidar as evidências para o uso de medicamentos anticolinérgicos. Desta vez, uma atenção especial é dada ao potencial iatrogênico da sobrecarga anticolinérgica sobre o desempenho cognitivo (“lentificação cognitiva, aprendizagem e memória prejudicados”), o que acaba resultando numa recomendação de uso da menor dose possível, e pelo menor tempo possível, em situações de

sintomas extrapiramidais (APA, 2021). Esta versão também dedicou uma sessão inteira ao estudo das evidências de estratégias de remediação cognitiva na Esquizofrenia.

O protocolo para tratamento da Esquizofrenia publicado pelo *Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology* (BARNES, 2011) não difere em essência de seus equivalentes da IPAP e da APA no que diz respeito à psicose, porém é mais cuidadoso ao não hierarquizar de maneira tão atávica a escolha de antipsicóticos atípicos como de primeira linha, em detrimento dos fármacos de primeira geração (assim como a 3ª edição do protocolo da APA). Como mencionado, seus principais parâmetros de tomada de decisão continuam sendo os sintomas psicóticos, dando especial ênfase à duração da psicose não-tratada, à aderência ao tratamento e à necessidade de se evitar uma segunda crise e sucessivas recidivas psicóticas. Apesar de os prejuízos cognitivos não gozarem de um estatuto de prioridade, é importante destacar que este protocolo inova ao dedicar uma sessão inteira às estratégias farmacológicas já estudadas para o manejo destes sintomas, revisando detalhadamente cada um dos trabalhos disponíveis até aquela data. O texto menciona a ausência de evidências de superioridade de uma classe farmacológica em relação à outra neste quesito, mas é bem preciso ao recomendar que o uso de antipsicóticos típicos se dê na menor dose possível, indicando também cautela com o uso de medicamentos anticolinérgicos no longo prazo, em consonância com os dados disponíveis na literatura a este respeito. A edição publicada em 2020 (BARNES *et al.*, 2020) detalha um pouco mais os estudos realizados com medicamentos visando algum grau de remediação cognitiva na Esquizofrenia, mas encerra com a seguinte recomendação: “a melhor estratégia farmacológica atual para a abordagem dos prejuízos cognitivos na Esquizofrenia é a certificação de que, para cada paciente, está sendo usada a menor dose possível de medicamento antipsicótico”.

O *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders* (GALLETLY *et al.*, 2016) é outro protocolo de referência para o tratamento de Esquizofrenia que traz dados e recomendações interessantes a respeito da escolha de antipsicóticos, especialmente a partir de uma primeira crise psicótica. Segundo os autores, antipsicóticos atípicos deveriam ser prescritos prioritariamente (em detrimento dos típicos) em razão de sua menor propensão a provocar sintomas extrapiramidais, e por serem mais efetivos na abordagem de sintomas negativos e neurocognitivos. Com relação aos medicamentos, recomenda que os antipsicóticos (típicos ou atípicos) sejam prescritos numa dose entre 300 e 1000mg/d de equivalente-clorpromazina, mas faz a ressalva de que doses menores podem significar um

alívio de efeitos colaterais para os pacientes, incluindo os cognitivos. A prescrição de anticolinérgicos é recomendada somente para o curto prazo (até 3 meses), alertando para os efeitos cognitivos no longo prazo.

O Ministério da Saúde do Brasil possui um protocolo para tratamento da Esquizofrenia desde o ano de 2002, elaborado para regulamentar os critérios de elegibilidade de pessoas para acesso aos medicamentos de alto custo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Sua primeira versão (2002) tinha como objetivo definir que pacientes com Esquizofrenia que não respondiam ao tratamento com dois antipsicóticos típicos (habitualmente haloperidol e clorpromazina) eram considerados refratários, e passavam a preencher critérios de inclusão para receber medicamentos atípicos. Posteriormente, estes pacientes deveriam seguir uma sequência pré-determinada de fármacos, iniciando pela risperidona, o que deveria seguir para a clozapina em caso de falha terapêutica. Somente com a demonstração de ineficiência destas etapas é que uma pessoa passava a ser elegível para o uso de olanzapina, quetiapina ou ziprasidona, sem ordem de preferência. O espírito deste protocolo era o de estabelecer uma hierarquia entre classes farmacológicas, reservando os medicamentos atípicos para os pacientes que não respondiam aos típicos. Chama a atenção a indicação de uso de doses relativamente elevadas de antipsicóticos típicos (300 a 900mg/d de equivalente-clorpromazina), e não há orientações a respeito do uso de medicamentos anticolinérgicos. O elemento cognitivo da doença não está presente em qualquer ponto do documento.

Em 2013, o Ministério da Saúde elaborou uma nova versão deste protocolo, no qual ele omite que se trata apenas de um documento para pacientes refratários, e amplia as orientações para todos os pacientes com o diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Nesta nova edição, o protocolo estabelece: 1) os critérios para o diagnóstico da doença; 2) os critérios de inclusão para o uso dos antipsicóticos; 3) a lista de antipsicóticos típicos disponíveis na Farmácia Básica do Sistema Único de Saúde (SUS); 4) a lista de antipsicóticos atípicos disponíveis no Programa de Medicamentos Excepcionais (Alto Custo); 5) a dose individualizada e recomendada para cada fármaco disponível; e 6) os critérios para o reconhecimento de refratariedade em Esquizofrenia, o que autorizaria o uso de clozapina. Algumas virtudes devem ser reconhecidas neste protocolo, especialmente com relação à sua versão anterior, que são a não-hierarquização de escolha entre medicamentos típicos e atípicos, e os critérios internacionalmente reconhecidos de refratariedade farmacológica. Uma importante limitação deste protocolo diz respeito à ausência de menção a prejuízos cognitivos e funcionais na Esquizofrenia, o que em 2013 já vinha sendo amplamente investigado e

apresentado na literatura internacional. Por exemplo, o protocolo continua recomendando o uso de doses muito elevadas de antipsicóticos típicos (clorpromazina 800mg/d, haloperidol 900mg/d em equivalente-clorpromazina) e o uso subsidiário e indefinido de biperideno (anticolinérgico) no caso de ocorrência de sintomas extrapiramidais.

2) JUSTIFICATIVA

A Esquizofrenia é uma doença mental grave, com significativo impacto na autonomia e na qualidade de vida das pessoas que adoecem. Descrições de sua natureza incapacitante datam do final do século XIX, quando de sua descrição como *Dementia Praecox* por Emil Kraepelin. Os aspectos incapacitantes da Esquizofrenia vêm sendo corroborados ao longo do século XX, ganhando maior destaque à medida que os pacientes passaram a receber tratamento farmacológico bem-sucedido para as crises psicóticas e, gradualmente, se tornando mais evidentes com o retorno ao convívio social.

Os atuais protocolos farmacológicos para o tratamento da Esquizofrenia possuem como foco o controle de sintomas positivos e desorganizados (crise psicótica). Relevante para a desospitalização, tal aspecto é em geral insuficiente para a necessária recuperação funcional e da qualidade de vida dos pacientes com Esquizofrenia. Ainda não há evidências de que os medicamentos disponíveis até o momento sejam capazes de interferir terapêuticamente em sintomas negativos e cognitivos. Atualmente, um dos principais focos de pesquisa neste campo é a identificação de novos fármacos que tenham a capacidade de remediar os prejuízos cognitivos primários da Esquizofrenia, como o projeto MATRICS – *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*.

Paralelamente à pesquisa de remediação para os prejuízos cognitivos primários da Esquizofrenia, precisamos também ter um olhar atento à possibilidade de os medicamentos usualmente prescritos aos pacientes com esta doença provocarem um efeito iatrogênico sobre o desempenho cognitivo. A Esquizofrenia já é uma doença incapacitante o suficiente do ponto de vista cognitivo e funcional, e um cuidado especial na prática clínica deve ser tomada para se evitar um agravamento pelo tratamento farmacológico indicado pelos protocolos. O equilíbrio entre a necessidade de tratar a crise psicótica e de não agravar o desempenho cognitivo de pessoas com Esquizofrenia pode ser resumido pelo princípio atribuído a Hipócrates: "*primum non nocere*" (antes de tudo, não fazer mal).

De uma maneira exploratória, seria muito importante compreender o perfil de prescrição farmacológica que pessoas com Esquizofrenia recebem em nosso meio, e o quanto ele se alinha aos protocolos disponíveis e à literatura a respeito de seu potencial impacto cognitivo. Desde 2002, o SUS disponibiliza antipsicóticos atípicos como medicamentos de alto-custo, o que se tornou mais acessível a partir do protocolo do Ministério da Saúde que

passou a vigorar no ano de 2013. Desta forma, o psiquiatra tem a liberdade de indicar qual classe de antipsicótico, típico ou atípico, seu paciente vai fazer uso, sem restrições econômicas de âmbito individual para tal. Da mesma forma, há uma livre possibilidade de prescrição de dose do antipsicótico no protocolo do Ministério da Saúde, com intervalos condizentes com as recomendações dos fabricantes e dos estudos a este respeito. O mesmo se aplica à disponibilidade de medicamentos com efeito anticolinérgico na farmácia básica do SUS, particularmente aqueles com efeito extrínseco como o biperideno e os antidepressivos tricíclicos. Sendo assim, um estudo observacional a este respeito permitiria uma análise crítica sobre o quanto do conhecimento farmacológico disponível na literatura chega de fato ao paciente com Esquizofrenia no mundo real, assim como se existe algum padrão de prescrição que se relaciona na prática com aspectos sociodemográficos, clínicos ou sintomáticos.

A literatura revisada nos permite detalhar alguns aspectos do potencial iatrogênico dos medicamentos utilizados na Esquizofrenia. Os antipsicóticos são eficazes no tratamento de sintomas positivos e desorganizados, e existem protocolos bem delineados sobre como prescrevê-los, escolher a classe farmacológica, a dose de cada fármaco, o tempo de uso e os critérios para a troca. O acolhimento de dados cognitivos nos protocolos farmacológicos, entretanto, é incipiente. Não há evidências na literatura de que antipsicóticos típicos e atípicos se comportem de modo diferente com relação aos sintomas cognitivos na Esquizofrenia, desde que haja uma equivalência das doses utilizadas e um controle dos medicamentos anticolinérgicos acessórios utilizados. Há evidências de que doses elevadas de medicamentos antipsicóticos, com elevado antagonismo dopaminérgico, interfira no desempenho cognitivo dos pacientes com Esquizofrenia, agravando-os. Há evidências de que o uso de medicamentos anticolinérgicos tem o potencial de agravar o prejuízo cognitivo de pessoas com Esquizofrenia, com efeito dose-dependente. Tais evidências derivam, em sua maioria, de estudos delineados para uma análise controlada dos impactos da prescrição farmacológica sobre o desempenho cognitivo de pessoas com Esquizofrenia. Afora um estudo realizado na China em 2017, todos os demais dados foram levantados em países desenvolvidos, com taxas de escolaridade superiores à realidade de países em desenvolvimento, como o Brasil. Como exemplo, no último Relatório do Desenvolvimento Humano do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), de 2019, os Estados Unidos tinham em média 13,4 anos de escolaridade, enquanto o Brasil alcançou 7,8 e a China 7,9 anos. Testes cognitivos como o Mini Exame do Estado Mental e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) possuem recomendações de ponto de corte ou de pontuação diferentes para cada faixa de escolaridade,

em reconhecimento à relevância desta variável na interpretação de seus resultados. Por sua vez, é altamente recomendável que resultados de testes como a *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS) sejam pareados com os de indivíduos-controle com mesma idade e escolaridade. A partir destas premissas, podemos nos questionar sobre o grau de aplicabilidade destas evidências farmacológicas em nossa realidade.

Estudos realizados com indivíduos brasileiros acometidos e não-acometidos por Esquizofrenia, já demonstraram um padrão de prejuízo cognitivo no nosso meio semelhante àquele encontrado em trabalhos internacionais. Entretanto, é necessário notar que o necessário pareamento de escolaridade entre pacientes e indivíduos-controle em nosso meio pode resultar numa média muito baixa de anos de estudo. Neste sentido, uma pergunta que surge é se o impacto potencialmente iatrogênico dos medicamentos usualmente prescritos para pessoas com Esquizofrenia seria o mesmo em pessoas com baixa escolaridade. Uma hipótese plausível seria a de que um efeito-piso poderia dificultar a verificação da evidência de prejuízos cognitivos causados por elevadas doses de antipsicóticos ou pelo uso de anticolinérgicos.

O impacto de prejuízos cognitivos na Esquizofrenia sobre o funcionamento em vida diária é um dado recorrente da literatura. Por esta razão, a relevância do estudo do desempenho cognitivo na Esquizofrenia aumenta muito quando pareado a seu correspondente funcional, especialmente quando estamos lidando com intervenções terapêuticas. Desempenho funcional atribui validade de face ao desempenho cognitivo, e é fundamental em estudos que avaliam a remediação cognitiva na Esquizofrenia, por exemplo. Posto isso, um questionamento que se faz necessário é se um possível impacto cognitivo iatrogênico dos medicamentos habitualmente prescritos na Esquizofrenia seria perceptível em avaliações funcionais. Uma hipótese plausível seria a de que precisaríamos de um tamanho de efeito elevado nas análises cognitivas para conseguirmos verificar o seu correspondente funcional; de outro modo, outros determinantes do funcionamento em vida diária, como existência de oportunidades, acolhimento social ou incentivos, poderiam dificultar a percepção de alterações cognitivas nas medidas funcionais, relativizando bastante a relevância de tais achados.

3) OBJETIVOS

3.1) Objetivo Geral

Realizar uma análise do perfil de prescrição farmacológica de pacientes com Esquizofrenia estáveis e verificar a sua correlação com perfil sociodemográfico, clínico, sintomático, de desempenho cognitivo e de funcionamento em vida diária.

3.2) Objetivos Específicos:

- Descrever o perfil sociodemográfico, clínico e sintomático dos pacientes com Esquizofrenia em tratamento em nosso meio;
- Descrever o perfil de prescrição farmacológica de acordo com a classe farmacológica, dose antipsicótica e carga anticolinérgica dos medicamentos psiquiátricos em uso;
- Realizar uma análise de correlação entre o perfil sociodemográfico, clínico e sintomático, e o perfil farmacológico global dos pacientes;
- Realizar uma análise crítica do perfil farmacológico global dos pacientes em tratamento para Esquizofrenia em nosso meio, estabelecendo paralelos com os dados disponíveis na literatura internacional e nos diversos protocolos e linhas-guia sobre o tema;
- Descrever o perfil de prejuízo cognitivo e de funcionamento em vida diária dos pacientes com Esquizofrenia em tratamento em nosso meio;
- Realizar uma análise de correlação, seguida de análise multivariada, com controle de variáveis intervenientes (dados clínicos e sintomáticos), entre o perfil farmacológico e os prejuízos cognitivos e de funcionamento em vida diária dos pacientes.

4) MÉTODOS

4.1) Delineamento do Estudo

Pessoas com o diagnóstico de Esquizofrenia, estáveis, vivendo em ambiente comunitário e provenientes de 4 centros de tratamento foram incluídos no estudo. Os pacientes foram recrutados em duas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Belo Horizonte, no Ambulatório de Saúde Mental (ASM) de Nova Lima (região metropolitana de Belo Horizonte) e no Ambulatório de Esquizofrenia do Instituto Raul Soares (IRS), e fazem parte de um banco de dados construído entre os anos de 2010 e 2015 por inúmeros integrantes do Grupo de Pesquisa Esquizofrenia e Cognição, sediado no IRS.

A revisão das premissas e a elaboração dos objetivos contidos no presente estudo tiveram início em meados de 2017, dois anos após o fim da coleta das informações contidas neste banco de dados. Consideramos este intervalo temporal importante para a garantia das desejáveis características naturalísticas a respeito do perfil farmacológico dos pacientes em tratamento para Esquizofrenia, evitando com isso qualquer tipo de viés de prescrição por parte dos médicos assistentes – à época da coleta de dados, não fazia parte dos objetivos dos projetos de pesquisa a utilização dos dados medicamentosos para a elaboração de uma análise crítica.

Todos os indivíduos foram convidados a participar da coleta de informações por membros do Grupo de Pesquisa Esquizofrenia e Cognição e foram, para tanto, devidamente orientados a respeito do desenho e dos objetivos gerais dos projetos de pesquisa que à época estavam vinculados a este banco de dados. Aqueles que concordaram em participar assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com as exigências do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) – Protocolo COEP 034-B/2010. O TCLE está disponível para consulta no ANEXO 01.

4.2) Critérios de Inclusão

- Idade maior que 18 anos;
- Diagnóstico de Esquizofrenia de acordo com os critérios da 4ª edição revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM-IV-TR) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002) e confirmado por meio da versão mais detalhada do instrumento Mini-Entrevista Psiquiátrica Internacional (MINI-Plus) (AMORIM, 2000);
- Estabilidade clínica, seguindo o critério de pontuação de 19 ou menos na subescala positiva da Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) (KAY *et al.*, 1987) e 4 ou menos em qualquer item da subescala positiva nos 3 meses anteriores aos testes;
- Tratamento regular, exigindo-se pelo menos uma visita ao psiquiatra a cada 2 meses e o uso contínuo de medicação antipsicótica, conforme prescrição médica.

4.3) Critérios de Exclusão

- Analfabetismo;
- Qualquer doença ou condição oftalmológica, não corrigível, que pudesse impedir os participantes de proceder com leituras;
- Doenças neurológicas primárias, como epilepsia e traumatismo craniano progressivo, dentre outras;
- Retardo Mental;
- Recusa em participar.

4.4) Protocolo experimental

Ao longo dos 5 anos de construção do banco de dados, os pacientes foram testados em dois dias com intervalo máximo de 15 dias em dois dos centros de tratamento, o IRS (Belo Horizonte) e o ASM (Nova Lima). A coleta de dados, na maior parte do tempo, obedeceu a

seguinte ordem de aplicação (alguns instrumentos foram sendo adicionados ou suprimidos com o passar dos anos):

- Dia 1: obtenção de assinatura do TCLE; avaliação dos critérios de inclusão e exclusão; aplicação de instrumento para quantificação de sintomas (PANSS); aplicação de instrumento para avaliação do perfil cognitivo (BACS);
- Dia 2: coleta de informações sociodemográficas, clínicas e farmacológicas; aplicação de instrumento para avaliação do Funcionamento em Mundo Real (PSP); aplicação de instrumento para avaliação da capacidade funcional (UPSA).

