

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
CAMPUS GAMA
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM ENGENHARIA /FCTE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA CLOZAPINA E DA OLANZAPINA NA DESORDEM DA FORMA DE PENSAMENTO DE PACIENTES EM SURTO PSICÓTICO AGUDO: AVALIAÇÃO DE RELATOS VERBAIS POR ANÁLISE DE GRAFOS

FERNANDA SEIXAS DE CAMPOS

ORIENTADOR: FABIO VIEGAS CAIXETA



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM ENGENHARIA/FCTE



**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA CLOZAPINA E DA OLANZAPINA NA
DESORDEM DA FORMA DE PENSAMENTO DE PACIENTES EM SURTO
PSICÓTICO AGUDO: AVALIAÇÃO DE RELATOS VERBAIS POR ANÁLISE
DE GRAFOS**

FERNANDA SEIXAS DE CAMPOS

ORIENTADOR: FABIO VIEGAS CAIXETA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA

PUBLICAÇÃO: 195A/2024

BRASÍLIA/DF, DEZEMBRO DE 2024

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM ENGENHARIA /FCTE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA CLOZAPINA E DA OLANZAPINA NA
DESORDEM DA FORMA DE PENSAMENTO DE PACIENTES EM SURTO
PSICÓTICO AGUDO: AVALIAÇÃO DE RELATOS VERBAIS POR ANÁLISE
DE GRAFOS.

FERNANDA SEIXAS DE CAMPOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
BIOMÉDICA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

APROVADA POR:

DR. FABIO VIEGAS CAIXETA
(ORIENTADOR)

DRA. MARÍLIA MIRANDA FORTE GOMES
(EXAMINADOR INTERNO)

DRA. NATÁLIA BEZERRA MOTA
(EXAMINADOR EXTERNO)

BRASÍLIA/DF, DEZEMBRO DE 2024
FICHA CATALOGRÁFICA

SEIXAS, FERNANDA

Modelo para dissertações do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

[Distrito Federal], 2024.

84p (FCTE/UnB, Faculdade de Ciências e Tecnologia em Engenharia, Mestrado em Engenharia Biomédica, 2024).

Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Faculdade UnB Gama, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

1. Grafos

2. Psicose

3. Olanzapina

4. Clozapina

I. Faculdade de Ciências e
Tecnologia (FCTE)

II. Comparação dos efeitos da clozapina e olanzapina na desordem da forma de pensamento de pacientes em surto psicótico agudo: Avaliação de relatos verbais por análise de grafos. 195A/2024

REFERÊNCIA

Seixas, Fernanda (2024). Comparação dos efeitos da clozapina e da olanzapina na desordem da forma de pensamento de pacientes em surto psicótico agudo: avaliação de relatos verbais por análise de grafos. Dissertação de mestrado em Engenharia Biomédica, publicação 195A/2024, Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, 84 p.

CESSÃO DE DIREITOS

Autor: Fernanda Seixas de Campos

Título: Comparação dos efeitos da clozapina e da olanzapina na desordem da forma de pensamento de pacientes em surto psicótico agudo: avaliação de relatos verbais por análise de grafos.

Grau: Mestre

Ano: 2024

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender essas cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

fernanda.seixas@gmail.com

RESUMO

O surto psicótico agudo é uma importante causa de sofrimento mental e internação psiquiátrica. A terapêutica mais indicada para esses quadros clínicos são os chamados antipsicóticos de segunda geração, sendo a clozapina e a olanzapina, fármacos comumente empregados no Brasil. Ainda há pouca literatura que embasa a escolha dos diferentes tipos de antipsicóticos atípicos disponíveis, fazendo com que, na prática, a escolha da medicação seja baseada em critérios subjetivos. Estudos recentes mostraram aplicabilidade dos métodos de análise de grafos na caracterização da conexão da fala nas fases iniciais da psicose. Trata-se de um instrumento simples, de fácil acesso e que pode ser inserido na prática clínica dos atendimentos assistenciais. Este projeto avaliou 20 pacientes em surto psicótico agudo internados na enfermaria do Hospital São Vicente de Paulo (Brasília, Brasil) e realizou a análise de grafos da fala dos pacientes em tratamento com clozapina ou com olanzapina. Foram realizadas duas avaliações, sendo a primeira no início do tratamento ou antes da introdução da terapêutica medicamentosa. Os pacientes foram submetidos a um protocolo de avaliação clínica e aplicação de escalas psicométricas (PANSS e BPRS). Os discursos foram gravados, transcritos e analisados por meio do aplicativo *Speech Graphs*. Na segunda avaliação, os pacientes realizaram o mesmo protocolo, após terem utilizado os antipsicóticos atípicos clozapina ou olanzapina por 8 semanas. Os gráficos gerados foram utilizados para avaliar possíveis marcadores de gravidade expressos nos atributos de grafos e evolução clínica da desorganização do pensamento com o uso dos dois diferentes antipsicóticos. A resposta clínica, no que tange a melhora de sintomas positivos e negativos, foi avaliada por meio da análise das escalas aplicadas. O estudo demonstrou superioridade terapêutica da clozapina na análise das escalas e discreta superioridade dessa medicação na análise dos grafos. A caracterização computacional dos diferentes tipos de sintomas no surto psicótico pode auxiliar em escolhas terapêuticas mais racionais, levando a um melhor tratamento para o paciente, redução do tempo de internação e do sofrimento psíquico.

Palavras-chave: grafos, psicose, clozapina, olanzapina.

ABSTRACT

ACUTE PSYCHOTIC EPISODES ARE A MAJOR CAUSE OF MENTAL SUFFERING AND PSYCHIATRIC HOSPITALIZATION. THE MOST APPROPRIATE THERAPY FOR THESE CLINICAL CONDITIONS ARE THE SO-CALLED SECOND-GENERATION ANTIPSYCHOTICS, CLOZAPINE AND OLANZAPINE, DRUGS COMMONLY USED IN BRAZIL. THERE IS STILL LITTLE LITERATURE SUPPORTING THE CHOICE OF DIFFERENT TYPES OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS AVAILABLE, WHICH MEANS THAT, IN PRACTICE, THE CHOICE OF MEDICATION IS BASED ON SUBJECTIVE CRITERIA. RECENT STUDIES HAVE SHOWN THE APPLICABILITY OF GRAPH ANALYSIS METHODS IN CHARACTERIZING SPEECH CONNECTIONS IN THE EARLY STAGES OF PSYCHOSIS. THIS IS A SIMPLE, EASILY ACCESSIBLE INSTRUMENT THAT CAN BE INCORPORATED INTO CLINICAL PRACTICE IN CARE SETTINGS. THIS PROJECT EVALUATED 20 PATIENTS WITH ACUTE PSYCHOTIC EPISODES ADMITTED TO THE WARD OF HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO (BRASÍLIA, BRAZIL) AND PERFORMED GRAPH ANALYSIS OF THE SPEECH OF PATIENTS TREATED WITH CLOZAPINE OR OLANZAPINE. TWO EVALUATIONS WERE PERFORMED, THE FIRST AT THE BEGINNING OF TREATMENT OR BEFORE THE INTRODUCTION OF DRUG THERAPY. PATIENTS UNDERWENT A CLINICAL EVALUATION PROTOCOL AND APPLICATION OF PSYCHOMETRIC SCALES (PANSS AND BPRS). SPEECHES WERE RECORDED, TRANSCRIBED AND ANALYZED USING THE SPEECH GRAPHS APP. IN THE SECOND EVALUATION, PATIENTS PERFORMED THE SAME PROTOCOL AFTER USING THE ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS CLOZAPINE OR OLANZAPINE FOR 8 WEEKS. THE GENERATED GRAPHS WERE USED TO EVALUATE POSSIBLE SEVERITY MARKERS EXPRESSED IN GRAPH ATTRIBUTES AND CLINICAL EVOLUTION OF THOUGHT DISORGANIZATION WITH THE USE OF THE TWO DIFFERENT ANTIPSYCHOTICS. THE CLINICAL RESPONSE, REGARDING THE IMPROVEMENT OF POSITIVE AND NEGATIVE SYMPTOMS, WAS EVALUATED THROUGH THE ANALYSIS OF THE APPLIED SCALES. THE STUDY DEMONSTRATED THERAPEUTIC SUPERIORITY OF CLOZAPINE IN THE ANALYSIS OF THE SCALES AND SLIGHT SUPERIORITY OF THIS MEDICATION IN THE ANALYSIS OF THE GRAPHS. THE COMPUTATIONAL CHARACTERIZATION OF THE DIFFERENT TYPES OF SYMPTOMS IN THE PSYCHOTIC OUTBREAK CAN ASSIST IN MORE RATIONAL THERAPEUTIC CHOICES, LEADING TO BETTER TREATMENT FOR THE PATIENT, REDUCTION OF HOSPITALIZATION TIME AND PSYCHOLOGICAL SUFFERING.

Keywords: graphs, psychosis, clozapine, olanzapine.

Dedicatória

Aos invisíveis que iluminaram o meu caminho, enchendo-o de propósitos e encantamento. Àqueles que na incompreensão social me trouxeram respostas e curiosidades.

À mente humana cheia de mistérios loucamente vibrantes. Este trabalho é dedicado a cada uma das incríveis histórias que tive o privilégio de coparticipar na minha jornada como psiquiatra de um hospital público, brasileiro, periférico e incrivelmente humano, dentro de suas possibilidades.

A psiquiatria é uma ciência social, política, de vivências reais. Sigamos fortes, firmes, a luta tem que continuar!