4.5) Instrumentos

- **MINI-Plus:** *A Mini International Psychiatric Interview* – Mini Entrevista Psiquiátrica Internacional é uma entrevista diagnóstica estruturada breve (15 a 30 minutos), compatível com os critérios do DSM-IV e da CID-10, que é destinada à utilização na prática clínica e na pesquisa em atenção primária e em psiquiatria (AMORIM, 2000). A versão mais detalhada, MINI-Plus, gera diagnósticos positivos dos principais transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV (APA, 2002). A MINI-Plus foi utilizada neste estudo para a confirmação do diagnóstico de Esquizofrenia entre os pacientes.
- **PANSS:** *A Positive and Negative Syndrome Scale* – Escala das Síndromes Positiva e Negativa é um instrumento de quantificação psicopatológica de sintomas na Esquizofrenia. É composta por três subescalas, que rateiam o domínio sintomatológico positivo e negativo, além de sintomas gerais. A gravidade de cada sintoma é avaliada por sua proeminência, extensão e impacto sociofuncional. A avaliação se dá através de entrevista clínica estruturada e é complementada por dados informados pela família e corpo clínico assistente. Tem 30 itens, que são pontuados de 1 a 7, com maior pontuação denotando maior gravidade (KAY *et al.*, 1987). A PANSS foi utilizada para a verificação da estabilidade clínica dos pacientes, como descrito anteriormente, e também para a caracterização sintomática da amostra.
- **BACS:** *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* - Avaliação Breve da Cognição em Esquizofrenia (KEEFE *et al.*, 2004b; ARAÚJO *et al.*, 2015). Cobre os principais domínios cognitivos afetados na Esquizofrenia, com boas propriedades

psicométricas, tomando aproximadamente 40 minutos para sua aplicação. Os domínios cognitivos avaliados e as respectivas tarefas aplicadas são:

- (1) Memória verbal e aprendizagem: lista de palavras; são apresentadas 15 palavras aos pacientes e a seguir é solicitado aos mesmos para dizer o máximo possível de palavras que puderem lembrar. Este procedimento é repetido 5 vezes. Medida: rememoração verbal (número de palavras);
- (2) Memória de trabalho: tarefa de sequenciamento de dígitos; são apresentados oralmente aos pacientes agrupamentos de algarismos de comprimento crescente (por exemplo, 936). É então solicitado aos mesmos que digam ao examinador os algarismos apresentados em ordem crescente, do menor para o maior. Medida: número de respostas corretas.
- (3) Velocidade motora: tarefa motora com fichas. São fornecidas aos pacientes 100 fichas plásticas e lhes é pedido para colocá-las o mais rápido possível em um recipiente, ao longo de 60 segundos. Medida: número de objetos colocados no recipiente durante os 60 segundos.
- (4) Fluência verbal: fluência semântica ou categorial e fluência fonética ou por letra
 - *Fluência semântica*: é dado aos pacientes o tempo de 60 segundos para que os mesmos nomeiem tantas palavras quanto possível dentro de uma dada categoria (ex., nome de animais). Medida: número de palavras geradas.
 - *Fluência de Palavras por Letra Inicial*: em duas tentativas separadas, é dado aos pacientes o tempo de 60 segundos para que gerem o maior número de palavras possíveis com uma letra específica. Medida: número de palavras geradas.
- (5) Atenção e velocidade de processamento da informação: tarefa de codificação de símbolos. É apresentado aos pacientes um conjunto de símbolos e explicado como cada um dos símbolos individualmente corresponde a um dos algarismos de 1 a 9. A seguir, solicita-se aos mesmos que preencham o número correspondente abaixo de uma série de símbolos, o

mais rápido possível. O limite de tempo para esta tarefa é de 90 segundos.
Medida: número de itens corretos.

- (6) Raciocínio e resolução de problemas: tarefa da Torre de Londres. Os pacientes devem olhar simultaneamente para duas gravuras. Cada gravura mostrará três bolas de cores diferentes organizadas em três pinos, mas as bolas estão dispostas de forma diferente em cada uma das gravuras. O paciente deve responder, então, o número mínimo de vezes em que as bolas de uma gravura teriam que ser movidas para tornar o arranjo de bolas idêntico ao da outra gravura. Medida: número de respostas corretas.
- **Entrevista semiestruturada para coleta de dados sociodemográficos e clínicos**, elaborada e testada com sucesso em estudos anteriores do Grupo de Pesquisa Esquizofrenia e Cognição (FERRETJANS *et al.*, 2014; MANTOVANI *et al.*, 2015), incluindo conferência de informações no prontuário; está disponível para consulta no ANEXO 02;
- **Entrevista semiestruturada para coleta de dados farmacológicos**, elaborada e testada com sucesso em estudos anteriores do Grupo de Pesquisa Esquizofrenia e Cognição (FERRETJANS *et al.*, 2014; MANTOVANI *et al.*, 2015), incluindo conferência de informações no prontuário; está disponível para consulta no ANEXO 02;
- **Planilha de quantificação da carga de bloqueio dopaminérgico**: índice de dose de medicamentos antipsicóticos padronizado em equivalente-clorpromazina de acordo com estudo publicado por Gardner *et al.* (2010); está disponível para consulta no ANEXO 03;
- **Planilha de quantificação da carga de bloqueio colinérgico**: índice de dose de medicamentos com efeito anticolinérgico padronizado em equivalente-benzotropina de acordo com estudo publicado por Minzemberg *et al.* (2004); está disponível para consulta no ANEXO 04;
- **UPSA: University of California San Diego (UCSD) Performance-based Skills Assessment** - Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações (PATTERSON *et al.*, 2001; MANTOVANI *et al.*, 2015) – instrumento de avaliação

da Capacidade Funcional baseado em interpretação de situações, com foco em atividades comunitárias; demanda aproximadamente 30 minutos para ser aplicada e pontuada; a pontuação é feita com base na percentagem de acertos dentro de cada um dos 5 subdomínios; uma vez apurados, os resultados de cada subdomínio devem ser ajustados para uma pontuação que varia entre 0 e 20; a soma dos subdomínios resulta numa pontuação total entre 0 e 100; os indivíduos testados fazem uso de acessórios para demonstrar como executariam as atividades do dia a dia. A UPSA-1-BR (versão brasileira completa) é composta por cinco domínios:

- (1) Organização e Planejamento: textos são oferecidos para auxiliar na contextualização; o examinado precisa elaborar uma lista com itens a serem levados ao clube ou ao zoológico, de acordo com o contexto apresentado; perguntas a respeito de detalhes operacionais para a realização das tarefas de lazer também são realizadas e fazem parte da pontuação, como horário de funcionamento e estratégias de deslocamento até o local de interesse.
- (2) Habilidades Financeiras: dinheiro em espécie (cédulas e moedas) é apresentado ao examinado; o teste consiste em solicitar a demonstração de familiaridade com pequenos valores monetários e com uma simples transação que envolva troco; por fim, solicita-se ao examinado que seja capaz de decodificar uma conta de luz habitual, preenchendo numa folha de cheque informações básicas, como valor a pagar e data de vencimento, por exemplo.
- (3) Habilidades de Comunicação: um telefone real, desconectado, é fornecido ao examinado; algumas informações básicas de comunicação são demandadas, como a utilização do aparelho para solicitar ajuda num caso de emergência (discar 190, 192 ou 193), e discar “de cabeça” um número enunciado; uma ficha-lembrete de consulta médica é entregue ao examinado, com informações básicas como data e hora de consulta, telefone de contato e recomendações para o dia (levar lista de medicamentos) – a partir deste contexto, solicita-se ao entrevistado que utilize o telefone para remarcar a sua consulta para outra data, realizando uma interação simulada com o examinador.
- (4) Habilidades de Transporte: mapas de transporte público local são oferecidos ao examinado e, a partir deste contexto, pede-se a ele que indique em qual ônibus embarcaria para chegar a uma determinada região da cidade;

adicionalmente, solicitam-se informações de ordem prática, como o preço da passagem, o telefone para dúvidas e o ponto no mapa onde deveria descer para chegar a um local específico.

- (5) Habilidades para Tarefas Domésticas: uma planilha ilustrada, representativa de uma dispensa de casa, é oferecida ao examinado; paralelamente, a ele é apresentada a receita de um doce com os ingredientes necessários para sua execução; a partir deste contexto, é solicitada a elaboração de uma lista de compras no supermercado, constando os itens faltantes da dispensa para o preparo da receita em questão.
- **PSP: *Personal and Social Performance*** - Performance Social e Pessoal (MOROSINI *et al.*, 2000; MENEZES *et al.*, 2012) – escala de avaliação do Funcionamento em Mundo Real, com ancoragem pautada somente no funcionamento do indivíduo, sem incluir aspectos sintomáticos; avalia o funcionamento com base em quatro domínios, a saber, atividades socialmente úteis (incluindo trabalho e estudo), relacionamentos pessoais e sociais, cuidados pessoais e comportamentos inconvenientes e agressivos. Para sua utilização, o aplicador deve estabelecer uma nota inicial de gravidade para cada área, que posteriormente será traduzida em escala decimal (0-100).

4.6) Tratamento dos dados

- **Dados sociodemográficos:** para todos os pacientes incluídos no estudo, foram coletadas informações a respeito do centro de tratamento de origem, a idade, o gênero, a etnia, o nível educacional, situação conjugal, situação parental e situação ocupacional. As UBS de Belo Horizonte foram consideradas centros primários, o ASM de Nova Lima um centro secundário e o Ambulatório de Esquizofrenia do IRS um centro terciário. A idade e o nível educacional dos pacientes foram medidos em anos completos. O gênero, a situação parental e a etnia seguiram um padrão binário categorial, sendo que no caso da etnia as categorias escolhidas foram “branco” e “não-branco”. As três categorias incluídas na situação conjugal foram “solteiro”, “casado” e “separado/viúvo”. No caso da situação ocupacional, as categorias elencadas foram “sem trabalho” (desempregado, em auxílio-doença ou aposentado por invalidez), “trabalhando” e “aposentado por tempo de trabalho”.

- **Dados clínicos:** os principais dados clínicos não-farmacológicos elencados neste estudo foram a idade de início da doença, o tempo de adoecimento e a quantificação de sintomas positivos e negativos. As duas primeiras informações foram apresentadas em anos completos. No caso dos sintomas, os dados foram extraídos das subescalas positiva e negativa da PANSS, com uma variação de escores entre 7 e 49 (escores mais elevados significam maior gravidade clínica).

- **Dados farmacológicos:** os dados farmacológicos coletados por meio da entrevista semiestruturada e da conferência dos prontuários foram cuidadosamente alocados numa planilha previamente preparadas para este fim – cada campo continha um cálculo automático de padronização em doses equivalentes, assim como células contendo fórmulas pré-programadas já entregavam resultados totais e médios para cada categoria de interesse. Para todos os pacientes, aventou-se a possibilidade de uso de todo e qualquer medicamento psicotrópico, e ao final da análise dos dados farmacológicos dos cento e quarenta e quatro indivíduos constantes no banco de dados, chegamos a uma resultante de que estaríamos lidando com o seguinte universo de psicofármacos com efeito antipsicótico e/ou anticolinérgico:
 - **Antipsicóticos típicos:** haloperidol, haloperidol decanoato, trifluoperazina, clorpromazina, tioridazina, levomepromazina
 - **Antipsicóticos atípicos:** risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona
 - **Clozapina**
 - **Medicamentos com efeito anticolinérgico extrínseco:** biperideno e antidepressivos tricíclicos

Originalmente, tomamos como premissa básica o critério de inclusão de que todos os pacientes estariam fazendo uso de pelo menos um antipsicótico. Os pacientes foram então divididos entre aqueles que faziam uso de antipsicóticos em monoterapia (no máximo 1 antipsicótico com dose acima de 100mg/d de equivalente-clorpromazina), típicos ou atípicos, aqueles que faziam uso tanto de antipsicóticos típicos quanto de atípicos (pelo menos 1 antipsicótico de cada classe com dose acima de 100mg/d de equivalente-clorpromazina), e aqueles em uso de clozapina. A dose antipsicótica

média foi então calculada no global para todos os pacientes e padronizada em equivalente-clorpromazina, e depois de forma individualizada para cada grupo: típicos, atípicos, típicos + atípicos e clozapina.

A clozapina foi tratada com um estatuto farmacológico diferente dos antipsicóticos atípicos, apesar de sê-lo, uma vez que tem particularidades farmacodinâmicas especiais e indicações clínicas muito específicas em todos os protocolos de tratamento farmacológico consultados. A este respeito, de Leon (2005) publicou uma carta ao editor comentando os resultados do estudo de Minzemberg *et al.* (2004), que deu origem à planilha de equivalente-benzotropina que optamos por utilizar no presente trabalho. Dentre vários pontos pertinentes e interessantes apontados, o autor argumenta que os dados existentes na literatura divergem muito a respeito da relação anticolinérgica da clozapina e da benzotropina, o que encontra maior validade convergente quando lidamos com os demais fármacos antipsicóticos, a depender do critério utilizado: dosagem sérica de atividade anticolinérgica, estudos *in vitro* e escalas construídas a partir da opinião de especialistas a respeito do efeito anticolinérgico clínico observado. Um dos aspectos apontados como a origem do problema é o fato de a clozapina não poder ser tratada simplesmente como um medicamento anticolinérgico convencional, uma vez que atua de modo agonista no receptor muscarínico M4, por exemplo. De fato, nas nossas análises preliminares a inclusão da clozapina como um “antipsicótico atípico” gerou resultados muito discrepantes de atividade anticolinérgica, em comparação com seus equivalentes atípicos e todos os demais antipsicóticos.

Com relação à análise de medicamentos com atividade anticolinérgica, inicialmente separamos os pacientes entre aqueles que faziam uso de qualquer medicamento com efeito anticolinérgico, intrínseco ou extrínseco, e aqueles que não faziam uso de qualquer medicamento com efeito anticolinérgico conhecido. Por efeito anticolinérgico intrínseco entendemos aqueles fármacos originalmente antipsicóticos, que possuem adicionalmente a propriedade de antagonismo muscarínico; por sua vez, por efeito anticolinérgico extrínseco definimos qualquer fármaco antagonista de receptores muscarínicos que não possuem efeito antipsicótico, como o biperideno e os antidepressivos tricíclicos. A dose anticolinérgica média foi então calculada no global para todos os pacientes e padronizada em equivalente-benzotropina. Posteriormente, dentre aqueles que estavam sob efeito de qualquer medicamento com efeito

anticolinérgico, separamos os pacientes entre aqueles que faziam uso ou não de biperideno, e a dose anticolinérgica foi igualmente calculada em equivalente-benzotropina.

- **Dados cognitivos:** noventa e quatro indivíduos do banco de dados completaram os testes cognitivos propostos pela BACS. Os escores de cada domínio cognitivo do instrumento foram obtidos e registrados individualmente, de acordo com a medida escolhida para cada um deles. Como regra geral, quanto maiores os valores (número de palavras, de acertos, de objetos recolhidos, etc.), melhor é o desempenho cognitivo. De modo a trabalharmos também com um escore composto da BACS, utilizamos os dados cognitivos de 58 indivíduos-controle pareados por idade [pacientes 40,9 anos (dp 12,3) x controles 39,1 anos (dp 12,3); $p=0,432$] e escolaridade [pacientes 7,9 anos (dp 3,8) x controles 7,6 anos (dp 3,9); $p=0,809$] com os 94 pacientes do banco de dados. De posse destas informações, coletadas originalmente para a realização do estudo de validação da versão brasileira da BACS conduzido também pelo Grupo de Pesquisa Esquizofrenia e Cognição (ARAÚJO *et al.*, 2015), procedemos com o cálculo do z-escore para cada domínio cognitivo de cada paciente, de acordo com a seguinte fórmula: $(\text{escore do domínio do paciente} - \text{escore médio do domínio dos controles}) / (\text{desvio-padrão do escore médio do domínio dos controles})$. O escore composto da BACS foi calculado para cada paciente como uma média dos z-escores de cada um dos 6 domínios do instrumento. Todos os dados cognitivos coletados neste trabalho, de cada domínio isoladamente ou do escore composto da BACS, estão representados por z-escores, o que entendemos se tratar naturalmente de uma vantagem interpretativa – desempenho cognitivo apresentado em forma de desvios-padrão com relação a escores normatizados por indivíduos-controle pareados e advindos do mesmo meio sociocultural.
- **Dados Funcionais:** sessenta e três indivíduos do banco de dados completaram os testes funcionais propostos pela UPSA e pela PSP. No caso da UPSA, os escores de cada um dos 5 domínios foram apresentados separadamente. Os escores totais de ambos os instrumentos já são padronizados para resultarem em valores centesimais, o que foi mantido inalterado na apresentação dos resultados.

4.7) Análise Estatística

A 21^a versão do Software IBM SPSS foi utilizada para a análise dos dados.

A investigação da normalidade das variáveis coletadas a partir do banco de dados se deu por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov.

Médias e desvios-padrão foram utilizados para a apresentação dos resultados descritivos das variáveis contínuas, e proporções descreveram os resultados obtidos para as variáveis categoriais.

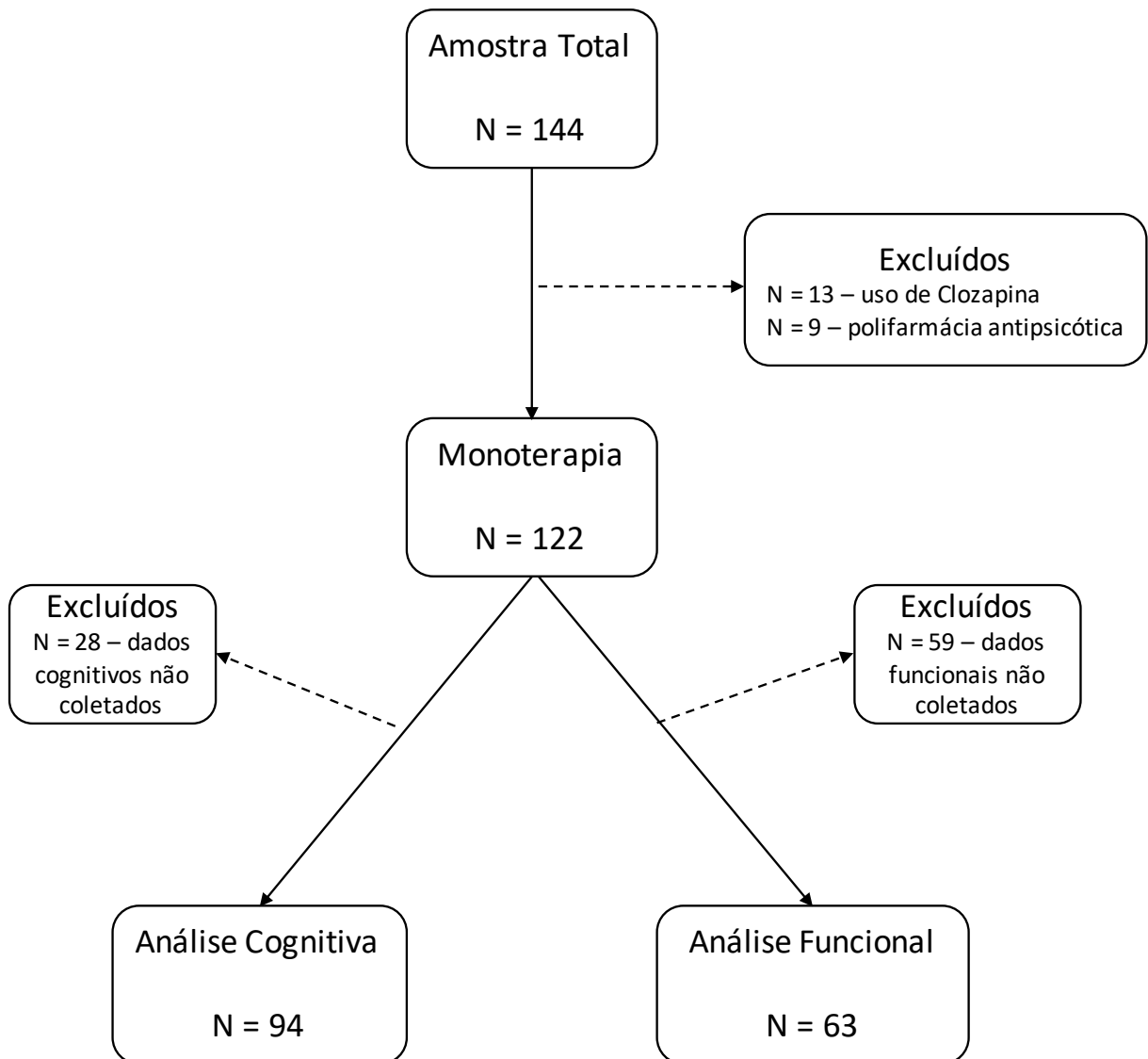
As análises comparativas entre variáveis contínuas divididas em dois grupos se deram por meio do Teste *t* de Student não-pareado, quando de distribuição normal, e por meio do Teste de Mann-Whitney, quando de distribuição não-normal. Utilizamos também o Teste *d* de Cohen para aferição do tamanho de efeito quando nos deparamos com grupos estatisticamente diferentes em amostras de distribuição normal. Para amostras de distribuição não-normal, o tamanho de efeito foi calculado por meio do cálculo $Z / \text{raiz quadrada de } N$, resultando em um valor *r*. As análises comparativas entre variáveis categoriais divididas em dois grupos foram realizadas por meio do Qui-Quadrado. Para as análises de correlação entre variáveis contínuas, utilizamos o Coeficiente de Correlação de Pearson, quando de distribuição normal, e o Coeficiente *rho* de Spearman, quando de distribuição não-normal.

Análises de regressão linear múltipla com entradas seriadas em bloco foram realizadas para verificação da variância independente dos dados farmacológicos sobre os prejuízos cognitivos e funcionais. Para a inserção de variáveis de distribuição não-normal, realizamos uma transformação logarítmica de base 10.

5) RESULTADOS

Os resultados do estudo serão apresentados da seguinte forma: caracterização amostral, análise do perfil de prescrição farmacológica, análise da influência da prescrição farmacológica sobre o desempenho cognitivo e sobre o desempenho funcional. Para cada etapa de apresentação dos resultados, um número diferente de indivíduos vai compor a amostra de interesse, a depender da disponibilidade de dados para cada variável.

FIGURA 1: Amostras de interesse para cada etapa da análise de dados



5.1) Caracterização amostral

Cento e quarenta e quatro indivíduos foram incluídos no presente estudo. As duas UBS de Belo Horizonte contribuíram com 39 pacientes, do ASM de Nova Lima vieram 56 pacientes, e o Instituto Raul Soares forneceu 49 pacientes. Os indivíduos tinham em média 42,2 anos (dp 12,3) de idade à época da coleta de dados, sendo 56,9% homens e 61,8% de etnia não-branca. A escolaridade média era de 7,2 anos (dp 3,7), com 78,5% dos pacientes desempregados ou aposentados por invalidez, 3,5% aposentados por tempo de contribuição e 18,1% trabalhando. Com relação à vida conjugal, 25,7% dos participantes estavam casados ou em relacionamento estável à época da coleta dos dados, 9,7% eram divorciados ou viúvos, 64,6% estavam solteiros, e, do total de entrevistados, 44,4% tinham filhos.

A esquizofrenia teve início, em média, aos 28,3 anos (dp 11,7) de idade e, ao tempo da coletados dados, já estava presente na vida dos indivíduos há 13,7 anos (dp 10,7). Com relação à quantificação sintomática, os participantes pontuaram, em média, 9,9 (dp 2,8) na subescala positiva e 18,5 (dp 6,9) na subescala negativa da PANSS. Maiores detalhes a respeito da caracterização da amostra de indivíduos avaliada neste estudo, discriminada por centros de tratamento, podem ser verificados na TABELA 1.

Dentre os 144 indivíduos pesquisados, 50,7% faziam uso de antipsicótico típico em monoterapia, e 34% estavam recebendo antipsicótico atípico em monoterapia. O uso de duas classes de antipsicótico simultaneamente foi observado em 6,3% dos indivíduos, e a clozapina vinha sendo utilizada em 9% dos pacientes ao tempo dos testes. Maiores detalhes a respeito do padrão de prescrição antipsicótica neste estudo, discriminado por centros de tratamento, podem ser verificados na TABELA 1.

A análise da normalidade dos dados das variáveis contínuas de interesse demonstrou que escolaridade, idade de início da doença, sintomas positivos (subescala positiva da PANSS), dose antipsicótica (Equivalente-clorpromazina), dose anticolinérgica (Equivalente-benzotropina), capacidade funcional (UPSA) e funcionamento em vida real (PSP) possuem distribuição não-normal. O restante das variáveis contínuas possui distribuição normal.

TABELA 1: Perfis sociodemográfico, clínico, sintomático e farmacológico da amostra total, dividido por centros de tratamento

	Total <i>n</i> = 144	Primário <i>n</i> = 39	Secundário <i>n</i> = 56	Terciário <i>n</i> = 49
Idade, anos [média (dp)]	42,2 (12,3)	42,5 (11,3)	42,9 (13)	41,1 (12,5)
Gênero, masculino [n(%)]	82 (56,9)	22 (56,4)	34 (60,7)	26 (53,1)
Grupo étnico, não-branco [n(%)]	89 (61,8)	26 (66,7)	32 (57,1)	31 (63,3)
Paternidade, filhos [n(%)]	64 (44,4)	21 (53,8)	17 (30,4)	26 (53,1)
Escolaridade, anos [média (dp)]	7,2 (3,7)	6,4 (3,9)	7,3 (3,6)	7,6 (3,8)
Situação conjugal [n(%)]				
Solteiro	93 (64,6)	22 (56,4)	38 (67,9)	33 (67,3)
Casado [†]	37 (25,7)	11 (28,2)	15 (26,8)	11 (22,4)
Divorciado ou Viúvo	14 (9,7)	6 (15,4)	3 (5,4)	5 (10,2)
Situação ocupacional [n(%)]				
Sem trabalho ^{††}	113 (78,5)	31 (79,5)	45 (80,4)	37 (75,5)
Trabalhando	26 (18,1)	8 (20,5)	8 (14,3)	10 (20,4)
Aposentado	5 (3,5)	0	3 (5,4)	2 (4,1)
Idade início doença, média (dp)	28,3 (11,7)	27,2 (12,7)	27,2 (10,8)	30,4 (11,9)
Tempo doença (anos), média (dp)	13,7 (10,7)	14,7 (10)	15,6 (11,2)	10,5 (10,1)
PANSS, média (dp)				
Subescala positiva	9,9 (2,8)	11,1 (2,7)	9,3 (4,9)	9,5 (2,9)
Subescala negativa	18,5 (6,9)	18,1 (6,4)	19,2 (6,9)	18 (7,3)
Classe AP, n (%)				
Típico ^{†††}	73 (50,7)	30 (76,9)	32 (57,1)	11 (22,4)
Atípico ^{††††}	49 (34)	8 (20,5)	17 (30,4)	24 (49)
Típico + Atípico	9 (6,3)	1 (2,6)	3 (5,4)	5 (10,2)
Clozapina	13 (9)	0	4 (7,1)	9 (18,4)

n: indivíduos. dp: desvio padrão. [†]Casado inclui: casamento e coabitação. ^{††}Sem trabalho inclui: desempregado, em auxílio-doença ou aposentado por invalidez. PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*. AP: antipsicótico(a). ^{†††}Típico inclui: haloperidol, haloperidol decanoato, trifluoperazina, clorpromazina, tioridazina e levomepromazina. ^{††††}Atípico inclui: risperidona, ziprasidona, olanzapina e quetiapina.

5.2) Análise comparativa dos pacientes de acordo com a classe farmacológica em monoterapia

Cento e vinte e dois pacientes vinham em uso de antipsicótico em monoterapia (típico ou atípico). Conforme razões detalhadas no tópico “Dados farmacológicos” do item 4.6, os pacientes em uso de clozapina não foram incluídos dentre aqueles que vinham em uso de antipsicótico atípico. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação a idade, escolaridade, idade de início da doença, tempo de doença, sintomas positivos e sintomas negativos entre a amostra excluída (indivíduos em polifarmácia antipsicótica ou em uso de clozapina; *n* = 22) e a amostra de indivíduos em monoterapia (*n* = 122).

Quando analisamos este contingente de pacientes em monoterapia ($n = 122$), podemos observar uma dose média antipsicótica de 420,1mg/d (dp 284,6) de equivalente-clorpromazina, e um total de 68,9% dos pacientes em uso de qualquer medicamento com algum efeito anticolinérgico. Dentre os pacientes em uso de qualquer medicamento com algum efeito anticolinérgico, a dose média em equivalente-benzotropina era de 3mg/d (dp 2,5). Os dados sociodemográficos, clínicos e sintomáticos dos pacientes em uso de antipsicótico em monoterapia estão discriminados na TABELA 2.

Procedendo com uma análise comparativa entre os grupos de pacientes em uso de antipsicóticos típicos e atípicos em monoterapia, podemos observar uma uniformidade estatística nas variáveis sociodemográficas idade, situação conjugal, paternidade e situação ocupacional. Indivíduos em uso de antipsicótico típico possuem menor escolaridade que aqueles em uso de antipsicótico atípico [Típico 6,6 anos (dp 3,2) x Atípico 8,3 anos (dp 4,4); $p = 0,015$], e uma tendência a serem mais homens (Típico 65,8% x Atípico 49%; $p = 0,065$) e de etnia não-branca (Típico 67,1% x Atípico 51%; $p = 0,074$).

Do ponto de vista clínico, o grupo de pacientes em uso de antipsicótico típico em monoterapia adoeceu mais precocemente do que o de pacientes em uso de antipsicótico atípico [Típico 26 anos (dp 10) x Atípico 32,1 anos (dp 13,6); $p = 0,018$], também permanecendo doente por mais tempo [Típico 16,8 anos (dp 10,9) x Atípico 9,7 anos (dp 9,5); $p = 0,000$]. Ao tempo dos testes, houve diferença estatisticamente significativa nas classes de antipsicóticos prescritos nos centros primários, secundário e terciário, com um padrão de uso mais frequente de antipsicóticos típicos nos centros primários e secundário, e uma frequência maior de uso de antipsicóticos atípicos nos centros secundário e terciário. Maiores detalhes numéricos sobre a distribuição do uso de classes de antipsicóticos e centros de tratamento podem ser encontrados na TABELA 2.

A análise das variáveis de quantificação de sintomas (subescalas positiva e negativa da PANSS) revelou não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes em uso de antipsicóticos típicos e atípicos. Quando verificamos a dose dos antipsicóticos, depreendemos dos dados que o grupo de pacientes em uso de antipsicóticos típicos vinha em uso de um valor superior na padronização equivalente-clorpromazina do que o grupo de pacientes em uso de atípicos [Típico 471,2mg/d (dp 321,6) x Atípico 343,9mg/d (dp 197,6); $p = 0,027$]. O mesmo padrão se observa na frequência de uso de qualquer

TABELA 2: Análise comparativa dos perfis sociodemográfico, clínico, sintomático e de doses do perfil farmacológico de pacientes em uso de antipsicóticos típicos ou atípicos em monoterapia

	Total <i>n</i> = 122	Típico ^{†††} <i>n</i> = 73	Atípico ^{††††} <i>n</i> = 49	Teste estatístico	<i>p</i>	Tamanho de Efeito
Idade, anos [média (dp)]	42,6 (12,6)	43,2 (11)	41,7 (14,6)	0,613 ¹	0,542	
Gênero, masculino [n(%)]	72 (59)	48 (65,8)	24 (49)	3,411 ²	0,065	
Grupo étnico, não-branco [n(%)]	74 (60,7)	49 (67,1)	25 (51)	3,186 ²	0,074	
Paternidade, filhos [n(%)]	56 (45,9)	36 (49,3)	20 (40,8)	1,669 ²	0,434	
Escolaridade, anos [média (dp)]	7,3 (3,8)	6,6 (3,2)	8,3 (4,3)	1230 ³	0,015*	-0,22 ⁴
Situação conjugal [n(%)]				0,889 ²	0,641	
Solteiro	74 (60,7)	43 (58,9)	31 (63,3)			
Casado [†]	34 (27,9)	20 (27,4)	14 (28,6)			
Divorciado ou Viúvo	14 (11,5)	10 (13,7)	4 (8,2)			
Situação ocupacional [n(%)]				1,214 ²	0,545	
Sem trabalho ^{††}	93 (76,2)	58 (79,5)	35 (71,4)			
Trabalhando	24 (19,7)	12 (16,4)	12 (24,5)			
Aposentado	5 (4,1)	3 (4,1)	2 (4,1)			
Idade de início da doença, anos [média (dp)]	28,5 (12)	26 (10)	32,1 (13,6)	1276 ³	0,018*	-0,22 ⁴
Duração da doença, anos [média (dp)]	13,9 (10,9)	16,8 (10,9)	9,7 (9,5)	3,703 ¹	0,000*	0,7 ⁵
Centro de tratamento [n(%)]				18,138 ²	0,000*	
Primário	38 (31,1)	30 (41,1)	8 (16,3)			
Secundário	49 (40,2)	32 (43,8)	17 (34,7)			
Terciário	35 (28,7)	11 (15,1)	24 (49)			
PANSS [média (dp)]						
Subescala positiva	9,7 (2,8)	9,7(2,8)	9,7 (2,8)	1764 ³	0,896	
Subescala negativa	18,3 (6,9)	18,4 (6,4)	18,2 (7,7)	0,134 ¹	0,893	
Dose AP, Eq. Clorp. [mg, média (dp)]	420,1 (284,6)	471,2 (321,6)	343,9 (197,6)	1366,5 ³	0,027*	-0,2 ⁴
Qualquer droga com efeito AC, n (%)	84 (68,9)	56 (76,7)	28 (57,1)	5,236 ²	0,022*	
Biperideno	44 (36,1)	34 (46,6)	10 (20,4)	8,707 ²	0,003*	
Dose AC, Eq. Benz. [mg, média (dp)] [§]	3 (2,5)	3,7 (2,7)	1,6 (1,3)	439 ³	0,001*	-0,36 ⁴
Biperideno	3,5 (1,3)	3,7 (1,4)	2,9 (0)	120 ³	0,168	

n: indivíduos. dp: desvio padrão. [†]Casado inclui: casamento e coabitação. ^{††}Sem trabalho inclui: desempregado, em auxílio-doença ou aposentado por invalidez. ^{†††}Típico inclui: haloperidol, haloperidol decanoato, trifluoperazina, clorpromazina, tioridazina e levomepromazina. ^{††††}Atípico inclui: risperidona, ziprasidona, olanzapina e quetiapina. PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*. AP: antipsicótico(a). AC: anticolinérgico(a). Eq. Clorp.: Equivalente-Clorpromazina. Eq. Benz.: Equivalente-Benzotropina. [§]Relativa somente àqueles pacientes em uso de qualquer droga com efeito anticolinérgico.

1. Teste t de Student. 2. Teste do Qui-quadrado. 3. Teste de Mann-Whitney (U). 4. *r*. 5. Teste d de Cohen

* Representa significância estatística

medicamento com algum efeito anticolinérgico (Típico 76,7% x Atípico 57,1%; $p=0,022$) e na carga anticolinérgica mensurada pelo padrão equivalente-benzotropina, com pacientes em uso de antipsicóticos típicos mais sobrecarregados de efeito anticolinérgico do que pacientes

em uso de antipsicóticos atípicos [Típico 3,7mg/d (dp 2,7) x Atípico 1,6mg/d (dp 1,3); $p=0,001$]. Os detalhes de testes estatísticos e tamanhos de efeito de cada uma das diferenças observadas nos testes de hipóteses se encontram discriminados na TABELA 2.

5.3) Análise de correlação entre variáveis intervenientes e doses do perfil farmacológico

A relação entre as doses dos medicamentos em uso pelos pacientes, e as variáveis sociodemográficas, clínicas e sintomáticas está demonstrada na TABELA 3. Cento e vinte e dois pacientes vinham em uso de antipsicóticos em monoterapia e, destes, 84 estavam em uso de qualquer medicamento com algum efeito anticolinérgico. Observamos haver uma correlação inversa e de tamanho moderado ($r = -0,269$) entre a escolaridade e a dose antipsicótica; o mesmo verificamos com a carga anticolinérgica ($r = -0,224$). O tempo de adoecimento ($r = 0,221$), a subescala positiva da PANSS ($r = 0,216$) e a subescala negativa da PANSS ($r = 0,278$) se correlacionam em nível moderado com a dose do antipsicótico. A análise da sobrecarga anticolinérgica demonstra também resultados estatisticamente significativos para a correlação desta, em nível moderado, com a subescala positiva da PANSS ($r = 0,251$) e em nível elevado com a dose do antipsicótico ($r = 0,462$).

TABELA 3: Análise de correlação[†] entre os perfis sociodemográfico, clínico e sintomático, e doses do perfil farmacológico

Variáveis	Dose AP n = 122	Dose AC n = 84
Idade	0,103	0,064
Escolaridade	-0,269**	-0,224*
Idade início doença	-0,128	-0,075
Tempo doença	0,221*	0,123
PANSS Positiva	0,216*	0,251*
PANSS Negativa	0,278**	0,127
Dose AP	-	0,462**

n: indivíduos. dp: desvio padrão. PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*. AP: antipsicótico(a). AC: anticolinérgico(a)

[†]Coefficiente *rho* de Spearman.

* $p \leq 0,05$ bicaudal

** $p < 0,01$ bicaudal

5.4) Análise da influência da prescrição farmacológica sobre o desempenho cognitivo

Noventa e quatro indivíduos em uso de antipsicóticos em monoterapia completaram os testes cognitivos. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação a idade de início da doença, tempo de doença e dose antipsicótica em equivalente-clorpromazina entre a amostra excluída (pacientes em monoterapia sem dados cognitivos; $n = 28$) e a amostra de pacientes em monoterapia que completou os testes cognitivos ($n = 94$). Entretanto, quando comparamos estes mesmos grupos com relação a outras variáveis intervenientes, observamos diferenças com relação a idade [Amostra excluída 48,3 anos (dp 11,9) x Amostra 40,9 (dp 12,3); $p=0,006$], escolaridade [Amostra excluída 5,4 anos (dp 3,1) x Amostra 7,9 (dp 3,8); $p=0,003$], subescala positiva da PANSS [Amostra excluída 10,6 (dp 2,9) x Amostra 9,5 (dp 2,7); $p=0,029$] e subescala negativa da PANSS [Amostra excluída 20,6 (dp 7,8) x 17,6 (dp 6,5); $p=0,04$].

O escore z composto da BACS entre os 94 pacientes ficou em -1,28 (dp 0,84), oscilando dentre os subdomínios do instrumento entre -0,63 (dp 1,24; Raciocínio e Resolução de problemas) e -1,73 (dp 1,33; Velocidade Motora). Todos os escores da BACS podem ser encontrados na TABELA 4.

5.4.1) Classe farmacológica

Cinquenta e sete indivíduos da amostra estavam em monoterapia de antipsicóticos típicos, e 37 em monoterapia de atípicos. Quando comparamos o desempenho cognitivo entre os grupos, verificamos um desempenho inferior no escore z composto da BACS dos indivíduos em uso de antipsicóticos típicos com relação aos indivíduos em uso de atípicos [Típico -1,47 (dp 0,66) x Atípico -0,99 (0,99); $p=0,011$]. Um padrão semelhante é encontrado para Memória Verbal, Fluência Verbal, Atenção e Velocidade de Processamento, e Raciocínio e Resolução de Problemas. Entretanto, os grupos apresentaram diferenças também nas variáveis intervenientes escolaridade, idade de início da doença e tempo de doença, além da dose antipsicótica. Todos os dados nominais e estatísticos podem ser obtidos na TABELA 4.