Agradecimentos:

Fazer ciência no Brasil, principalmente no SUS, sendo mulher e mãe ainda é um grande desafio. Agradeço primeiramente à minha família, meu marido Bruno e minha filha Manuela pelo suporte e compreensão em diversos momentos dessa jornada. Agradeço ainda aos meus pais Tamer e Alice, médicos dedicados e humanos que tanto me inspiram no exercício da minha profissão. Agradeço minhas irmãs, cunhados e sobrinhos, o amor fraternal é uma fonte inesgotável de inspiração.

Não posso deixar de reverenciar meus grandes mestres na Psiquiatria, colegas de trabalho do Hospital São Vicente de Paulo com quem aprendo e evoluo diariamente. Agradeço aos residentes que me auxiliaram de diversas maneiras na aplicação do protocolo desse estudo.

À colega e psiquiatra Ana Luísa Lamounier Costa pelo incentivo, ideias e suporte. Ao meu amigo e estatístico Gabriel Gontijo de Sant'Anna pelas valiosas contribuições e apoio incondicional.

Por fim, ao meu orientador, Fabio Caixeta, e meus colegas de mestrado Bruna e José Henrique por toda atenção, paciência e companheirismo ao longo desses últimos anos.

Sumário

INTRODUÇÃO	13
OBJETIVOS.....	24
JUSTIFICATIVA.....	25
MATERIAIS E MÉTODOS	26
DISCUSSÃO	60
CONCLUSÃO.....	67
LISTA DE REFERÊNCIAS.....	68
ANEXOS.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição da amostra, segundo as variáveis demográficas

Tabela 2 – Resultados da Prova de Wilcoxon: BPRS, PANSS e Hemograma

Tabela 3 – Média e desvio padrão, segundo medicação e momento: BPRS, PANSS e Hemograma

Tabela 4 – Resultados da Prova de Wilcoxon: Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – Com Controle de Verbosidade

Tabela 5 – Média e desvio padrão, segundo medicação e momento: Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – Com Controle de Verbosidade

Tabela 6: Número de nós (palavras) no discurso livre, momentos 1 e 2, medicação olanzapina

Tabela 7: Número de nós (palavras) no discurso livre, momentos 1 e 2, medicação clozapina

Tabela 8 – Resultados da Prova de Wilcoxon: Razão das Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – Sem Controle de Verbosidade

Tabela 9 – Média e desvio padrão, segundo medicação e momento: Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – Sem Controle de Verbosidade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de grafos gerados no *software* Speech Graphs

Figura 2- Sexo e Estado Civil

Figura 3 - Renda e Escolaridade

Figura 4 - Religião e Lazer

Figura 5 - Etilismo segundo a medicação

Figura 6 -Tabagismo segundo a medicação

Figura 7 - Comorbidades clínicas, segundo a medicação

Figura 8 - Antecedente familiar psiquiátrico, segundo a medicação

Figura 9 - Diagnóstico, segundo a medicação

Figura 10 - Tempo de tratamento, segundo a medicação

Figura 11 - Diferença entre os scores médios do momento 2 (depois) e do momento 1 (antes), segundo a medicação: BPRS, PANSS.

Figura 12 - Diferença entre os scores médios do momento 2 (depois) e do momento 1 (antes), segundo a medicação: Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – Com Controle de Verbosidade

Figura 13 - Medidas de Conectividade com Controle de Verbosidade

Figura 14 - Medidas de Recorrência com Controle de Verbosidade

Figura 15 – Razão das Medidas Gerais Sem Controle de Verbosidade

Figura 16 - Diferença entre os scores médios do momento 2 (depois) e do momento 1 (antes), segundo a medicação: Razão das Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – Sem Controle de Verbosidade

Figura 17 – Razão das Medidas Gerais sem Controle de Verbosidade

Figura 18 - Razão das Medidas de Conectividade Sem Controle de Verbosidade

Figura 19 - Razão das Medidas de Recorrência Sem Controle de Verbosidade

Figura 20 - Exemplo de grafo gerado pelo Speech Graphs na primeira avaliação de paciente que recebeu a mediação clozapina.

Figura 21 - Exemplo de grafo gerado pelo Speech Graphs na segunda avaliação de paciente que recebeu a mediação clozapina.

Figura 22 - Exemplo de grafo gerado pelo Speech Graphs na primeira avaliação de paciente que recebeu a mediação olanzapina.

Figura 23 - Exemplo de grafo gerado pelo Speech Graphs na segunda avaliação de paciente que recebeu a mediação olanzapina.