TABELA 4: Perfil cognitivo e análise comparativa do desempenho cognitivo de pacientes em uso de antipsicóticos típicos e atípicos em monoterapia

	Total <i>n</i> = 94	Típico [†] <i>n</i> = 57	Atípico ^{††} <i>n</i> = 37	Teste Estatístico	<i>p</i>	Tamanho de Efeito
Idade, anos [média (dp)]	40,9 (12,3)	42 (11,5)	39,3 (13,6)	1,015 ¹	0,313	
Escolaridade, anos [média (dp)]	7,9 (3,8)	6,8 (3,3)	9,5 (3,9)	577,5 ²	0,001*	-0,35 ³
Idade início doença, anos [média (dp)]	27,5 (11)	24,9 (9,3)	31,3 (12,4)	725 ²	0,015*	-0,25 ³
Tempo doença, anos [média (dp)]	13,4 (10,4)	16,9 (10,6)	8 (7,5)	4,717 ¹	0,000*	0,97 ⁴
PANSS [média (dp)]						
Subescala Positiva	9,5 (2,7)	9,6 (2,9)	9,2 (2,4)	978,5 ²	0,545	
Subescala Negativa	17,6 (6,5)	18,1 (6,5)	16,8 (6,5)	0,961 ¹	0,339	
Dose AP, Eq. Clorp. [mg, média (dp)]	415,6 (275)	479,7 (311,6)	316,7 (166,3)	676,5 ²	0,003*	0,3 ³
BACS, [escore z (dp)]						
Memória Verbal	-1,39 (1,11)	-1,66 (0,97)	-0,98 (1,18)	-3,068 ¹	0,003*	0,63 ⁴
Memória de Trabalho	-1,1 (1,12)	-1,27 (1,04)	-0,83 (1,2)	-1,915 ¹	0,059	
Velocidade Motora	-1,73 (1,33)	-1,8 (1,17)	-1,61 (1,54)	-0,697 ¹	0,488	
Fluência Verbal	-1,53 (0,91)	-1,72 (0,72)	-1,23 (1,08)	-2,446 ¹	0,018*	0,53 ⁴
Atenção / Veloc. processamento	-1,3 (0,83)	-1,47 (0,71)	-1,04 (0,94)	-2,555 ¹	0,012*	0,52 ⁴
Raciocínio / Res. problemas	-0,63 (1,24)	-0,9 (1)	-0,24 (1,45)	-2,6 ¹	0,011*	0,53 ⁴
Escore composto	-1,28 (0,84)	-1,47 (0,66)	-0,99 (0,99)	-2,849 ¹	0,011*	0,57 ⁴

n: indivíduos. *dp*: desvio padrão. AP: antipsicótico(a). PANSS: *Positive and Negative Symptoms Scale*. Eq. Clorp.: Equivalente-Clorpromazina. BACS: *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*. [†]Típico inclui: haloperidol, haloperidol decanoato, trifluoperazina, clorpromazina, tioridazina, levomepromazina. ^{††}Atípico inclui: risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona

1. Teste t de Student. 2. Teste de Mann-Whitney (U). 3. *r*. 4. Teste *d* de Cohen

* Representa significância estatística

De modo a controlarmos as variáveis intervenientes, procedemos com uma análise de regressão linear múltipla com entrada seriada. No primeiro bloco, elencamos as variáveis independentes escolaridade, idade de início da doença, tempo de doença e dose antipsicótica. Neste modelo, o primeiro bloco foi responsável por uma variância significativa de 41% sobre o escore z composto da BACS ($R^2=0,410$; $F=14,599$, $df=4$, 84, $p=0,000$). Quando acrescentada ao segundo bloco do modelo, a classe antipsicótica não contribuiu com uma variância adicional significativa sobre o escore z composto da BACS (Mudança de $R^2=0,010$; $F=1,417$, $df=1$, 83, $p=0,237$). Quando realizamos análise idêntica para os escores z dos subdomínios da BACS, observamos um padrão semelhante para Fluência Verbal, Atenção e Velocidade de Processamento, e Raciocínio e Resolução de Problemas.

Com relação à Memória Verbal, o primeiro bloco contendo as mesmas variáveis independentes foi responsável por uma variância significativa de 12,8% sobre o seu escore z ($R^2=0,128$; $F=4,224$, $df=4$, 84, $p=0,004$). Quando acrescentamos a classe antipsicótica ao

segundo bloco do modelo, verificamos uma variância independente significativa de 5,7% sobre o escore z da Memória Verbal (Mudança de $R^2=0,057$; $F=6,136$, df 1, 83, $p=0,015$).

No entanto, ao avaliarmos a carga anticolinérgica (equivalente-benzotropina) somente entre os pacientes que fazem uso de qualquer medicamento com algum efeito anticolinérgico ($n=63$), observamos que há uma diferença significativa destes valores entre as classes farmacológicas [Típico 3,84mg/d (dp 2,71) x Atípico 1,42mg/d (dp 1,13); $p=0,000$]. Pelo fato de a carga anticolinérgica ser uma variável teoricamente muito relevante no desempenho cognitivo, resolvemos aprofundar esta análise da variância independente da classe farmacológica sobre Memória Verbal utilizando somente este universo de 63 pacientes. Deste modo, pudemos também acrescentar carga anticolinérgica ao primeiro bloco do modelo de regressão, além das demais variáveis intervenientes. Neste modelo, o primeiro bloco foi responsável por uma variância significativa de 23,2% sobre Memória Verbal ($R^2=0,232$; $F=3,422$, df 4, 55, $p=0,005$). Quando acrescentamos a classe antipsicótica ao segundo bloco, desta vez já não vemos uma variância adicional significativa sobre a Memória Verbal. (Mudança de $R^2=0,019$; $F=1,351$; df 1, 54; $p=0,250$).

5.4.2) Dose antipsicótica

A influência da dose antipsicótica sobre o desempenho cognitivo dos 94 pacientes com Esquizofrenia foi verificada por meio de uma análise de correlação entre os valores padronizados para o equivalente-clorpromazina e os escores z da BACS. A dose antipsicótica apresentou uma correlação inversa significativa de tamanho de efeito moderado com o escore z composto da BACS ($r = -0,231$), o que também foi observado em intensidade semelhante para os subdomínios Velocidade Motora ($r = -0,242$), Fluência Verbal ($r = -0,335$), Atenção e Velocidade de Processamento ($r = -0,225$) e Raciocínio e Resolução de Problemas ($r = -0,231$).

Entretanto, verificamos que também temos correlações estatisticamente significativas entre variáveis intervenientes e os escores z da BACS (composto e subdomínios), conforme vemos detalhadas na TABELA 5. De modo a controlarmos as variáveis intervenientes, procedemos com uma análise de regressão linear múltipla com entrada seriada. Para a variável dependente escore z composto da BACS, incluímos no primeiro bloco do modelo as variáveis independentes idade, escolaridade, idade de início da doença, tempo de doença e

sintomas negativos. O primeiro bloco foi responsável por uma variância significativa de 48,6% sobre o escore z composto da BACS ($R^2=0,486$; $F=15,708$, $df 5, 83$, $p=0,000$). Quando acrescentamos a dose antipsicótica ao segundo bloco, esta variável não contribuiu com uma variância adicional significativa sobre o escore z composto da BACS (Mudança de $R^2=0,001$; $F=0,140$, $df 1, 82$, $p=0,709$). Quando realizamos análise idêntica para os escores z dos subdomínios da BACS, os resultados obedeceram a um padrão semelhante.

TABELA 5: Análise de correlação entre a dose antipsicótica e o desempenho cognitivo de 94 pacientes com Esquizofrenia

Variáveis	BACS						
	Memória Verbal	Memória Trabalho	Velocidade Motora	Fluência Verbal	Atenção/Vel. Processamento	Raciocínio/Res. problemas	Escore Composto
Idade ¹	-0,319**	-0,266**	-0,442**	-0,383**	-0,554**	-0,428**	-0,512**
Escolaridade ²	0,357**	0,483**	0,259*	0,464**	0,616**	0,386**	0,548**
Idade Início ²	-0,171	-0,074	-0,218*	-0,159	-0,311**	-0,225*	-0,255*
Tempo Doença ¹	-0,189	-0,198	-0,295**	-0,271**	-0,328**	-0,239*	-0,324**
PANSS Positiva ²	0,022	0,047	-0,19	-0,253*	-0,029	0,147	-0,049
PANSS Negativa ¹	-0,299**	-0,22*	-0,269**	-0,518**	-0,24*	-0,288**	-0,39**
Dose AP ²	-0,019	-0,118	-0,242*	-0,335**	-0,225*	-0,231*	-0,231*

BACS: *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*. AP: antipsicótico(a). Vel.: Velocidade. Res.: Resolução.

1. Coeficiente de Correlação de Pearson. 2. Coeficiente *rho* de Spearman

* $p \leq .05$ bicaudal

** $p < .01$ bicaudal

5.4.3) Carga anticolinérgica

A análise da influência da carga anticolinérgica sobre o desempenho cognitivo foi avaliada de duas maneiras diferentes. Primeiro, procedemos com uma comparação entre pacientes em uso de qualquer medicamento com algum efeito anticolinérgico, e pacientes sem qualquer efeito anticolinérgico. Posteriormente, dentro do universo dos pacientes com alguma carga anticolinérgica ($n = 63$), verificamos a influência por meio de uma análise de correlação com os escores da BACS.

Conforme podemos observar na TABELA 6, 63 indivíduos vinham em uso de pelo menos algum medicamento com efeito anticolinérgico, enquanto 31 pacientes estavam livres deste efeito. Quando comparados com relação ao desempenho cognitivo, não identificamos

diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, seja no escore z composto da BACS, seja nos escores z dos subdomínios.

TABELA 6: Análise comparativa[†] do desempenho cognitivo de pacientes em uso de medicamentos com e sem efeito anticolinérgico

	Com efeito AC <i>n</i> = 63	Sem efeito AC <i>n</i> = 31	<i>Teste Estatístico</i>	<i>p</i>
BACS, [escore z (dp)]				
Memória Verbal	-1,43 (1,04)	-1,32 (1,25)	-0,466	0,642
Memória de Trabalho	-1,02 (1,12)	-1,27 (1,14)	1,005	0,318
Velocidade Motora	-1,8 (1,28)	-1,58 (1,42)	-0,731	0,467
Fluência Verbal	-1,63 (0,77)	-1,34 (1,13)	-1,284	0,206
Atenção / Vel. processamento	-1,38 (0,75)	-1,13 (0,97)	-1,362	0,176
Raciocínio / Res. problemas	-0,75 (1,04)	-0,4 (1,56)	-1,304	0,196
Escore composto	-1,34 (1,03)	-1,17 (1,03)	-0,875	0,384

n: indivíduos. *dp*: desvio padrão. *Vel.*: Velocidade. *Res.*: Resolução. BACS: *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*.

[†] Teste t de Student

Na análise de correlação envolvendo o desempenho cognitivo e a carga anticolinérgica dos 63 pacientes, não evidenciamos resultados estatisticamente significativos entre a dose em equivalente-benzotropina e o escore z composto da BACS. Os detalhes desta análise podem ser verificados na TABELA 7. Quando examinamos os subdomínios do instrumento, identificamos uma correlação inversa significativa de moderada intensidade da carga anticolinérgica com a Memória Verbal ($r = -0,258$) e com a Atenção e Velocidade de Processamento ($r = -0,258$). Entretanto, verificamos que também temos correlações estatisticamente significativas entre variáveis intervenientes e os escores z destes dois subdomínios da BACS (composto e subdomínios). De modo a controlarmos as variáveis intervenientes, procedemos então com uma análise de regressão linear múltipla com entrada seriada. Para a variável dependente Memória Verbal, incluímos no primeiro bloco do modelo as variáveis independentes idade e escolaridade. O primeiro bloco foi responsável por uma variância significativa de 20,4% sobre a Memória Verbal ($R^2=0,204$; $F=7,421$, $df=2$, 58 , $p=0,001$). Quando acrescentamos a carga anticolinérgica ao segundo bloco, esta variável não contribuiu com uma variância adicional significativa sobre a Memória Verbal (Mudança de $R^2=0,012$; $F=0,870$, $df=1$, 57 , $p=0,355$). Análise semelhante foi realizada para a Atenção e

Velocidade de Processamento, que também apresentou correlação significativa com as variáveis intervenientes idade, escolaridade, idade de início da doença e tempo de doença. Quando acrescentamos estas variáveis independentes ao primeiro bloco do modelo de regressão, observamos uma variância significativa de 48,4% sobre Atenção e Velocidade de Processamento ($R^2=0.484$; $F=14.841$, $df=4$, 55 , $p=0.000$). O acréscimo de carga anticolinérgica ao segundo bloco da regressão apresentou apenas uma tendência a uma pequena variância adicional significativa sobre Atenção e Velocidade de Processamento (Mudança de $R^2=0.027$; $F=3.227$, $df=1$, 54 , $p=0.078$).

TABELA 7: Análise de correlação entre variáveis clínicas, sintomas, dose anticolinérgica e desempenho cognitivo de 63 pacientes com Esquizofrenia

Variáveis	BACS						
	Memória Verbal	Memória Trabalho	Velocidade Motora	Fluência Verbal	Atenção/Vel. Processamento	Raciocínio/Res. problemas	Score Total
Idade ¹	-0,338**	-0,187	-0,432**	-0,307*	-0,569**	-0,312*	-0,48**
Escolaridade ²	0,364**	0,503**	0,166	0,330**	0,566**	0,245	0,467**
Idade início doença ²	-0,168	-0,008	-0,192	-0,15	-0,267*	-0,113	-0,217
Tempo Doença ¹	-0,244	-0,252*	-0,343**	-0,261*	-0,417**	-0,243	-0,396**
PANSS Positiva ²	0,029	0,054	-0,224	-0,379**	-0,063	0,149	-0,076
PANSS Negativa ¹	-0,246	-0,128	-0,089	-0,452**	-0,164	-0,206	-0,274*
Dose AP ²	0,003	-0,143	-0,172	-0,243	-0,148	-0,153	-0,159
Dose AC ²	-0,258*	-0,157	0,02	-0,178	-0,258*	-0,077	-0,168

BACS: *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*. Vel.: Velocidade. Res.: Resolução. AP: antipsicótico(a). AC: anticolinérgico(s).

1. Coeficiente de Correlação de Pearson. 2. Coeficiente *rho* de Spearman

* $p \leq 0,05$ bicaudal

** $p < 0,01$ bicaudal

5.5) Análise da influência da prescrição farmacológica sobre o desempenho funcional

Sessenta e três indivíduos em uso de antipsicóticos em monoterapia completaram os testes funcionais. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação a idade, idade de início da doença, tempo de doença, sintomas negativos e dose antipsicótica em equivalente-clorpromazina entre a amostra excluída (pacientes em monoterapia sem dados funcionais; $n = 59$) e a amostra de pacientes em monoterapia que completou os testes funcionais ($n = 63$). Entretanto, quando comparamos estes mesmos grupos com relação a

outras variáveis intervenientes, observamos diferenças com relação a escolaridade [Amostra excluída 6,5 anos (dp 4,3) x Amostra 8 anos (dp 3,2); $p=0,012$] e subescala positiva da PANSS [Amostra excluída 10,3 (dp 2,7) x Amostra 9,1 (dp 2,7); $p=0,004$]. O escore total da UPSA entre os 63 pacientes da amostra ficou em 60,2 (dp 20,5), oscilando dentre os subdomínios do instrumento entre 9,6 (dp 4,4; Habilidades de Comunicação) e 14,1 (dp 5,6; Habilidades de Transporte). O escore total da PSP entre todos os pacientes ficou em 64,9 (dp 14,9). Todos os escores da UPSA e da PSP podem ser encontrados na TABELA 8.

Numa análise de correlação entre os escores totais da BACS e da UPSA, com um número de pacientes coincidentes em 56, observamos um *rho* de Spearman em 0,649 ($p=0,000$). Uma correlação de intensidade moderada aparece entre os escores totais da UPSA e da PSP, com um coeficiente *rho* de Spearman em 0,292 ($p=0,021$). Não observamos correlação entre os escores de BACS e de PSP.

5.5.1) Classe farmacológica

Trinta e seis indivíduos da amostra estavam em monoterapia de antipsicóticos típicos, e 27 em monoterapia de atípicos. Quando comparamos o desempenho funcional entre os grupos, não verificamos diferenças estatisticamente significativas no escore total da UPSA [Típico 57,5 (dp 19,5) x Atípico 63,9 (21,6); $p = 0,137$] e da PSP [Típico 64,7 (dp 13,4) x Atípico 65,2 (15,8); $p = 0,977$] dos indivíduos em uso de antipsicóticos típicos com relação aos indivíduos em uso de atípicos. Um padrão semelhante é encontrado para todos os subdomínios da UPSA. Todos os dados nominais e estatísticos podem ser obtidos na TABELA 8.

TABELA 8: Perfil funcional e análise comparativa do desempenho funcional de pacientes em uso de antipsicóticos típicos e atípicos em monoterapia

	Total <i>n</i> = 63	Típico [†] <i>n</i> = 36	Atípico ^{††} <i>n</i> = 27	Teste Estatístico	<i>p</i>	Tamanho de Efeito
Idade, anos [média (dp)]	41,5 (12,6)	42,8 (11,7)	39,7 (13,7)	0,978 ¹	0,332	
Escolaridade, anos [média (dp)]	8 (3,2)	7,1 (3)	9,2 (3)	315 ²	0,013*	-0,31 ³
Idade início doença, anos [média (dp)]	27,3 (9,5)	25,9 (8)	29,2 (11,1)	404,5 ²	0,257	
Tempo doença, anos [média (dp)]	14,2 (11,1)	16,9 (11,9)	10,5 (9)	2,445 ¹	0,017*	0,61 ⁴
PANSS [média (dp)]						
Subescala Positiva	9,1 (2,7)	8,8 (2,2)	9,7 (3,2)	411,5 ²	0,28	
Subescala Negativa	18,5 (7,7)	17,8 (6,8)	19,4 (8,8)	-0,827 ¹	0,412	
Dose AP, Eq. Clorp. [mg, média (dp)]	397 (284,5)	447,8 (336,8)	329,4 (178,6)	387,5 ²	0,169	
UPSA, [média (dp)]						
Organização e Planejamento	13,4 (4,2)	13,4 (4,1)	13,3 (4,4)	480 ²	0,933	
Finanças	10,4 (5,4)	9,7 (5,8)	11,3 (5,3)	379,5 ²	0,136	
Comunicação	9,6 (4,4)	9,4 (4,1)	9,9 (4,9)	443,5 ²	0,55	
Transporte	14,1 (5,6)	13,7 (5,5)	14,6 (5,8)	421 ²	0,354	
Tarefas Domésticas	12,6 (7,5)	11,2 (7,4)	14,6 (7,3)	352 ²	0,053	
Escore total	60,2 (20,5)	57,5 (19,5)	63,9 (21,6)	379 ²	0,137	
PSP, [média (dp)]	64,9 (14,4)	64,7 (13,4)	65,2 (15,8)	470,5 ²	0,977	

n: indivíduos. dp: desvio padrão. UPSA: *UCSD Performance-based Skills Assessment*. PSP: *Personal and Social Performance*. [†]Típico inclui: haloperidol, haloperidol decanoato, trifluoperazina, clorpromazina, tioridazina, levomepromazina. ^{††}Atípico inclui: risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona

1. Teste t de Student. 2. Teste de Mann-Whitney (U). 3. *r*. 4. Teste d de Cohen

* Representa significância estatística

5.5.2) Dose antipsicótica

A influência da dose antipsicótica sobre o desempenho funcional de pacientes com Esquizofrenia foi verificada por meio de uma análise de correlação entre os valores padronizados para o equivalente-clorpromazina e os escores da UPSA e da PSP. A dose antipsicótica apresentou uma correlação inversa significativa de tamanho de efeito moderado com o escore total da UPSA ($r = -0,308$), o que também foi observado em intensidade semelhante para os subdomínios Habilidade Financeira ($r = -0,315$), Habilidade de Transporte ($r = -0,286$) e Habilidade para Tarefas Domésticas ($r = -0,349$). O escore total da PSP também apresentou uma correlação inversa de intensidade moderada com a dose do antipsicótico, obtendo um coeficiente *rho* de Spearman de $-0,291$.

Entretanto, verificamos que também temos correlações estatisticamente significativas entre variáveis intervenientes e os escores da UPSA (total e subdomínios) e da PSP, conforme vemos detalhadas na TABELA 9. De modo a verificarmos a variância independente da dose antipsicótica sobre o desempenho funcional, procedemos com uma análise de regressão linear múltipla com entrada seriada.

Para a variável dependente escore total da UPSA, incluímos no primeiro bloco do modelo de regressão as variáveis independentes idade, escolaridade, idade de início da doença e sintomas negativos. O primeiro bloco foi responsável por uma variância significativa de 32,9% sobre o escore total da UPSA ($R^2=0,329$; $F=7,114$, df 4, 58, $p=0,000$). Quando acrescentamos a dose antipsicótica ao segundo bloco, esta variável não contribuiu com uma variância adicional significativa sobre o escore total da UPSA (Mudança de $R^2=0,027$; $F=2,386$, df 1, 57, $p=0,128$). Um padrão semelhante foi verificado para o subdomínio da UPSA Habilidade Financeira. Para a variável dependente subdomínio da UPSA Habilidade para Transportes, incluímos no primeiro bloco do modelo de regressão a variável independente escolaridade, verificando uma variância significativa de 24,6% ($R^2=0,246$; $F=19,941$, df 1, 61, $p=0,000$). Quando acrescentamos a dose antipsicótica ao segundo bloco do modelo de regressão, observamos apenas uma tendência a uma pequena variância adicional significativa sobre o subdomínio da UPSA Habilidade para Transportes (Mudança de $R^2=0,040$; $F=3,354$, df 1, 60, $p=0,072$). Um padrão semelhante de tendência foi observado com o subdomínio da UPSA Habilidade para Tarefas Domésticas – o primeiro bloco contendo a variável independente escolaridade contribuiu com uma variância significativa de 6,1% ($R^2=0,061$; $F=3,963$, df 1, 61, $p=0,051$), enquanto o acréscimo da dose antipsicótica ao segundo bloco evidenciou uma tendência a variância independente adicional (Mudança de $R^2=0,042$; $F=2,813$, df 1, 60, $p=0,099$).

Para a variável dependente escore total da PSP, incluímos no primeiro bloco do modelo de regressão as variáveis independentes sintomas positivos e sintomas negativos. O primeiro bloco foi responsável por uma variância significativa de 61,8% ($R^2=0,618$, $F=47,665$, df 2, 59, $p=0,000$). A inclusão da dose antipsicótica no segundo bloco do modelo não evidenciou uma variância adicional significativa sobre o escore total da PSP (Mudança de $R^2=0,007$; $F=1,149$, df 1, 58, $p=0,288$).

TABELA 9: Análise de correlação[†] entre a dose antipsicótica e o desempenho funcional de 63 pacientes com Esquizofrenia

Variáveis	UPSA						PSP
	Organização Planejamento	Finanças	Comunicação	Transporte	Tarefas Domésticas	Escore Total	
Idade	-0,363**	-0,073	-0,2	-0,227	-0,226	-0,294*	0,118
Escolaridade	0,368**	0,368*	0,346**	0,494**	0,319*	0,490**	0,112
Idade início doença	-0,464**	-0,079	-0,301*	-0,107	-0,105	-0,269*	0,138
Tempo doença	-0,028	-0,085	0	-0,158	-0,226	-0,127	0,004
PANSS Positiva	-0,059	-0,241	-0,108	-0,108	0,006	-0,132	-0,406**
PANSS Negativa	-0,42**	-0,435**	-0,319*	-0,147	-0,051	-0,339**	-0,761**
Dose AP	-0,072	-0,315*	-0,081	-0,286*	-0,349*	-0,308*	-0,291*

UPSA: *UCSD Performance-based Skills Assessment*. PSP: *Personal and Social Performance*. AP: antipsicótico(a)

[†]Coefficiente *rho* de Spearman

* $p \leq .05$ bicaudal

** $p < .01$ bicaudal

5.5.3) Carga anticolinérgica

A análise da influência da carga anticolinérgica sobre o desempenho funcional foi avaliada de duas maneiras diferentes. Primeiro, procedemos com uma comparação entre pacientes em uso de qualquer medicamento com algum efeito anticolinérgico, e pacientes sem qualquer efeito anticolinérgico. Posteriormente, dentro do universo dos pacientes com alguma carga anticolinérgica ($n = 43$), verificamos a influência por meio de uma análise de correlação com os escores da UPSA e da PSP.

Conforme podemos observar na TABELA 10, 43 indivíduos vinham em uso de pelo menos algum medicamento com efeito anticolinérgico, enquanto 20 pacientes estavam livres deste efeito. Quando comparados com relação ao desempenho funcional, não identificamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, seja no escore total da UPSA, nos subdomínios da UPSA, ou no escore total da PSP.

Na análise de correlação envolvendo o desempenho funcional e a carga anticolinérgica dos 43 pacientes, não evidenciamos resultados estatisticamente significativos entre a dose em equivalente-benzotropina e o escore total da UPSA. Resultado semelhante foi encontrado para os subdomínios da UPSA e para a PSP. Os detalhes numéricos das correlações podem ser verificados na TABELA 11.

TABELA 10: Análise comparativa[†] do desempenho funcional de pacientes em uso de medicamentos com e sem efeito anticolinérgico

	Com efeito AC <i>n</i> = 43	Sem efeito AC <i>n</i> = 20	Teste Estatístico	<i>P</i>
UPSA, [média (dp)]				
Organização e Planejamento	13,3 (4,2)	13,5 (4,1)	421 ²	0,894
Finanças	9,8 (5,3)	11,5 (5,8)	326,5 ²	0,124
Comunicação	10,1 (4,7)	8,6 (3,9)	362 ²	0,31
Transporte	13,5 (5,9)	15,4 (5,1)	343,5 ²	0,19
Tarefas Domésticas	12,4 (7,5)	12,5 (8,7)	405 ²	0,701
Escore total	59,3 (20,5)	61,4 (21,7)	395 ²	0,605
PSP, [média (dp)]	64,4 (12,2)	66,1 (18,8)	318,5 ²	0,165

n: indivíduos. dp: desvio padrão. PANSS: *Positive and Negative Symptoms Scale*. UPSA: *UCSD Performance-based Skills Assessment*. PSP: *Personal and Social Performance*.

[†]Teste de Mann-Whitney (U)

* Representa significância estatística

TABELA 11: Análise de correlação[†] entre a dose anticolinérgica e o desempenho funcional de 43 pacientes com Esquizofrenia

Variáveis	UPSA						PSP
	Organização Planejamento	Finanças	Comunicação	Transporte	Tarefas Domésticas	Escore Total	
Idade	-0,358*	-0,222	-0,174	-0,236	-0,305	-0,374*	0,115
Escolaridade	0,363*	0,287	0,408*	0,371*	0,226	0,396**	0,07
Idade de Início	-0,475**	-0,358*	-0,293	-0,17	-0,208	-0,354*	-0,086
Tempo de Doença	-0,09	-0,114	0,004	-0,13	-0,222	-0,2	0,076
PANSS Positiva	-0,184	-0,311*	-0,197	-0,189	0,063	-0,237	0,353*
PANSS Negativa	-0,474**	-0,485**	-0,392**	-0,161	-0,15	-0,449**	-0,828**
Dose AP	-0,062	-0,291	-0,170	-0,330*	-0,450*	-0,393*	-0,375*
Dose AC	0,09	-0,221	-0,158	-0,272	-0,171	-0,181	-0,053

UPSA: *UCSD Performance-based Skills Assessment*. PSP: *Personal and Social Performance*. PANSS: *Positive and Negative Symptoms Scale*. AP: antipsicótico(a). AC: anticolinérgico(a).

[†]Coefficiente *rho* de Spearman

* $p \leq 0,05$ bicaudal

** $p < 0,01$ bicaudal

6) DISCUSSÃO

A Esquizofrenia é uma doença gravemente incapacitante, em grande medida em decorrência dos prejuízos cognitivos (GREEN, 1996; GREEN *et al.*, 2000). O impacto pervasivo dos sintomas cognitivos sobre o funcionamento em vida diária e sobre a qualidade de vida, desde antes da primeira manifestação psicótica, já motivou alguns autores a teorizarem a Esquizofrenia como uma doença primariamente cognitiva e que, de tempos em tempos, cursa com crises psicóticas (KAHN & KEEFE, 2013; LOCH, 2019). A intervenção farmacológica atualmente disponível para prescrição tem o potencial de intervir de maneira muito eficaz nos sintomas psicóticos, mas não há evidências de benefícios sobre os prejuízos cognitivos (ANDREASEN *et al.*, 2005). Entretanto, nos últimos 20 anos o que observamos foi o crescimento de um corpo de evidências investigando aspectos da intervenção farmacológica que teriam o potencial de provocar uma piora do desempenho cognitivo, particularmente a classe do antipsicótico, a dose do antipsicótico e a carga anticolinérgica dos medicamentos prescritos (PURDON *et al.*, 2000; KEEFE *et al.*, 2007; VINOGRADOV *et al.*, 2009). A maior parte dos protocolos existentes para orientar o tratamento da Esquizofrenia tem como objetivo principal a remissão dos sintomas psicóticos, e somente mais recentemente é que os consensos vêm incorporando um cuidado especial com os prejuízos cognitivos e com o potencial iatrogênico dos medicamentos (BARNES *et al.*, 2020; APA, 2021).

O presente trabalho teve como um de seus grandes objetivos realizar uma análise crítica do perfil de prescrição farmacológica de uma amostra de pacientes brasileiros com Esquizofrenia. O outro grande objetivo do presente estudo foi proceder com uma avaliação do desempenho cognitivo e funcional destes mesmos pacientes, verificando a existência ou não de alguma influência iatrogênica deste perfil de prescrição farmacológica na nossa população. Para tanto, conduzimos um estudo transversal e observacional com uma amostra de conveniência de pessoas com Esquizofrenia provenientes de quatro unidades de tratamento. Estes pacientes precisariam estar em tratamento regular, em uso de antipsicótico, e numa fase de estabilidade da doença. Dados sociodemográficos, clínicos, sintomáticos, cognitivos e funcionais foram coletados de forma pareada, de modo a compor com precisão o quadro geral da prescrição farmacológica.

A natureza multicêntrica, integrando locais de tratamento com características primária, secundária e terciária, associada a critérios de inclusão e exclusão pouco restritivos visaram tentar conferir a este trabalho um caráter mais generalizável e representativo da clínica de

peças com Esquizofrenia em tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS). O processo de seleção da amostra de conveniência entre os anos de 2010 e 2015, entretanto, precisa ser melhor analisado. A FIGURA 1 traz uma representação gráfica da coleta desuniforme de dados entre cada um dos participantes. A análise global incluiu todos os 144 indivíduos recrutados inicialmente na coleta de dados. A exclusão dos 22 pacientes em uso de clozapina ou em polifarmácia antipsicótica da análise farmacológica não parece ter impactado no perfil da amostra de 122 pacientes, uma vez que não diferiram em termos sociodemográficos e clínicos. Dos 122 indivíduos que vinham em uso de antipsicótico em monoterapia, apenas 94 se submeteram a testes cognitivos e 63 a testes funcionais. Como previsto em nosso TCLE, alguns pacientes consentiram inicialmente com a participação na pesquisa clínica, mas após a coleta de alguns dados acabaram por desistir e retirar o consentimento. Com relação aos testes funcionais, estes só tiveram início em 2013, quando uma boa parte dos indivíduos participantes já tinha finalizado sua participação. Chama a atenção, também, o fato de os 28 pacientes que não completaram os testes cognitivos serem mais velhos, menos escolarizados e com mais sintomas positivos e negativos, o que pode ter provocado em alguma medida um viés de seleção. O mesmo ocorre com os 59 pacientes excluídos dos testes funcionais, menos escolarizados e com mais sintomas positivos.

A idade e a situação ocupacional do total de indivíduos incluídos neste estudo (n=144) fornecem um panorama revelador do grau de impacto funcional da doença. A atividade profissional representa um dos marcos da vida adulta nos estudos de funcionamento, possuindo uma correlação de intensidade moderada para alguns domínios de capacidade funcional (MAUSBACH *et al.* 2008a; 2008b; MANTOVANI & SALGADO, 2018). Pessoas adultas, com idade média de 42,2 anos, são consideradas economicamente ativas e, em condições habituais, deveriam estar competindo em igualdade de condições no mercado de trabalho. No nosso estudo, quase 4 em cada 5 pessoas com Esquizofrenia estavam fora do mercado de trabalho, seja porque estavam desempregadas ou porque estavam aposentadas por invalidez. Para se ter uma comparação, num período semelhante ao que os dados deste estudo foram coletados (2012-15), a taxa de desocupação apurada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) oscilou entre 3,2 e 4,9% para pessoas com idade entre 40 e 59 anos (IBGE, 2020). Outro dado que chama a atenção neste campo do alcance dos marcos da vida adulta é a situação conjugal. Neste estudo, 64,6% das pessoas com Esquizofrenia estavam solteiras, enquanto os dados do último censo disponível, de 2010, apontam para uma taxa de 35,7% em pessoas entre 40 e 44 anos (IBGE, 2010).

A escolaridade do total de indivíduos incluídos nesta pesquisa (n=144) ficou numa faixa de ensino fundamental incompleto, com média de 7,2 anos de estudo formal. Este dado vai ao encontro das informações disponíveis a este respeito para a população geral no censo de 2010, no qual 47,5% das pessoas com idade entre 40 e 44 anos não tinham instrução ou tinham cursado somente o ensino fundamental incompleto (IBGE, 2010). O Relatório de Desenvolvimento Humano do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) (2019), apontou que a escolaridade média no Brasil era de 7,8 anos, estabelecendo uma razão de 92,3% (7,2/7,8) para as pessoas com Esquizofrenia incluídas neste estudo. A título de comparação, este mesmo relatório descreveu que nos Estados Unidos, as pessoas estudavam em média 13,4 anos. Quando verificamos importantes estudos que tratam de parâmetros cognitivos em pacientes com Esquizofrenia naquele país, encontramos uma média de 12,3 anos de escolaridade no artigo de McGurk *et al.* (2004), 13,7 anos de estudo no trabalho de Minzemberg *et al.* (2004) e 12,2 anos de educação formal nos achados de Keefe *et al.* (2007), o que gera uma razão entre 91% e 102,2% nestes 3 estudos. Um estudo europeu, que coletou dados de 498 pacientes em 13 países do continente e em Israel, encontrou um nível médio de escolaridade de 12,7 anos (DAVIDSON *et al.*, 2009). Uma boa parte de importantes estudos com propósito semelhante [incluindo o trabalho chinês de Ang *et al.* (2017)] não apresentou resultados a este respeito. Estes achados indicam a esperada diferença entre o nível de escolaridade de pacientes brasileiros e de paciente provenientes de países desenvolvidos. Também, conferem algum grau de consistência entre os dados de escolaridade de pessoas com Esquizofrenia e sem a doença entre este estudo e trabalhos internacionais, o que é fundamental para uma análise comparativa futura dos dados cognitivos.

A idade de início da doença nos nossos achados esteve acima daquilo que é observado na prática clínica (final da adolescência e início da idade adulta), e no limite superior daquilo que é considerado o habitual nos manuais classificatórios. Segundo o DSM-5 (APA, 2013), “as características psicóticas da Esquizofrenia costumam surgir entre o fim da adolescência e meados dos 30 anos; (...) a idade de pico do início do primeiro episódio psicótico é entre o início e a metade da faixa dos 20 anos para o sexo masculino e fim dos 20 anos para o feminino.” Uma possível explicação para esta discrepância está no método de coleta destas informações. Por definição, a idade de início da Esquizofrenia ocorre quando o paciente experimenta a primeira crise psicótica, independente do fato de a doença sabidamente ter suas primeiras manifestações cognitivas alguns anos antes. Quando a primeira crise psicótica é muito abrupta, resultando em graves alterações comportamentais, delírios bizarros expressos

por meio da linguagem e necessidade de hospitalização, a percepção de adoecimento fica mais nítida para o paciente e seus familiares. Entretanto, quando a doença se inicia de modo insidioso, arrastado, com psicose subsindrômica e de difícil percepção por meio da linguagem ou do comportamento, a capacidade de identificação deste evento por pacientes, familiares e mesmo psiquiatras é menor. Se considerarmos que estamos falando, ainda, de um intervalo de pelo menos 13,7 anos em média entre o tempo da coleta dos dados e o início da doença, o método ainda sofre com a perda do frescor dos fatos a serem recordados. De uma maneira geral, quando dados de prontuário estiveram disponíveis ao tempo da coleta de dados, os mesmos foram utilizados para a obtenção de uma maior precisão.

Harvey *et al.* (2003) incluíram em seu trabalho 377 indivíduos com idade de início aos 24 anos em média, enquanto McGurk *et al.* (2004) realizaram seu estudo com pacientes com início de doença aos 21,7 anos em média, doentes há pelo menos 19 anos em média. Minzemberg *et al.* (2004) estudaram pacientes com uma média de 20 anos de adoecimento, enquanto Keefe *et al.* (2007) incluíram em seu estudo pacientes com uma média de 14,3 anos de doença. Se por um lado os indivíduos incluídos no presente trabalho adoeceram numa idade superior ao esperado, por outro é perceptível que o tempo decorrido de doença até a coleta dos dados é compatível com os dados internacionais disponíveis, característicos de um perfil de pacientes crônicos.

Os pacientes da amostra total (n=144) são oligossintomáticos de uma maneira geral. Por definição dos critérios de inclusão, os indivíduos não poderiam pontuar acima de 19 na subescala positiva da PANSS (ou acima de 4 em qualquer dos 7 itens). Ainda assim, o que se observou é que os pacientes tiveram escores bem abaixo deste limite de estabilidade, variando muito pouco do valor mínimo de 7 da subescala. Além disso, o desvio padrão da escala que mensurou os sintomas positivos foi muito pequeno e, neste sentido, podemos afirmar com assertividade que a amostra se apresentou homogeneamente em consistente estabilidade clínica. Com relação aos sintomas negativos, a pontuação da subescala da PANSS é claramente maior do que a dos sintomas positivos, mas mesmo assim consideramos os pacientes oligossintomáticos e com dados equiparáveis aos dos estudos internacionais que também utilizaram a PANSS (HARVEY *et al.*, 2003; VINOGRADOV *et al.*, 2009; OGINO *et al.*, 2011).

A primeira análise relativa ao perfil farmacológico da amostra total (n=144) baseia-se na distribuição entre as classes de antipsicóticos utilizados pelos pacientes. O primeiro dado

digno de nota, e que encontra imenso respaldo da integralidade dos protocolos de tratamento revisados para este estudo, é a utilização de antipsicóticos em monoterapia em 93,7% dos pacientes. Trata-se, portanto, de um importante marcador de qualidade geral da assistência psiquiátrica fornecida a pacientes com Esquizofrenia nestes 4 centros de tratamentos que participaram do trabalho. É bem verdade que existem trabalhos na literatura que investigam os benefícios da associação entre antipsicóticos, mas em sua grande maioria esta estratégia é utilizada em casos considerados superrefratários, isto é, que não apresentam remissão da crise psicótica mesmo com a utilização de clozapina (MIYAMOTO *et al.*, 2015).