LISTA DE NOMENCLATURAS E ABREVIações

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATD Do inglês, *Average Total Degree* (Grau Total Médio)

ASP Do inglês, *Average Shortest Path* (Caminho Mais Curto Médio)

ATS Avaliação de Tecnologias em Saúde

BPRS Do inglês, *Brief Psychiatric Rating Scale* (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica)

CAAE Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

D2 Receptor de dopamina

D4 Receptor de dopamina

D Do inglês, *Density* (Densidade)

Di Do inglês, *Diameter* (Diâmetro)

DSM 5 Do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais)

E Do inglês, *Edge* (Aresta)

Fepecs Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde

FDA Do inglês, *Food and Drug Administration* (Administração Federal de Alimentos e Medicamentos)

FGA Faculdade UnB Gama

H0 Hipótese Nula

H1 Hipótese Alternativa

HSVP Hospital São Vicente de Paulo

L1 Do inglês, *Loops with 1 Node* (Ciclos de 1 Nó)

L2 Do inglês, *Loops with 2 Nodes* (Ciclos de 2 Nós)

L3 Do inglês, *Loops with 3 Node* (Ciclos de 3 Nós)

LCC Do inglês, *Largest Connected Component* (Maior Componente Conectado)

LSC Do inglês, *Largest Strongly Connected Component* (Maior Componente Fortemente Conectado)

N Do inglês, *Node* (Nó)

PANSS Do inglês, *Positive and Negative Syndrome Scale* (Escala das Síndromes Positiva e Negativa)

PE Do inglês, *Parallel Edges* (Arestas Paralelas)

PPGEB Programa de Pós Graduação em Engenharia Biomédica

PSP – Do inglês, *Psychopathology Rating Scale* (Escala de Performance Social e Pessoal)

R Razão

RE Do inglês, *Repeated Edges* (Arestas Repetidas)

SES Secretaria Estadual de Saúde

SEP Sintomas Extrapiramidais

SUS Sistema Único de Saúde

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UnB Universidade de Brasília.

5-HT1A 5-hidroxitriptamina, subtipo de receptor da serotonina

5-HT2A-C 5-hidroxitriptamina, subtipo de receptor da serotonina

5-HT6 5-hidroxitriptamina, subtipo de receptor da serotonina

5-HT7 5-hidroxitriptamina, subtipo de receptor da serotonina

H1 Receptor de histamina

M1 – M5 Receptores muscarínicos

α1 Receptor alfa 1

α2 Receptor alfa 2

Introdução

A psiquiatria é uma especialidade médica que há muitos anos busca se consolidar social e cientificamente. Para tanto, a pesquisa de biomarcadores e avaliações psíquicas mais objetivas são cruciais para o diagnóstico e para o tratamento das síndromes psiquiátricas (1).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM 5), a psicose aguda pode ser descrita como uma síndrome clínica que envolve alucinações, delírios, pensamentos, comportamentos desorganizados/catatônicos, ou alguma combinação destes dentro de um período agudo (geralmente menos de 1 mês). Em termos gerais, o diagnóstico diferencial da psicose pode ser dividido em três níveis: psiquiátrico, médico e induzido por drogas (2).

As causas psiquiátricas incluem esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior, transtorno delirante, transtorno esquizofreniforme, transtorno psicótico breve e psicose pós-parto. O tratamento sintomático da psicose aguda pode ser necessário antes que a etiologia da psicose seja estabelecida. Além disso, o tratamento da psicose aguda varia dependendo da gravidade dos sintomas e da causa presumível da psicose (1,2).

A linguagem é uma ferramenta muito importante para avaliar o processo do pensamento. Nos últimos anos, muitos estudos feitos a partir de testes linguísticos sugeriram evidências de distúrbios próprios da linguagem nas síndromes psicóticas, tanto em aspectos pragmáticos quanto em aspectos semânticos (3,4).

Medidas comportamentais por meio de novas análises matemáticas estão surgindo como parte de um novo campo que usa ferramentas computacionais para caracterizar melhor os fenômenos psiquiátricos, a chamada psiquiatria computacional (5). Um exemplo particularmente útil de tal fenotipagem é a avaliação de relatos verbais por análise de grafos.

Por meio de uma ferramenta computacional de análise de discurso, é possível converter transcrições de falas de pacientes em gráficos compostos por nós, que representam as palavras, e arestas, que representam as ligações temporais entre as palavras. Com essa configuração, são extraídas medidas locais e globais que permitem

discriminar com alta precisão o discurso de indivíduos com esquizofrenia daqueles com mania e os saudáveis, como demonstrou o estudo de Mota et al, em 2012 (6). Em estudo posterior, este mesmo instrumento revelou-se capaz de prever o desenvolvimento de esquizofrenia com seis meses de antecedência, apresentando uma acurácia de 92% (4).

Formalmente, um grafo (ou rede) é definido como um conjunto $G = (N, E)$ onde $N = \{n_1, n_2, n_3, \dots\}$ é um conjunto de nós (que representam os elementos de qualquer fenômeno), ligados por arestas ou conjunto $E = \{(w_i, w_j)\}$ (que representam qualquer relação entre os elementos ou nós), considerando ou não o direcionamento ou ordem em que os elementos surgem (7,8). A teoria dos grafos já vem estudando aspectos não patológicos da linguagem há alguns anos. Desta maneira, identificaram-se alguns aspectos importantes tais como as redes de associação semântica de determinadas palavras, a probabilidade de uma palavra vir associada a outra em um corpus representativo da língua ou a proximidade entre palavras medida em diferentes tarefas associativas (9,10).