Algumas análises são possíveis para o elevado número de pessoas fazendo uso de antipsicóticos típicos em monoterapia (50,7%), relativamente aos atípicos. A primeira tem a ver com o custo e o grau de acessibilidade destes medicamentos, parâmetros essenciais quando estamos falando de saúde pública. Os antipsicóticos típicos, capitaneados pelo haloperidol, são distribuídos gratuitamente em todas as Unidades Básicas de Saúde (UBS) do país há muitos anos, sendo um componente-chave do “Componente Básico da Assistência Farmacêutica” do SUS para a Esquizofrenia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Inclusive, o único medicamento de longa duração disponível no SUS é uma formulação de depósito do haloperidol (decanoato), essencial para o manejo de uma doença caracteriza por baixas taxas de aderência ao tratamento (LIEBERMAN *et al.* 2005). Uma explicação alternativa para este padrão de uso de medicamentos típicos é a evolução do próprio protocolo brasileiro para tratamento de Esquizofrenia, que teve sua primeira edição em 2002 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Este documento estabelecia uma ordem hierárquica rígida, exigindo que os pacientes deveriam iniciar todo e qualquer tratamento para a doença com esta classe antipsicótica, até poderem fazer uso de algum medicamento atípico. A segunda versão do protocolo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013) deixou de estabelecer a hierarquia entre as classes, aos moldes do que fizeram os protocolos da Inglaterra (BARNES *et al.*, 2020) e dos Estados Unidos (APA, 2021), porém manteve os antipsicóticos atípicos disponíveis somente em farmácias centralizadas, responsáveis pela distribuição de medicamentos de alto custo.

Um aspecto a ser discutido neste ponto é o percentual de utilização de clozapina na amostra geral, restrito a 9% dos pacientes e exclusivo daqueles provenientes dos centros secundário e terciário. Até 30% dos pacientes com Esquizofrenia são considerados refratários e preencheriam os critérios habituais para o uso de clozapina (MEYER & STAHL, 2020). A característica de levantamento dos nossos dados não nos permite verificar objetivamente se os protocolos para a prescrição de clozapina vêm sendo cumpridos nesta amostra estudada.

Como o acesso à clozapina no SUS é regulamentado pelo protocolo brasileiro publicado em 2013 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), podemos inferir que todos os pacientes que fazem uso de clozapina nesta amostra são refratários ao tratamento convencional. Ademais, podemos também considerar que todos os demais pacientes que fazem uso de antipsicóticos não-clozapina não são refratários, uma vez que preencheram o critério de inclusão do estudo de remissão de sintomas psicóticos (estabilidade clínica) com o uso de antipsicóticos convencionais. Estima-se que 12 pontos percentuais destes 30% de pacientes com indicação para o uso de clozapina evoluem com uma resposta insatisfatória a este medicamento (MEYER & STAHL, 2020), o que naturalmente os retirariam de nossa amostra por ausência inexorável de estabilidade. Logo, podemos finalmente inferir que, para cada paciente refratário, estável e em uso de clozapina presente na nossa amostra (13 indivíduos, 9%), existe outro que foi deixado de fora dela, igualmente refratário, em crise psicótica e com demanda reprimida para um uso promissor de clozapina.

Quando passamos a avaliar os dados farmacológicos de maneira mais aprofundada, é importante a retomada das razões pelas quais resolvemos reduzir a nossa amostra de 144 para 122 indivíduos. Uma quantidade muito pequena de pacientes (n=9) vinha em uso de polifarmácia antipsicótica (típicos e atípicos), e não poderiam ser incluídos nas análises comparativas entre classes farmacológicas. Um outro contingente de pacientes (n=13) estava fazendo uso de clozapina, um antipsicótico atípico com indicação de uso restrito, e com propriedades farmacológicas únicas e controversas. Como detalhado no item 4.6, análises preliminares incluindo a clozapina tornaram a interpretação dos dados muito difícil, particularmente por ela se comportar invariavelmente como um *outlier* quando realizamos a quantificação da dose antipsicótica e da carga anticolinérgica. A este respeito, de Leon (2005) publicou uma carta ao editor tecendo comentários similares ao avaliar os resultados do estudo de Minzemberg *et al.* (2004). Por fim, consideramos a inclusão de 2 outros grupos de “classe farmacológica” ao nosso trabalho (“polifarmácia” e “clozapina”), porém o maior impeditivo para que esta ideia prosperasse foi o baixo número de indivíduos em cada uma destas categorias, bastante destoante dos típicos e dos atípicos em monoterapia.

A análise das doses dos medicamentos antipsicóticos e anticolinérgicos utilizados pelos pacientes desta amostra de 122 indivíduos nos traz outras informações interessantes a respeito do perfil de prescrição. A dose antipsicótica média de todos os pacientes foi de 420,1mg/d de equivalente-clorpromazina, o que no mundo real corresponderia ao uso médio de haloperidol 7mg/d ou olanzapina 14mg/d. Keefe *et al.* (2004a) trabalharam a hipótese de

que doses elevadas de antipsicóticos, particularmente os típicos, estariam na origem de problemas metodológicos que comparavam classes de medicamentos antipsicóticos, dando relativa vantagem clínica aos atípicos quanto ao impacto deletério em sintomas cognitivos. Segundo este trabalho, doses de haloperidol abaixo de 6mg/d e de olanzapina 10mg/d seriam consideradas “baixas”. Um trabalho europeu de 2009 (DAVIDSON *et al.*, 2009) também priorizou doses baixas de antipsicótico típico, limitando o uso diário de haloperidol a 4mg. Neste sentido, as doses médias encontradas em nosso trabalho superariam estes valores e não poderiam ser consideradas baixas. Entretanto, no braço cognitivo do CATIE, o antipsicótico típico utilizado teve dose média de 430mg/d de equivalente-clorpromazina (KEEFE *et al.*, 2007), o que é bastante semelhante ao resultado global da nossa amostra. A comparação da dose média antipsicótica do presente estudo com aquela proposta por protocolos de tratamento farmacológico para Esquizofrenia indica que, de uma maneira geral, os pacientes vêm recebendo medicamentos dentro do intervalo preconizado pelo documento brasileiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013) e por seu equivalente australiano (GALLETLY *et al.*, 2016), entre 300 e 900mg/d de equivalente-clorpromazina, e com uma tendência ao limite inferior, o que é a recomendação dos protocolos americano (APA, 2021) e britânico (BARNES *et al.*, 2020).

Identificamos 68,9% dos pacientes em uso de pelo menos um medicamento com efeito anticolinérgico ao tempo dos testes. A dose média calculada em equivalente-benzotropina nestes pacientes (n=84) foi de 3mg/d. A análise comparativa direta deste dado não é possível, uma vez que o estudo original (MINZENBERG *et al.*, 2004) incluiu em sua amostra 106 pacientes sem discriminação sobre quem vinha ou não em uso de anticolinérgico (intervalo: 0-64mg/d de equivalente-benzotropina), chegando ao valor médio de 0,28mg/d de equivalente-benzotropina. Para fins de comparação, precisamos adotar a mesma base de cálculo, isto é, realizar uma média da dose anticolinérgica de todos os 122 pacientes da nossa amostra, o que nos fornece um valor de 2,07mg/d (dp 2,5) de equivalente-benzotropina. Ainda assim, o que percebemos é uma carga anticolinérgica muito elevada em nossa amostra, chegando a mais de 7 vezes o valor reportado naquele trabalho. Quando analisamos estes dados com foco no uso de biperideno, chegamos a um total de 36,1% dos pacientes da nossa mostra em uso deste fármaco, com uma dose média de 3,5mg/d de equivalente-benzotropina. Utilizando do mesmo tratamento para os dados totais (n=122), chegamos ao valor de 1,28mg/d (dp 1,87) de equivalente-benzotropina, o que nos dá uma dimensão do relevante papel do biperideno em cargas anticolinérgicas tão elevadas em nossa amostra.

Este cenário de uso de medicamentos anticolinérgico nos permite realizar uma análise interessante. Do total de 122 indivíduos, 31,1% dos pacientes não faz uso de qualquer medicamento com propriedade anticolinérgica, 36,1% faz uso de biperideno e 32,8% da amostra faz uso de outros medicamentos com efeito anticolinérgico. Destes 3 grupos, seria muito importante investigarmos as circunstâncias de uso do biperideno. Em razão da característica transversal deste estudo, não é possível tecer comentários objetivos a respeito da razoabilidade ou não da prescrição deste medicamento. Protocolos internacionais para tratamento farmacológico da Esquizofrenia, particularmente os mais recentes, fazem menção a um uso por tempo limitado de medicamentos anticolinérgicos extrínsecos (GALLETLY *et al.*, 2016; BARNES *et al.*, 2020; APA, 2021). O biperideno é o medicamento anticolinérgico mais comumente utilizado para manejo de sintomas extrapiramidais provocados por antagonistas dopaminérgicos, especialmente por fazer parte do “Componente Básico da Assistência Farmacêutica” do SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Numa amostra de pacientes com pelo menos 13 anos de adoecimento, e que possui como critério de inclusão “estabilidade clínica e pelo menos uma visita ao psiquiatra a cada 2 meses”, é possível inferir que uma parcela considerável destes indivíduos estava em uso contínuo de biperideno, isto é, além de um prazo razoável para reduzir a dose do antipsicótico ou de troca do mesmo num contexto de sintomas extrapiramidais medicamentosos. Um dado que ajuda a ratificar esta impressão é o fato de que mesmo entre pacientes em uso de antipsicótico atípico, 1 em cada 5 pacientes vinha em uso de biperideno, num contexto em que a probabilidade de ocorrência de sintomas extrapiramidais é bem menor (STAHL, 2014).

Estes achados podem ter como base o próprio desenvolvimento dos protocolos de tratamento para a Esquizofrenia. Houve um período, anteriormente ao advento dos medicamentos atípicos, em que psiquiatras trabalhavam com o referencial do parkinsonismo medicamentoso para se certificarem de que teriam atingido a dose antipsicótica necessária para cada paciente, o que acabava gerando uma necessidade quase automática do uso de biperideno. O axioma “só é antipsicótico se provocar efeito extrapiramidal” contribuiu por muitos anos para atrasar a aceitação da clozapina como antipsicótico, por exemplo, e acabou cunhando o termo “antipsicótico atípico”, isto é, aquele que não obedece ao axioma (BLEAKLEY & TAYLOR, 2013). O protocolo americano, publicado em 2004 e revisado em 2010 pela APA (2010), contém trechos a partir dos quais conseguimos depreender que este era um parâmetro válido a ser seguido por psiquiatras. A partir de trabalhos desenvolvidos nos anos 2000 e 2010, muitos deles revisados aqui, a relevância deste tema passou a ser expressa

nas versões mais atuais de protocolos de tratamento, o que naturalmente não traz consigo uma imediata correspondência clínica. O próprio protocolo de tratamento para a Esquizofrenia publicado pelo Ministério da Saúde (2013) ainda incentiva o uso de biperideno sem considerações a respeito de dose, tempo ou propósito. Ainda assim, cumpre ressaltar que em nossa amostra, 63,9% já estão livres deste fármaco, o que neste cenário exposto pode representar indício de um desejável e gradual processo de mudança.

As análises de correlação entre o perfil de prescrição farmacológica e as variáveis sociodemográficas, clínicas e sintomáticas buscaram investigar os preditores da classe de antipsicótico e das doses utilizadas. Neste ponto, é imperativo dizer que teremos o cuidado de realizar uma leitura crítica da realidade clínica, debatendo hipóteses de causalidades e contextos sociais, porém sem o objetivo de atribuir tais correlações a escolhas clínicas acertadas ou equivocadas dos médicos prescritores.

Ainda que com pequeno tamanho de efeito, salta aos olhos o fato de uma pessoa com menor escolaridade possuir uma tendência maior de estar fazendo uso de medicamento típico, numa dose maior e com a presença igualmente maior de carga anticolinérgica. Seria possível especular que o uso de uma prescrição com estas características, se presente no período escolar, poderia contribuir negativamente com o alcance escolar. No entanto, esta inferência perde força quando retomamos que a nossa amostra iniciou o adoecimento em média após os 28 anos, ou seja, após o período em que habitualmente estamos concluindo o ensino fundamental. A inferência no sentido contrário também é passível de análise. Podemos pensar que no mundo real, o binômio “Esquizofrenia – baixa escolaridade” seja interpretado já como uma evidência clínica de que o desempenho cognitivo está prejudicado pela doença e que, por este motivo, o paciente seria menos sensível aos efeitos iatrogênicos do esquema de prescrição. Se esta premissa corresponder à realidade, estaríamos diante de uma conduta pautada numa hipótese de efeito-piso.

Com base apenas numa tendência à significância estatística, identificamos também uma possibilidade de associação entre ser homem e não-branco, e fazer uso de medicamento típico. Neste sentido, não podemos deixar de comentar a lamentável associação em nosso país entre não ser branco e ter menores oportunidades de alcance acadêmico (escolaridade), o que por sua vez se correlaciona com o tipo de medicamento, como já discutimos no parágrafo anterior. No censo de 2010, por exemplo, observamos que pessoas pretas na faixa etária acima

de 40 anos, como em nosso trabalho, têm 58% de chance de nunca terem entrado na escola, enquanto isto é uma realidade para 34% das pessoas brancas (IBGE, 2010).

Dois dados clínicos demonstram uma correlação interessante com a classe farmacológica, sendo um deles (duração da doença) com um tamanho de efeito de moderado para grande. Pessoas que adoeceram mais cedo possuem uma tendência maior de estarem fazendo uso de antipsicótico típico, sem que se verifique uma relação com dose. Se por um lado podemos inferir que haja também uma hipótese de efeito-piso nesta escolha, uma vez que o desempenho cognitivo tende a ser pior em pessoas que adoecem mais cedo, este não parece ser o caso da nossa amostra – adoecimento após os 26 anos para pacientes que tomam medicamento típico. No entanto, o dado que é mais revelador a este respeito é o tempo de duração da doença – pessoas que adoeceram mais cedo também estão há mais tempo doentes, atingindo quase 17 anos de diagnóstico de Esquizofrenia. É possível inferir que este cenário encontre ressonância na época em que estas pessoas adoeceram. Os dados desta pesquisa foram coletados entre os anos de 2010 e 2015; logo, podemos depreender que os pacientes constantes neste grupo em uso de antipsicóticos típicos adoeceram entre os anos de 1993 e 1998, época em que o SUS não disponibilizava antipsicóticos atípicos a seus usuários, o que só veio a ocorrer em 2002 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). E quando olhamos o tempo de adoecimento das pessoas que povoam o grupo de pacientes em uso de antipsicóticos atípicos, doentes há aproximadamente 10 anos, inferimos que o diagnóstico se deu entre os anos 2000 e 2005, período em que já o uso dos medicamentos mais novos já encontrava suporte no nosso sistema público de saúde.

Do ponto de vista sintomático, vemos uma correlação interessante entre sintomas positivos e dose antipsicótica, mas com pequeno tamanho de efeito. Tendo em perspectiva o grande objetivo do uso de medicamentos antipsicóticos, expresso em todos os protocolos de prescrição, esta correlação é altamente esperada. Entretanto chama a atenção o pequeno tamanho de efeito, o que pode ser explicado pelo critério de inclusão do estudo, que exerce um limite artificial sobre os escores do subdomínio positivo da PANSS, limitando também o alcance da correlação. Quando olhamos para os sintomas negativos, conseguimos verificar uma correlação com tendência a tamanho de efeito moderado entre os escores do subdomínio negativo da PANSS e a dose antipsicótica. Neste caso, a direção da relação causal tem uma probabilidade maior de ser a que insinua efeito iatrogênico, uma vez que sintomas negativos secundários a elevadas doses de antipsicótico são um fenômeno razoavelmente descrito na literatura (GALDERISI *et al.*, 2018).

Pacientes em uso de antipsicótico típico têm uma tendência maior de estarem fazendo uso de uma dose maior deste medicamento, com maior frequência de uso de biperideno e com carga anticolinérgica superior. Este fenômeno foi apontado por Harvey & Keefe (2001) como a base dos achados até então publicados de que medicamentos atípicos seriam superiores que os típicos na intervenção em sintomas cognitivos na Esquizofrenia. Segundo estes autores, num cenário como este os pacientes que trocassem um medicamento típico por um atípico teriam uma chance imensa de apresentarem aprimoramento cognitivo. O trabalho de Keefe *et al.* (2004a) trouxe um dado experimental a esta impressão teórica, quando comparou o desempenho cognitivo de pessoas com Esquizofrenia em uso de doses equivalentes de haloperidol e olanzapina, em doses baixas. O uso mais frequente de biperideno em pacientes do grupo dos típicos é um fenômeno esperado pela maior ocorrência de sintomas extrapiramidais, assim como a forte correlação existente entre a dose antipsicótica e anticolinérgica encontrada em nossa amostra.

Este trabalho multicêntrico foi capaz de identificar uma transição de tendência à prescrição de classes farmacológicas, caminhando de uma predominância de típicos nas unidades primárias para uma prescrição mais comum de atípicos no centro terciário. Uma primeira hipótese que surge é o perfil de gravidade dos pacientes, habitualmente maior em centros terciários. Inclusive, esta lógica está impressa na frequência de prescrição clozapina, anteriormente abordada, que cresce na mesma direção. Entretanto, com a retirada dos pacientes refratários da atual amostra (n=122), não podemos afirmar com a mesma assertividade que a tomada de decisão por antipsicóticos atípicos se baseie unicamente na gravidade e resistência ao tratamento de sintomas psicóticos. Uma análise alternativa poderia apontar para uma maior gravidade clínica, e não somente sintomática, comum em pacientes susceptíveis à ocorrência de sintomas extrapiramidais, sintomas negativos secundários e diminuição de efetividade do tratamento por abandono da medicação. Em casos como estes, a combinação “internação psiquiátrica – ambulatório de egressos – residência médica” do centro terciário pode estar na origem do achado. Pacientes com baixa efetividade do tratamento têm maiores chances de necessitarem de uma hospitalização de fase aguda, o que acaba por direcioná-lo a centros terciários. Medicamentos como olanzapina, antipsicótico atípico, tendem a ter uma efetividade superior a típicos e mesmo aos demais atípicos não-clozapina (LIEBERMAN *et al.*, 2005). Quando um cenário destes descrito vai ao encontro de jovens médicos residentes, relativamente imunes a toda a evolução histórica dos antipsicóticos e a protocolos que priorizavam o uso de típicos em detrimento de atípicos

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002), é intuitivo pensarmos que a frequência do uso de antipsicóticos atípicos neste centro possa ser maior.

Este trabalho avaliou 94 pacientes em termos cognitivos e 63 pacientes em seu desempenho funcional. Escores da BACS oscilando entre 0,63 e 1,73 dp abaixo para subdomínios cognitivos, com um escore composto em -1,28 dp, são bem semelhantes aos descritos por Green *et al.* (2019) (dp -0,75 a -1,5), e inferiores aos relatados por Keefe (2014) (dp -1,5 a -2,5), particularmente se consideramos que estamos avaliando pacientes com um perfil crônico de Esquizofrenia, e não de início recente. Um aspecto muito importante dos dados coletados foi a sua análise relativa com controles pareados por idade e escolaridade (escore z), o que contribui para tornar o estudo comparável a dados internacionais com níveis educacionais diferentes. Neste sentido, pelo menos para os prejuízos cognitivos primários da Esquizofrenia, só poderíamos falar em efeito-piso em razão da baixa escolaridade da nossa amostra na comparação com os dados apresentados por Keefe (2014).

O desempenho cognitivo dos nossos pacientes possui uma forte correlação com a capacidade funcional, estando esta mais próxima do funcionamento em mundo real do que aquele. Estes dados são muito semelhantes àqueles descritos por Green *et al.* (2019) e por trabalhos focados neste percurso “cognição – capacidade funcional – funcionamento em mundo real” (KEEFE *et al.*, 2006a; KEEFE *et al.*, 2006b; BOWIE *et al.*, 2006), resultando em alcance de marcos da vida adulta (MAUSBACH *et al.*, 2008a; MAUSBACH *et al.*, 2008b). A análise complementar destes dados é muito significativa, uma vez que lhe conferem confiabilidade e validam estas correlações em nosso meio, com todas as particularidades socioculturais do Brasil.

Os escores da UPSA informam um desempenho de 60,2% dos indivíduos da nossa amostra. No estudo de validação deste instrumento no Brasil, Mantovani *et al.* (2015) compararam seus dados com uma população saudável, de idade média de 39,3 anos e escolaridade de 8,9 anos de estudo. Estes 30 indivíduos-controle pontuaram, à época, 79,1% na UPSA, o que nos confere um parâmetro razoável do prejuízo de capacidade funcional encontrado neste presente trabalho. Idade e escolaridade são relevantes para o desempenho neste instrumento, tanto entre pacientes quanto em controles (GOULD *et al.*, 2012). A pontuação total da UPSA dos pacientes coincide com aquela encontrada por Patterson *et al.* (2001) em pacientes americanos mais velhos e mais escolarizados (58,8%), mas é menor do

que o resultado descrito por Heinrichs *et al.* (2006) em pacientes canadenses com a mesma idade média, mas melhor nível educacional (83,3%).

A PSP é um importante instrumento de avaliação do funcionamento em mundo real, particularmente por ser uma versão mais completa do que a Avaliação Global de Funcionamento (escala padrão do DSM-III até o DSM-IV-TR) (APA, 1980; APA, 2002). Sua pontuação de 64,9% em nossa amostra é equivalente àquela encontrada num estudo espanhol com pacientes de idade média de 39,9 anos (61,9%) (GARCIA-PORTILLA *et al.*, 2013), e sua correlação moderada com os escores da UPSA são condizentes com os dados constantes na literatura internacional (KEEFE *et al.*, 2006a e 2006b; BOWIE *et al.*, 2006).

O primeiro parâmetro avaliado para verificar o potencial iatrogênico da prescrição sobre o desempenho cognitivo foi a classe farmacológica. A diferença de escores na BACS entre pacientes em uso de antipsicóticos típicos e atípicos é bastante impactante, com tamanho de efeito em nível moderado. Estes dados lembram bastante os estudos da década de 1990, que argumentavam em prol da superioridade de atípicos em relação a típicos (SPOHN & STRAUSS, 1989; BUCHANAN *et al.*, 1994; LEE *et al.*, 1999; PURDON *et al.*; 2000). Entretanto, resta patente a diferença entre os grupos de pacientes em uso de uma e outra classe de antipsicóticos, extensamente discutida neste trabalho. Pacientes em uso de atípicos tem maior escolaridade, adoeceram mais tarde, estão doentes há menos tempo e fazem uso de uma dose menor de medicamento antipsicótico e anticolinérgico. Quando realizamos um controle estatístico de cada uma destas variáveis, as diferenças de desempenho cognitivo entre os grupos desaparecem, equiparando nossos resultados às conclusões dos trabalhos da década de 2000 (GREEN *et al.*, 2002; KEEFE *et al.*, 2004a e 2007; DAVIDSON *et al.*, 2009).

Os dados relativos ao impacto da dose antipsicótica sobre o desempenho cognitivo da nossa amostra trouxeram resultados inesperados, quando comparados àquilo descrito na literatura. A carga antidopaminérgica dos medicamentos se correlacionou negativamente e com tamanho de efeito pequeno a moderado ao escore total da BACS somente na análise sem controle de variáveis intervenientes. Idade e escolaridade são fortes preditores da cognição, e contribuíram neste estudo com uma variância muito significativa sobre o desempenho cognitivo, apagando a correlação medicamentosa tanto para o escore total quanto para os subdomínios da BACS quando submetida ao controle estatístico. O trabalho que mais se aproxima deste tipo de análise foi o que Hori *et al.* (2012) realizaram numa amostra de 136 indivíduos com Esquizofrenia no Japão, com idade média de 34,9 anos e 12,2 anos de

escolaridade. Neste artigo, entretanto, os pesquisadores não realizaram qualquer controle de variáveis intervenientes e identificaram maior força de correlação no grupo de pacientes que vinham em uso de polifarmácia antipsicótica, com doses médias entre 800 e 1000mg/d de equivalente-clorpromazina. O nosso estudo contém alguns diferenciais que podem, em parte, explicar as razões de dados conflitantes. Realizamos um trabalho de controle de variáveis, selecionamos pacientes em uso de antipsicóticos em monoterapia, e a dose média destes medicamentos em nossa amostra (n=94) foi de 415,6mg/d de equivalente-clorpromazina. Levando em consideração os dados dos trabalhos de Keefe *et al.* (2004a), Keefe *et al.* (2007) e Davidson *et al.* (2009), nos quais optaram por trabalhar com doses baixas a moderadas de antipsicóticos, é possível que estejamos nos deparando com uma variável que se torna relevante do ponto de vista cognitivo somente acima de um valor específico, algo entre 400 e 500mg/d de equivalente-clorpromazina (haloperidol 6,7-8,3mg/d; olanzapina 13,3-16,7mg/d). Um estudo canadense (ELIE *et al.*, 2010) descreveu um padrão de correlação entre aumento de dose antipsicótica e piora do desempenho cognitivo na BACS que ratificaria esta hipótese, estabelecendo um parâmetro de início de impacto iatrogênico acima de 5 a 6mg/d de risperidona, o que corresponderia a um intervalo próximo ao proposto neste trabalho (500-600mg/d de equivalente-clorpromazina).

Quando passamos a avaliar os dados do potencial de impacto da carga anticolinérgica sobre o desempenho cognitivo, identificamos resultados pouco reveladores daquilo que verificamos com mais clareza nos dados descritos na literatura (MCGURK *et al.*, 2004; MINZEMBERG *et al.*, 2004; VINOGRADOV *et al.*, 2009; OGINO *et al.*, 2011). Com base nestes trabalhos, era esperado que pacientes com Esquizofrenia em uso de quaisquer medicamentos anticolinérgicos estivessem claramente pontuando menos em escores cognitivos do que aqueles livres deste efeito medicamentoso. No entanto, o que observamos para o escore total da BACS é um desempenho estatisticamente equivalente quando realizamos o controle de variáveis intervenientes, e somente uma tendência à significância na correlação entre dose anticolinérgica e o subdomínio Atenção e Velocidade de Processamento. Esta tendência possui uma similaridade com o que Minzemberg *et al.* (2004) encontraram para a atenção complexa, e vai ao encontro do que Ogino *et al.* (2011) identificaram para este mesmo subdomínio da versão japonesa da BACS – Atenção e Velocidade de Processamento.

Algumas hipóteses podem ser levantadas para estes achados, a começar pela escolaridade dos indivíduos. Como descrito anteriormente, os pacientes recrutados para o nosso estudo possuem um nível educacional inferior a seus correlatos internacionais, não

atingindo o ensino fundamental completo. Em todos os estudos revisados que informam este dado, os pacientes com Esquizofrenia possuem escolaridade superior a 12 anos. Esta discrepância poderia estar, portanto, na base desta diferença de desempenho, mediada por um efeito-piso. O estudo de Ang *et al.* (2017) foi realizado na China, país que possui uma escolaridade formal semelhante à brasileira (PNUD, 2019). Neste trabalho, um dos dados que chama a atenção é a pequena variância, de 1 a 2%, com a qual a carga anticolinérgica contribui para desempenho de memória, numa amostra de 705 indivíduos. Este dado contribui com a nossa hipótese de que o nível de escolaridade pode ser um fator importante no dimensionamento do impacto iatrogênico de antagonismo muscarínico, e soma a esta uma segunda hipótese de que o nosso trabalho pode estar, na verdade, subdimensionado para avaliar esta relação, incidindo num erro do tipo 2.

O parâmetro funcional, introduzido neste trabalho como um validador de face para o desempenho cognitivo, acabou tendo resultados apenas secundários. Uma vez que os escores da BACS e da UPSA apresentaram um nível de correlação elevado em nosso trabalho, como também já demonstrado na literatura, seria menos provável que qualquer padrão de comportamento iatrogênico dos medicamentos sobre a cognição se apresentasse diferentemente no funcionamento. Ainda assim, o trabalho publicado por Khan *et al.* (2020) nos incentivou a manter nossas análises, dada a relevância do tema. Em verdade, este trabalho canadense-americano foi o primeiro a realizar uma análise do impacto da carga anticolinérgica sobre a capacidade funcional, utilizando o mesmo instrumento (UPSA). Desta forma, o nosso trabalho seria o primeiro a realizar a análise de correlação entre classe farmacológica e dose antipsicótica, e desempenho funcional, tanto na capacidade funcional quanto no funcionamento em mundo real. E foi justamente na análise de variância da dose antipsicótica sobre o subdomínio de Habilidade para Transportes que identificamos um resultado interessante, com uma tendência a correlação (Mudança de R^2 : 0,04; $p=0,072$) mesmo após controle de variáveis intervenientes. Um padrão de tendência bem mais discreto também foi encontrado para Habilidades para Tarefas Doméstica (Mudança de R^2 : 0,042; $p=0,099$). O que chama a atenção nestes achados é o fato de que o desempenho cognitivo medido pelos subdomínios da BACS ou por seu escore total não aponta para esta correlação, evidenciando a possibilidade de haver uma parte independente deste vínculo com a UPSA, não mediado pela cognição.

De uma maneira geral, este trabalho possui limitações que podem estar impactando em seus resultados, particularmente aqueles decorrentes da quantificação de dose antipsicótica e

anticolinérgica. Um primeiro ponto a ser destacado é a escolha de um método de quantificação por meio de escalas, em detrimento da análise por dosagem sérica. A literatura consultada está distante de ser unânime sobre o instrumento mais confiável de dosagem de carga anticolinérgica, por exemplo (DE LEON, 2005). Enquanto alguns instrumentos, como o utilizado neste trabalho, se baseiam em estudos *in vitro* em tecido cerebral, outros têm por base opinião de especialistas, o que representa um nível bastante limitado de evidência (MINZENBERG *et al.*, 2004). O instrumento semiestruturado utilizado neste e em outros trabalhos do nosso grupo de pesquisa para coleta de informações de prescrição é bastante dependente da presença de informações confiáveis prestadas pelo paciente e constantes em seu prontuário. Além disso, sempre existe a possibilidade de problemas relacionados à aderência aos medicamentos – Lieberman *et al.* (2005) detectaram que até 74% dos pacientes com Esquizofrenia interromperam seus medicamentos antipsicóticos após 18 meses de uso. Com relação a este último ponto, entretanto, um aspecto que pode fornecer um indício indireto de aderência em nossa amostra é o critério de inclusão de estabilidade clínica – consideramos menos provável que um paciente não-aderente ao tratamento preencha estes critérios clínicos. Ainda, com relação à possibilidade de dosagem sérica de fármacos, Ang *et al.* (2017) argumentam em seu trabalho, no qual também utilizaram escalas de quantificação de dose anticolinérgica, que o nível sérico periférico de um fármaco poderia representar apenas um estado transicional fora do cérebro, não se correlacionando necessariamente com os níveis internos da barreira hematoencefálica.

Outro aspecto significativo a ser abordado é o fato deste estudo ter um caráter observacional e transversal, o que limita bastante a nossa capacidade de controlar originalmente importantes variáveis intervenientes e de estabelecer relações de causa e efeito. O nosso recrutamento de amostra pelo método da conveniência acabou resultando em indivíduos muito heterogêneos, atribuindo uma dificuldade adicional à interpretação dos dados. Uma boa parte dos trabalhos descritos na literatura possui característica experimental, com randomização de grupos, cegamento dos participantes e pareamento com indivíduos-controle, aumentando o grau de homogeneização da pesquisa e, por conseguinte, da assertividade de suas conclusões. Por outro lado, um estudo observacional, realizado em mundo real e com amplos critérios de inclusão, também possui a virtude de incluir pessoas pouco representadas nos protocolos experimentais, em seu contexto habitual de tratamento, com sua prescrição cotidiana e sujeita às vicissitudes habitualmente excluídas de um ensaio controlado, tornando-o mais generalizável.

Por fim, e não menos importante, é necessário que apontemos o fato de não termos realizado um controle de uso de benzodiazepínicos e de outros fármacos não-psiquiátricos de uso habitual, que possuem a possibilidade de impactar o desempenho cognitivo (STEWART, 2005). Dados relativos ao uso de benzodiazepínicos foram, na verdade, coletados em nosso levantamento de dados, porém se mostraram de muito difícil tratamento. A inclusão dos dados a respeito do uso de benzodiazepínico acabou por fragmentar bastante os grupos de pacientes, reduzindo a amostra a níveis pouco representativos. Além disso, dúvidas surgiram sobre como quantificar o uso “se necessário”, prática bastante comum em nosso estudo e problemática para fármacos como o clonazepam, de meia-vida superior a 24 horas. O que podemos dizer, de modo a minorar minimamente esta limitação, é que identificamos uma prescrição (com horário fixo ou “se necessário”) em 40,1% dos indivíduos, e uma prescrição uniforme de benzodiazepínicos entre pacientes em uso de antipsicóticos típicos e atípicos. Análises futuras, com um número maior de pacientes e com um delineamento específico para responder a esta questão, poderão nos informar o grau de relevância do controle do uso de benzodiazepínicos no perfil de prescrição de pessoas com Esquizofrenia. Já com relação aos medicamentos não-psiquiátricos, um aspecto que tranquiliza bastante a análise dos dados é o trabalho de Chew *et al.* (2008), que atribui muito pouca carga anticolinérgica a estes fármacos, em particular antidiabéticos e anti-hipertensivos.

7) CONCLUSÕES

Este trabalho teve como objetivo amplo prover, através de seu delineamento experimental e apesar de suas limitações, uma incipiente perspectiva brasileira à vasta literatura internacional a respeito dos prejuízos cognitivos na Esquizofrenia. Por meio de um contorno farmacológico, fomos capazes de atribuir uma identidade à pessoa com Esquizofrenia, em fase estável da doença, que se encontra em tratamento em 4 unidades ambulatoriais de diferentes graus de complexidade do SUS, na região metropolitana de Belo Horizonte.

O paciente médio da nossa amostra está em sua quinta década de vida, é majoritariamente homem, não-branco, solteiro, sem filhos, com baixa escolaridade, e está fora do mercado de trabalho. Adoeceu entre 20 e 30 anos de idade, possui um perfil crônico de Esquizofrenia, tem sintomas negativos atenuados, prejuízos cognitivos típicos e baixo desempenho funcional. É grande a chance deste paciente estar fazendo uso de antipsicótico típico em dose moderada, e de pelo menos um medicamento com efeito anticolinérgico, particularmente o biperideno, em dose elevada. O antipsicótico atípico, em geral, está prescrito para pacientes de maior escolaridade, com adoecimento mais tardio e mais recente, em tratamento num centro terciário com residência médica, em dose baixa e com menor frequência de uso de anticolinérgicos. O uso de clozapina ocorre somente nos centros secundário e terciário.

A prescrição típica do paciente com Esquizofrenia nestes 4 centros de tratamento encontra respaldo no atual protocolo brasileiro publicado pelo Ministério da Saúde, evidenciando ainda um lastro histórico com sua versão anterior. É possível que as melhores evidências do tratamento farmacológico, cada vez mais frequentes nos protocolos internacionais, estejam sendo gradualmente introduzidas em pacientes no Brasil, especialmente a partir de seus centros terciários. Em nossa amostra de pacientes com baixa escolaridade, a classe farmacológica e a dose antipsicótica não evidenciaram exercer impacto iatrogênico independente sobre o desempenho cognitivo, e a carga anticolinérgica apresentou apenas uma tendência de impactar negativamente em Atenção e Velocidade de Processamento. Ainda, classe farmacológica e carga anticolinérgica não evidenciaram exercer impacto iatrogênico independente sobre o desempenho funcional, e a dose antipsicótica apresentou apenas uma tendência de impactar negativamente em Habilidades de Transporte e Habilidades para Tarefas Domésticas na capacidade funcional.

O perfil de prescrição farmacológica de pessoas com Esquizofrenia no nosso meio pode ser aprimorado, assim como o protocolo oficial disponível. Entretanto, não encontramos evidências claras de um impacto iatrogênico sobre o desempenho cognitivo e funcional, o que possivelmente se deve a um efeito-piso mediado pela baixa escolaridade de nossa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition**. Arlington: APA, 2013.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition**. Arlington: APA, 1980.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 4a edição revisada. Porto Alegre: Artmed Editora, 2002.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition**. Arlington: APA, 2010.
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Third Edition**. Washington: APA, 2021.
6. AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 3, p. 106–115, 2000.
7. ANDREASEN, N.C. *et al.* Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 3, p. 441-9, 2005.
8. ANDREASEN, N.C. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. **Schizophrenia Research**. v. 28, p. 105-109, 1997.
9. ANG, M.S. *et al.* The Impact of Medication Anticholinergic Burden on Cognitive Performance in People With Schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 37, n. 6, p. 651-656, 2017.
10. ARAÚJO, G.E. *et al.* Validity and reliability of the Brazilian Portuguese version of the BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). **Clinics**, v. 70, n. 4, p. 278-282, 2015.
11. BARCH, D.M.; DOWD, E.C. Goal Representations and Motivational Drive in Schizophrenia: The Role of Prefrontal–Striatal Interactions. **Schizophrenia Bulletin**. v. 36, n. 5, p. 919-934, 2010.

12. BARNES, T.R.E. *et al.* Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 1, p. 3-78, 2020.
13. BARNES, T.R.E. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, n. 5, p. 567-620, 2011.
14. BLEAKLEY, S.; TAYLOR, D. **The Clozapine Handbook**. Dorsington: Lloyd-Reinhold Communications LLP, 198 p., 2013
15. BLEULER, E. **Demencia Precoz y el Grupo de las Esquizofrenias**. Buenos Aires: Ediciones Hormè, 1960.
16. BOWIE, C.R. *et al.* Determinants of Real-World Functional Performance in Schizophrenia Subjects: Correlations With Cognition, Functional Capacity, and Symptoms. **American Journal of Psychiatry**. v. 163, p. 418-425, 2006.
17. BUCHANAN, R.W. *et al.* A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 31, p. 5-19, 2005.
18. BUCHANAN, R.W. *et al.* The Comparative Efficacy and Long-Term Effect of Clozapine Treatment on Neuropsychological Test Performance. **Biological Psychiatry**, v. 36, p. 717-725, 1994.
19. BUCHANAN, R.W. *et al.* The FDA-NIMH-MATRICES Guidelines for Clinical Trial Design of Cognitive-Enhancing Drugs: What Do We Know 5 Years Later? **Schizophrenia Bulletin**, v. 37, n. 6, p. 1209-1217, 2011.
20. CHEW, M.L. *et al.* A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. **Schizophrenia Research**, v. 88, p. 63-72, 2006.
21. CHEW, M.L. *et al.* Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. **Journal of the American Geriatric Society**, v. 56, n. 7, p. 1333-41, 2008.
22. DAVIDSON, M. *et al.* Cognitive Effects of Antipsychotic Drugs in First-Episode Schizophrenia and Schizophreniform Disorder: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (EUFEST). **American Journal of Psychiatry**, v. 166, p. 675-682, 2009.