O *Speech Graphs* é um instrumento de análise teórico-gráfico que usa texto como entrada e características gráficas como saída. Ele está disponível gratuitamente no site <https://neuro.ufrn.br/software/speechgraphs>. As palavras são representadas como nós e as ligações temporais entre as palavras como um conjunto de arestas. A partir dessa representação gráfica, são fornecidos outputs que representam diferentes aspectos quantitativos do discurso (6).

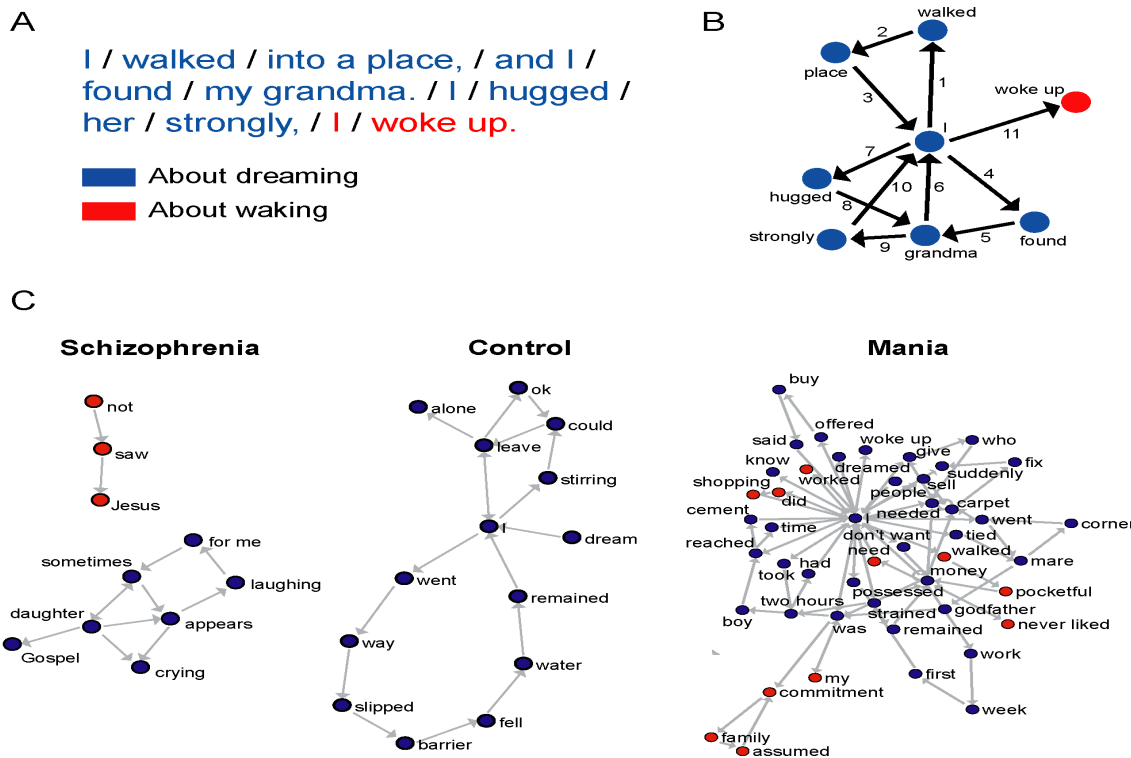


Figura 1: Exemplos de grafos gerados no software Speech Graphs. (6)

Estudos com grafos forneceram uma quantificação precisa e automatizada de características da fala e apresentaram potencial para auxiliar no diagnóstico diferencial de psicose (6). Ademias, a captura da fala é um método prático, rápido e de baixo custo, necessitando apenas de um equipamento de gravação e a posterior transcrição do discurso. Desponta como uma ferramenta mais objetiva de avaliação das funções psíquicas, com a vantagem de ser mensurável e facilmente reproduzível.

Em relação às psicoses, sabe-se que a estrutura narrativa de um paciente com o pensamento desorganizado é bastante peculiar. Uma possibilidade para medir objetivamente sintomas como "perda de sentido" com esses grafos (considerando tópicos ou temas como nós), é compreender as características de suas trajetórias. Observou-se que quanto mais grave é o distúrbio da linguagem, maior é a transição de um grafo de topologia regular para uma topologia aleatória (11).

Outras maneiras de avaliar os grafos correspondem à caracterização das medidas básicas locais, medidas que descrevem a vizinhança de um nó, ocorrência de sub-grafos (componentes). medidas globais que descrevem toda a rede, além de medidas de recorrência como ciclos (8). Tais variáveis serão pormenorizadas ao longo da descrição da pesquisa.

Os estudos demonstram que a avaliação de relatos de sonhos de pacientes psicóticos crônicos revelou que pacientes com diagnóstico de esquizofrenia normalmente falam com menos palavras do que aqueles com diagnóstico de transtorno bipolar ou controles correspondentes. Observou-se que os sintomas negativos são anticorrelacionados com várias medidas de conexão de palavras. No geral, quanto maior a conexão do gráfico, menores são os sintomas negativos (6).