23. DE LEON, J. Benztropine Equivalents for Antimuscarinic Medication. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 3, p. 627, 2005.
24. ELIE, D. *et al.* Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. **Journal of Psychopharmacology**, v. 24, n. 7, p. 1037-44, 2010.
25. FERRETJANS, R. *et al.* Cognitive performance and peripheral endocannabinoid system receptor expression in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 156, n. 2-3, p.254-260, 2014.
26. GALDERISI, S. *et al.* Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. **Lancet Psychiatry**. v. 5, n. 8, p. 664-677, 2018.
27. GALLETLY, C. *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 50, n. 5, p. 410–472, 2016.
28. GARCIA-PORTILLA, M.P. *et al.* Validation of a European Spanish-version of the University of California performance Skills Assessment (Sp-UPSA) in patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Schizophrenia Research**, v. 150 n. 2-3, p. 421-6, 2013.
29. GARDNER, D. M. *et al.* International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. **American Journal of Psychiatry**, v. 167, p. 686-693, 2010.
30. GOULD, F.; BOWIE, C.R.; HARVEY, P.D. The influence of demographic factors on functional capacity and everyday functional outcomes in schizophrenia. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 34 n. 5, p. 467-75, 2012.
31. GREEN, M.F. *et al.* Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the "Right Stuff"? **Schizophrenia Bulletin**. v. 26, n. 1, p. 119-36, 2000.
32. GREEN, M.F. *et al.* The Neurocognitive Effects of Low-Dose Haloperidol: A Two-Year Comparison with Risperidone. **Biological Psychiatry**, v. 51, p. 972-978, 2002.

33. GREEN, M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? **American Journal of Psychiatry**. v. 153, n. 3, p. 321-30, 1996.
34. GREEN, M.F.; HARVEY, P.D. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. **Schizophrenia Research: Cognition**, v. 1, p. e1-e9, 2014.
35. GREEN, M.F.; HORAN, W.P.; LEE, J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. **World Psychiatry**, v. 18, n. 2, p. 146-161, 2019.
36. HARVEY, P.D. *et al.* Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. **Psychopharmacology**, v. 169, p. 404-411, 2003.
37. HARVEY, P.D.; KEEFE, R.S.E. Studies of Cognitive Change in Patients With Schizophrenia Following Novel Antipsychotic Treatment. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, p. 176-184, 2001.
38. HECKERS, S. *et al.* Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. **Schizophrenia Research**. v. 150, p. 11-14, 2013.
39. HEINRICHS, R.W. *et al.* The University of California Performance Skills Assessment (UPSA) in Schizophrenia. **Schizophrenia Research**. v. 88, n. 1-3, p. 135-41, 2006.
40. HORI, H. *et al.* Several prescription patterns of antipsychotic drugs influence cognitive functions in Japanese chronic schizophrenia patients. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 16, p. 138-142, 2012.
41. HOWES, O.D.; KAPUR, S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. **Schizophrenia Bulletin**, v. 35, n. 3, p. 549-562, 2009.
42. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico, 2010**. Página inicial. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9662-censo-demografico-2010.html>> Acesso em: 12 de nov. de 2020.
43. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - PNAD Contínua, 2020**. Página inicial. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/9171-pesquisa->

- nacional-por-amostra-de-domicilios-continua-mensal.html> Acesso em: 12 de nov. de 2020.
44. INTERNATIONAL PSYCHOPHARMACOLOGY ALGORITHM PROJECT (IPAP). **Schizophrenia Algorithm**, 2006. Disponível em: <<http://www.ipap.org/schiz/index.php>> Acesso em: 20 de março de 2021.
 45. KAHN, R.S.; KEEFE R.S. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 10, p. 1107-12, 2013.
 46. KAPUR, S. *et al.* How Antipsychotics Work—From Receptors to Reality. **The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics**, v. 3, p. 10–21, 2006.
 47. KASPER, S.; RESINGER, E. Cognitive effects and antipsychotic treatment. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, p. 27-38, 2003.
 48. KAY, S. R.; FLSZBEIN, A.; OPFER, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 13, n. 2, p. 261, 1987.
 49. KEEFE R.S.E *et al.* Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. **Archives of General Psychiatry**, v. 64, p. 633-647, 2007.
 50. KEEFE, R.S. *et al.* The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. **Schizophrenia Research**, v. 68, n. 2-3, p. 283-97, 2004b.
 51. KEEFE, R.S. *et al.* The relationship of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to functional capacity and real-world functional outcome. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 28, n. 2, p. 260-9, 2006b.
 52. KEEFE, R.S. *et al.* The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 3, p. 426-32, 2006a.
 53. KEEFE, R.S.E. *et al.* Effect of Atypical and Conventional Antipsychotic Drugs on Neurocognition in First-Episode Psychosis: A Randomized, Double-Blind Trial of

- Olanzapine Versus Low Doses of Haloperidol. **American Journal of Psychiatry**, v. 161, p. 985-995, 2004a.
54. KEEFE, R.S.E. *et al.* The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia: A Review and Meta-analysis. **Schizophrenia Bulletin**, v. 25, n. 2, p. 201-222, 1999.
 55. KEEFE, R.S.E. The Longitudinal Course of Cognitive Impairment in Schizophrenia: An Examination of Data From Premorbid Through Posttreatment Phases of Illness. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 75(suppl 2), p. 8-13, 2014.
 56. KEEFE, R.S.E. Working memory dysfunction and its relevance in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey PD (eds). **Cognition in schizophrenia: characteristics, correlates, and treatment**. Oxford: University Press, 2000.
 57. KEEFE, R.S.E.; HARVEY, P.D. Cognitive Impairment in Schizophrenia. In: **Novel Antischizophrenia Treatments, Handbook of Experimental Pharmacology**. Heidelberg: Springer, 2012.
 58. KEMALI, D. *et al.* **Schizophrenia Today**. New York: Pergamon Press, 1976.
 59. KHAN, W.U. *et al.* The Impact of Anticholinergic Burden on Functional Capacity in Persons With Schizophrenia Across the Adult Life Span. **Schizophrenia Bulletin**, Epub ahead of print, 2020.
 60. KRAEPELIN, E. **Dementia Praecox and Paraphrenia, from the Eight German Edition of the Text-Book of Psychiatry**. Chicago: Chicago Medical Book Co., 1919.
 61. LEE, M.A. *et al.* A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 37, p. 1-11, 1999.
 62. LIEBERMAN, J.A. *et al.* Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. **New England Journal of Medicine**, v. 353, p. 1209-23, 2005.
 63. LOCH, A.A. (2019) Schizophrenia, not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 328, 2019.

64. LÓPEZ-MUÑOZ, F. *et al.* History of the Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 17, n. 31, p. 113-135, 2005.
65. MANTOVANI, L. M. *et al.* UCSD Performance-Based Skills Assessment (UPSA): validation of a Brazilian version in patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research: Cognition**, v. 2, p. 20-25, 2015.
66. MANTOVANI, L.M.; SALGADO. J.V. The role of functional capacity in the prediction of occupational status in schizophrenia. **Schizophrenia Research: Cognition**, v. 13, p. 1-2, 2018.
67. MAUSBACH, B.T. *et al.* Relationship between functional capacity and community responsibility in patients with schizophrenia: differences between independent and assisted living settings. **Community Mental Health Journal**, v. 44, n. 5, p. 385-91, 2008b.
68. MAUSBACH, B.T. *et al.* Usefulness of the UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA) for predicting residential independence in patients with chronic schizophrenia. **Journal of Psychiatric Research**, v. 42, p. 320-327, 2008a.
69. MCCLURE, M.M. *et al.* Correlations of functional capacity and neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: evidence for specificity of relationships? **Schizophrenia Research**, v. 89, n. 1-3, p. 330-8, 2007.
70. MCGLASHAN, T.H. Eugen Bleuler: Centennial Anniversary of His 1911 Publication of Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. **Schizophrenia Bulletin**, v. 37, n. 6, p. 1101-1103, 2011.
71. MCGURK, S.R. *et al.* Antipsychotic and anticholinergic effects on two types of spatial memory in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 68, p. 225-233, 2004
72. MENEZES, A. K. P. M. *et al.* Personal and Social Performance (PSP) scale for patients with schizophrenia: translation to Portuguese, cross-cultural adaptation and interrater reliability. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 61, n. 3, p. 176-80, 2012.
73. MEYER, J.M; STAHL, S.M. **The Clozapine Handbook**. Cambridge: Cambridge University Press, 317 p., 2020.

74. MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Esquizofrenia**. Portaria SAS/MS, n. 364, 2013.
75. MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Esquizofrenia Refratária**. Portaria SAS/MS, n. 846, 2002.
76. MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)**. Brasília: Ministério da Saúde, 218 p., 2018
77. MINZENBERG, M. J. *et al.* Association of Anticholinergic Load With Impairment of Complex Attention and Memory in Schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 161, p. 116-124, 2004.
78. MIYAMOTO, S. *et al.* Schizophrenia: when clozapine fails. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 28, n. 3, p. 243-8, 2015.
79. MOROSINI, P.L. *et al.* Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 101, p. 323-9, 2000.
80. OGINO, S. *et al.* Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 68, p. 37-49, 2014.
81. PATTERSON, T.L. *et al.* UCSD Performance-Based Skills Assessment: Development of a New Measure of Everyday Functioning for Severely Mentally Ill Adults. **Schizophrenia Bulletin**, v. 27, n. 2, p. 235-45, 2001.
82. PICCIOTO, M.R. *et al.* Acetylcholine. In: **Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. Fifth Edition**. Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins, 2002.
83. PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO (PNUD). **Relatório de Desenvolvimento Humano**. Nova Iorque: ONU, 346 p., 2019.
84. PURDON, S.E. *et al.* Neuropsychological Change in Early Phase Schizophrenia During 12 Months of Treatment With Olanzapine, Risperidone, or Haloperidol. **Archives of General Psychiatry**, v. 57, p. 249-258, 2000.

85. REICKMANN, N. et al. Depressed mood and its functional correlates in institutionalized schizophrenia patients. **Schizophrenia Research**, v. 77, p. 179-87, 2005.
86. SCHNEIDER, K. **Psicopatología Clínica**. 3a ed. Madrid: Diana Artes Gráficas, 240 p., 1970.
87. SEIDMAN, L.J. *et al.* Neuropsychological Performance in Chronic Schizophrenia in Response to Neuroleptic Dose Reduction. **Biological Psychiatry**, v. 33, p. 575-584, 1993.
88. SHARMA, T.; ANTONOVA, L. Cognitive function in schizophrenia Deficits, functional consequences, and future treatment. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 26, p. 25-40, 2003.
89. SPOHN, H.E; STRAUSS, M.E. Relation of Neuroleptic and Anticholinergic Medication to Cognitive Functions in Schizophrenia. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 98, n. 4, p. 367-80, 1989.
90. STAHL, E. **Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014.
91. STEWART, S.A. The effects of benzodiazepines on cognition. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 66(S2), p. 9-13, 2005.
92. VAN O.S., J.; KAPUR, S. Schizophrenia. **Lancet**, v. 374, p. 635-45, 2009.
93. VESTERAGER, L. *et al.* Cognitive and clinical predictors of functional capacity in patients with first episode schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 141, n. 2-3, p. 251-6, 2012.
94. VINOGRADOV, S. *et al.* The Cognitive Cost of Anticholinergic Burden: Decreased Response to Cognitive Training in Schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 166, p. 1055-1062, 2009.
95. WIERSMA, D. *et al.* Social disability in Schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six european centres. **Psychological Medicine**, v. 30, n. 5, p. 1155-67, 2000.

96. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th edition (Chapter 6)**. Geneva: WHO, 233 p., 2018.
97. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Report on Disability**. Geneva: WHO, 350 p., 2011.

ANEXOS

ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº de Registro CONEP: 034-B/2010

Título do Projeto: Avaliação do prejuízo cognitivo em pacientes com esquizofrenia e sua relação com marcadores periféricos do sistema endocanabinóide e o nível de BDNF

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa de título "Avaliação do prejuízo cognitivo em pacientes com esquizofrenia e sua relação com marcadores periféricos do sistema endocanabinóide e o nível de BDNF". O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Se você concordar em participar basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se você tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável da pesquisa. Obrigado (a).

Objetivo do Estudo
O objetivo deste trabalho consiste em estudar funções cognitivas (memória, atenção, etc) em pessoas com diagnóstico de esquizofrenia. Este estudo é feito por meio de testes neuropsicológicos e aplicação de escalas clínicas. Também se pretende estudar a associação entre tais funções cognitivas, a dosagem de algumas substâncias presentes no sangue, a medicação psiquiátrica e a qualidade de vida.

Procedimentos
Os participantes serão convidados a fazer uma entrevista para avaliação dos sintomas. Esse procedimento durará cerca de duas horas. Em outro dia (uma ou duas semanas após), os participantes serão convidados a fazer uma entrevista para avaliação da qualidade de vida e os testes neuropsicológicos. Nessa ocasião também será feita a coleta de sangue para dosagem de substâncias. Esse procedimento durará cerca de uma hora e 30 minutos.

Pesquisadores
A equipe de pesquisadores é composta pelo psiquiatra Dr. João Vinícius Salgado, por alunos de Pós-Graduação (Mestrado e Doutorado) do Programa de Neurociências da UFMG e residentes em psiquiatria do Instituto Raul Soares. Alunos de iniciação científica, devidamente autorizados pelo pesquisador principal (Dr. João Vinícius Salgado), também poderão aplicar os testes.

Confidencialidade
Todos os dados gerados serão mantidos em sigilo, e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Os dados de cada participante serão codificados, e não terão nenhuma identificação que permita associá-lo a um participante em particular. Caso o senhor (a) queira, poderá ter acesso aos resultados individuais.

Benefícios e riscos
Esta pesquisa não oferece qualquer risco ao participante. Não há benefício individual direto, mas as informações obtidas nos auxiliarão a melhor compreender as funções cognitivas na patologia estudada. Não haverá qualquer tipo de despesa ao paciente, no que tange a materiais e testes. Ao assinar este termo de compromisso o senhor (a) não está abrindo mão de seus direitos legais.

Através deste documento fica assegurado o direito ao Sr (a) _____ que terá todos os esclarecimentos relativos à pesquisa garantidos, incluindo a metodologia utilizada. A partir do momento em que o paciente participante não desejar mais fazer parte da pesquisa, reserve-lhe o direito de retirar o seu consentimento, livre de sofrer qualquer penalidade ou danos quaisquer que sejam. Se no transcorrer da pesquisa tiver alguma dúvida, poderá procurar o Dr. João Vinícius Salgado (tel 32730511/ 32399940/ 88681204).

Consentimento
Eu, _____, paciente voluntário, dou consentimento livre e esclarecido, para que se façam os procedimentos necessários a esta pesquisa e posterior uso e publicação dos dados nos relatórios finais e conclusivos, a fim de que estes sirvam para beneficiar a ciência e a humanidade. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, de _____ de 201

Assinatura do participante _____ DATA __/__/__

Assinatura do familiar ou responsável _____ DATA __/__/__

O paciente acima se encontra sob meus cuidados e concordo com a sua participação no estudo.

Assinatura do Médico Responsável: _____ RG/CRM: _____ DATA __/__/__

Declaro que pessoalmente expliquei todos os detalhes da pesquisa.

Assinatura do Pesquisador _____ DATA __/__/__

ANEXO 2: Entrevista semiestruturada para coleta de dados sociodemográficos, clínicos e farmacológicos

Protocolo de Pesquisa

Médico: _____

Data: ____/____/____

Dados Sócio-demográficos

Nome: _____

Endereço: _____

Município: _____ **Telefone(s):** _____

Nome da mãe: _____

Responsável (Cuidador): _____ **Parentesco:** _____

Endereço: _____

1. Data de Nascimento: ____/____/____ **2. Idade (em anos):** _____

3. Naturalidade: _____ **Procedência:** _____

4. Gênero: 1. Masculino 2. Feminino **5. Filhos:** 1. Sim 2. Não Quantos: _____

6. Situação conjugal: 1. Solteiro 2. Casado 3. União estável 4. Divorciado 5. Viúvo

7. Cor da pele: 1. Branca 2. Negra 3. Pardo 4. Amarelo 5. Índio 6. Outro ____

8. Alfabetizado: 1. Sim 2. Não **9. Nível de escolaridade:** 1. Fundamental incompleto 2. Fundamental completo 3. Médio Incompleto 4. Médio completo

5. Superior incompleto 6. Superior Completo 7. Pós-graduação Especificar: _____

10. Anos de estudo: _____ **11. Repetência escolar:** 1. Sim 2. Não Quantas vezes: _____

12. Reside: 1. Sozinho 2. Familiares

13. Com quem: 1. Cônjuge/companheiro 2. Pais 3. Filhos 4. Irmãos 5. Avós

6. Instituição 7. Outros: _____

14. Renda familiar mensal (número de salários-mínimos): 1. _____ 2. Não sabe

15. N° dependentes desta renda: _____

16. Ocupação atual: 1. Desempregado 2. Empregado registrado 3. Empregado não registrado 4. Atividade não remunerada (voluntário) 5. Estudante 6. Aposentado

7. Outro Atividade: _____

17. Situação previdenciária: 1. Sem benefício 2. Auxílio-desemprego 3. Auxílio-doença 4. Aposentadoria por invalidez 5. Aposentadoria por tempo de serviço

6. Benefício de Prestação Continuada (LOAS) 7. Pensionista 8. Outras fontes de renda: _____

18. Religião: 1.Sim 2.Não Qual: _____ Frequenta cultos/missas (vezes/semana): 1.____ 2.Não

Dados Clínicos

20. Início da doença (1º surto psicótico) - idade: _____

21. Início do tratamento - idade: _____

23. Números de surtos psicóticos: _____

24. Nº de Internações: 1.Último ano: _____ 2.Últimos 5 anos: _____ 3.Vida toda: _____

25. Uso de substâncias (1.Sim 2.Não):

	Atual	Quantidade	Pregresso (anterior)	Quantidade	Idade de início	Tempo de uso
1. Tabaco						
2. Álcool						
3. Maconha						
4. Cocaína/crack						
5. Outras						

Dados farmacológicos

26. Medicções psiquiátricas em uso:

Medicamento	Dose	Código*	Eq. de Clorpromazina

* **Codificação:** 1.Típicos potentes (Haloperidol, Trifluoperazina); 2.Típicos sedativos (Clorpromazina, Levomepromazina, Periciazina, Tioridazina) e Prometazina; 3.Atípicos; 4.Clozapina; 5.Benzodiazepínicos; 6.Biperideno; 7.Estabilizadores do humor (Lítio, Acido valpróico, Carbamazepina); 8.Lamotrigina e Topiramato; 9.Antidepressivos tricíclicos; 10.Outros antidepressivos.

ANEXO 3: Planilha de quantificação da carga de bloqueio dopaminérgico

Relação de medicamentos antipsicóticos e de seus valores em Equivalente-Clorpromazina (Adaptado de Gardner <i>et al.</i> , 2010)		
Medicamento		Equivalente-Clorpromazina
Típicos	Clorpromazina	100
	Haloperidol	1,67
	Levomepromazina	66,67
	Tioridazina	83,33
	Trifluoperazina	3,33
Atípicos	Olanzapina	3,33
	Quetiapina	125
	Risperidona	1
	Ziprasidona	26,67
Clozapina	Clozapina	66,67

ANEXO 4: Planilha de quantificação da carga de bloqueio colinérgico

Relação de medicamentos psicotrópicos e de seus valores em Equivalente-Benzotropina (Adaptado de Minzenberg <i>et al.</i> , 2004) *Sem efeito anti-colinérgico		
Medicamento		Equivalente-Benzotropina
Anticolinérgicos	Benzotropina	1
	Biperideno	0,7
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina	10
	Imipramina	51
	Nortriptilina	73
Antipsicóticos típicos	Clorpromazina	47
	Haloperidol	-*
	Levomepromazina	47
	Tioridazina	12
	Trifluoperazina	490
Antipsicóticos atípicos	Olanzapina	17
	Quetiapina	733
	Risperidona	-*
	Ziprasidona	-*
Clozapina	Clozapina	8