Portanto, os grafos são ferramentas simples que podem quantificar a desordem do pensamento por meio da análise de narrativas. Neste sentido, considerando surtos psicóticos agudos como uma importante causa de internação psiquiátrica que demandam intervenção terapêutica, observou-se ausência de dados na literatura sobre como os diferentes antipsicóticos atuam na organização do pensamento pela quantificação do sistema de grafos.

Os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento dos sintomas psicóticos são em geral eficazes no controle de tais sintomas, porém sua eficácia depende de seu perfil de segurança, que varia com a farmacologia da droga e com a natureza da causa subjacente da condição psicotizante (12).

Os medicamentos antipsicóticos são frequentemente divididos em duas categorias distintas: os antipsicóticos de primeira geração e os antipsicóticos de segunda geração. Os antipsicóticos de primeira geração, comumente chamados de “antipsicóticos típicos”, foram desenvolvidos pela primeira vez na década de 1950. Os antipsicóticos de segunda geração, ou “antipsicóticos atípicos”, tornaram-se disponíveis na década de 1980 (13). Quanto ao seu mecanismo de ação, os antipsicóticos de primeira geração atuam inibindo a neurotransmissão dopaminérgica (com a menção de que são mais eficazes quando bloqueiam aproximadamente 72% dos receptores de dopamina D2 do cérebro), bem como a atividade colinérgica, noradrenérgica e histaminérgica, enquanto os antipsicóticos de segunda geração atuam bloqueando os receptores de dopamina D2, bem como a ação

antagonista dos receptores de serotonina, sendo o mais comumente envolvido o subtipo 5-HT_{2A} (13).

As medicações mais antigas, ou de primeira geração, têm uma propensão para causar efeitos colaterais neurológicos extrapiramidais (movimentos involuntários, tremores, dificuldade de locomoção e alterações de comportamento), enquanto os medicamentos atípicos, ou de segunda geração, são mais propensos a induzir ganho de peso ou distúrbios no metabolismo da glicose e dos lipídios (14). Uma exceção é a clozapina, que produz poucos efeitos extrapiramidais e tem eficácia terapêutica em pacientes com resposta parcial ou ausência de resposta a outros antipsicóticos (15).

Os antipsicóticos de segunda geração são a primeira linha de tratamento para episódios psicóticos agudos e são atualmente prescritos para o tratamento de longo prazo da esquizofrenia, distúrbios afetivos e alguns sintomas relacionados à demência. Os efeitos colaterais extrapiramidais são menos comuns do que os típicos (14,15).

A olanzapina é um antipsicótico atípico (segunda geração) que exerce sua ação principalmente nos receptores de dopamina e serotonina. Ela atua nos receptores D₂ da dopamina na via mesolímbica como um antagonista, bloqueando a dopamina da ação potencial no receptor pós-sináptico. O efeito nos receptores D₂ leva a uma diminuição dos sintomas positivos em pacientes, incluindo alucinações, delírios e fala, pensamento e comportamento desorganizados. A olanzapina atua de forma semelhante nos receptores 5HT_{2A} da serotonina no córtex frontal como um antagonista. O efeito da olanzapina na serotonina diminui os sintomas negativos, incluindo anedonia, afeto plano, alogia, avolição e falta de atenção (16).

A clozapina foi desenvolvida pela primeira vez há mais de 50 anos como uma terapia farmacológica potencial para o tratamento da esquizofrenia. Desde o início se destacou em relação aos demais antipsicóticos por produzir menos sintomas extrapiramidais (SEP); também foi relatado que tinha potencial analgésico acentuado. Foi cunhada como o primeiro antipsicótico atípico, porém pouco utilizada e acabou sendo retirada do mercado após relatos de agranulocitose na década de 1970 (17).

A clozapina foi posteriormente reintroduzida após dois estudos publicados no final da década de 1980 mostrarem sua eficácia em um número significativo de pacientes

resistentes ao tratamento com esquizofrenia, e em 1990 tornou-se um antipsicótico aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos (18).

Embora altamente eficaz, a clozapina continua sendo um medicamento subprescrito, limitado pela exigência de monitoramento laboratorial frequente, um cronograma de titulação pormenorizado e um perfil de efeitos colaterais diversos, que inclui o risco de agranulocitose, miocardite, convulsões, constipação, arritmia, síncope, hipersalivação, pneumonia, sintomas obsessivo-compulsivos além de síndrome metabólica que consiste na desregulação da glicose, insulina, lipídios plasmáticos e gordura corporal (19, 20).

O mecanismo exato de sua ação antipsicótica ainda é desconhecido, mas está bem documentado que a clozapina afeta muitos neurorreceptores no cérebro (21). É um antagonista dos receptores de dopamina (afeta os receptores D2 fracamente e frouxamente, com menos de 60% de ocupação, e tem alta afinidade pelos receptores D4) e também se liga com alta afinidade a múltiplos receptores de serotonina (5-HT1A, 5-HT2A-C, 5-HT6, 5-HT7), receptores adrenérgicos alfa 1 (α 1) e alfa 2 (α 2), receptores de histamina (H1) e receptores muscarínicos M1–M5 (22).

A clozapina parece ter efeitos terapêuticos únicos tais como capacidade de provocar atividade epileptiforme e alterar a atividade do EEG, aumentar a neuroplasticidade e elevar os níveis cerebrais de fatores neurotróficos, além da ação glutamatérgica e redução da inflamação por meio de efeitos nas interações neurônio-glia (23)

É importante ressaltar que a expectativa de vida de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar (as principais causas psiquiátricas de psicose aguda) é entre 11 a 20 anos menor do que a população geral. Estes pacientes são vulneráveis e precisam continuamente de assistência médica e social para prolongar sua expectativa de vida. Um correto manejo inicial destas doenças pode representar um impacto benéfico na qualidade e expectativa de vida dessa população (25).

Sabe-se que um terço dos pacientes com psicose aguda responde aos antipsicóticos típicos (por exemplo, clorpromazina e haloperidol); os dois terços restantes precisam de uma segunda estratégia. A clozapina é estabelecida como o tratamento padrão-ouro para o manejo de esquizofrenia refratária. A esquizofrenia refratária pode ser caracterizada quando não há melhora dos principais sintomas da doença após o tratamento com dois

antipsicóticos de classes diferentes (sendo pelo menos um atípico), em doses adequadas, durante um determinado período de tempo, geralmente de 4 a 8 semanas (26,27).

Como já anteriormente descrito, os principais efeitos colaterais relacionados à clozapina são agranulocitose, efeitos cardiometabólicos e embolismo pulmonar (28). Agranulocitose e neutropenia ocorrem em menos de 1% dos pacientes que tomam clozapina; possuem uma probabilidade maior de acontecer nos seis primeiros meses do tratamento e devem ser monitorados com cuidado nos 18 meses subsequentes. Olanzapina e clozapina levam à maioria dos distúrbios metabólicos entre os antipsicóticos de segunda geração, sendo mais frequentes nas mulheres. A embolia pulmonar associada ao tratamento com clozapina, embora rara, é letal (uma taxa de mortalidade de 36,36%), afirmando a necessidade de medidas profiláticas para tromboembolismo venoso nos seis meses após o início da clozapina. (28)

Entretanto, estudos recentes têm avaliado a resposta clínica da clozapina nos primeiros episódios psicóticos, devido a sua conhecida eficácia em casos graves. Agid e colaboradores concluíram que a clozapina pode ter um papel importante no tratamento de pacientes no primeiro episódio psicótico cuja psicose não remite com outros drogas de segunda geração nos primeiros meses de tratamento (28). Um teste aberto de 12 semanas na China avaliando clozapina no primeiro episódio psicótico descobriu que a droga é eficaz e segura, levando à conclusão de que a clozapina deve ser considerada nessa população (29).

Em um estudo controlado maior, também realizado na China, os pacientes com primeiro episódio psicótico foram aleatoriamente designados para receberem clozapina ou clorpromazina e avaliados ao longo de um ano. Os pacientes que receberam clozapina mostraram melhora mais importante dos sintomas e alcançaram remissão mais rápida nas primeiras 12 semanas, essas diferenças foram perdidas no ponto final, com taxas de remissão de 81% e 79% para clozapina e clorpromazina, respectivamente (30).

A revisão sistemática e metanálise realizada em 2020 por Jones e colaboradores teve como objetivo avaliar a superioridade da clozapina em relação a outros antipsicóticos e examinar se o uso precoce da clozapina está associado a benefícios adicionais (31). A clozapina foi significativamente mais eficaz do que os antipsicóticos alternativos na redução dos sintomas psicóticos e na taxa de adesão ao tratamento. No entanto, a meta-regressão não conseguiu mostrar um efeito mais significativo em pacientes que iniciaram o uso da clozapina em idade mais jovem (31).

A clozapina apresenta algumas vantagens a despeito de seus efeitos colaterais metabólicos e hematológicos: menor risco de suicídio, menor risco de discinesia tardia, a melhora da cognição e da qualidade de vida, e a diminuição do risco de recaída (32). As indicações oficiais para o uso de clozapina além da esquizofrenia refratária são comportamento suicida na esquizofrenia / transtorno esquizoafetivo. Uma série de usos off-label (fora da previsão da bula do medicamento) são mencionados em referência a transtorno bipolar resistente ao tratamento e psicose / agitação associada a demência e psicose na doença de Parkinson (33).

O Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) é um hospital psiquiátrico público localizado em Taguatinga, Distrito Federal. O hospital possui equipe multidisciplinar formada por psiquiatras, psicólogos, fisioterapeutas, enfermeiros, técnicos de enfermagem, terapeutas ocupacionais, nutricionista e assistentes sociais. O hospital realiza uma média mensal de 1,3 mil atendimentos no pronto-socorro e de 800 atendimentos no ambulatório. Possui atendimento 24 horas no pronto-socorro e recebe pacientes em surtos psiquiátricos agudos no sistema portas abertas, além de pacientes encaminhados de outras unidades do Distrito Federal (34).

Na prática clínica do HSVP, pacientes internados com síndromes psicóticas agudas são frequentemente medicados com antipsicóticos de segunda geração, dentre eles, destacam-se a olanzapina e a clozapina. As duas medicações estão disponíveis para uso contínuo por meio da farmácia de alto custo do governo e geralmente apresentam uma resposta terapêutica rápida e eficaz no ambiente de internação.

Todos os antipsicóticos, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento da psicose aguda sem ordem de preferência. Os tratamentos devem ser feitos com um medicamento de cada vez (monoterapia), de acordo com o perfil de segurança e a tolerabilidade do paciente (35).

Dentre as escalas de avaliação das dimensões psicopatológicas das psicoses em geral, as duas mais conhecidas são a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (*Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS*) e a escala de Síndromes Positiva e Negativa (*Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS*).

A BPRS foi criada em 1962 por Overall e Gorham como uma escala única para avaliação da gravidade das psicoses. Ela é a mais antiga e uma das escalas de avaliação psiquiátrica mais amplamente utilizada (36). No final da década de 80, com o objetivo de suprir a falta de um instrumento com melhor padronização psicométrica para estudar a

fenomenologia da esquizofrenia, Kay e Opler desenvolveram a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), tendo como base as dimensões psicopatológicas da esquizofrenia. A escala foi formada pela união dos 18 itens da BPRS – *Brief Psychiatry Rating Scale* e dos 12 itens adicionais de uma outra escala denominada PSP - *Psychopathology Rating Scale*. A PANSS manteve sua versão original desde a sua primeira publicação em 1987 e, nos anos subsequentes, foram publicados critérios operacionais estritos para definir os 30 sintomas e os escores de cada um dos sete níveis de gravidade da psicopatologia, de 1 a 7. Atualmente, a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) é a escala mais amplamente utilizada para a avaliação da gravidade dos sintomas psicóticos (37,38).

No Brasil, o uso da medicação clozapina é regulado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (35). De acordo com a Portaria SAS nº 364, de 29 de abril de 2021 do Ministério da Saúde, a clozapina somente poderá ser considerada para tratamento de pacientes psicóticos em caso de refrateriedade a pelo menos 2 medicamentos utilizados por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas, e se não houver melhora de pelo menos 30% na escala BPRS. Também pode ser utilizada em caso de risco alto de suicídio e discinesia tardia de repercussão significativa, mesmo antes de se completarem 6 semanas ou de se observar melhora de 30% nessa mesma escala. Haverá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 meses de uso de 300-800 mg de clozapina/dia caso não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (escalas) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos como convulsões, citopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³ ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³) ou conforme avaliação médica especializada (35).

Entretanto, estudos recentes demonstraram que um atraso no início da clozapina pode resultar em pior prognóstico do paciente com psicose aguda, gerando um tempo maior de psicose não tratada, mais hospitalizações e piora do desfecho clínico (39).

A principal ferramenta diagnóstica do psiquiatra ainda é a escuta clínica e a avaliação psicopatológica do paciente. A cada avaliação, o profissional realiza uma grande compilação dos sinais de escuta para identificar os fatores de risco e elaborar um plano terapêutico (6). Se por um lado esta é a abordagem mais recomendada, por atender aos casos específicos de cada paciente sendo atendido, por outro lado há uma grande carga de subjetividade na avaliação de cada paciente, e conseqüentemente muita variabilidade nos diagnósticos e condutas adotadas dentro desta especialidade clínica.

É notório que alguns casos clínicos se diferenciam por apresentarem uma desorganização de fala e pensamento mais graves, sintomas negativos como apatia e anedonia também mais perceptíveis. Estes casos costumam ser mais difíceis de remitirem, havendo, muitas vezes, necessidade de troca medicamentosa e o uso de clozapina. Neste cenário, geralmente a internação do paciente é mais prolongada, gerando maiores custos para o Estado e para o próprio paciente que acaba passando mais tempo no hospital.

Apesar de não haver consenso sobre até que ponto o que percebemos na fala do sujeito psicótico é gerado pela desorganização do seu pensamento, podemos observar características de linguagem síndrome-específicas que auxiliam na diferenciação do diagnóstico e, portanto, do prognóstico do sujeito que apresenta sintomas psicóticos (4).

Neste estudo utilizamos a teoria de grafos para analisar o discurso de pacientes em surto psicótico agudo em dois cenários diferentes. Avaliamos a fala dos pacientes no momento da internação e introdução da terapêutica medicamentosa e também 8 semanas após o tratamento de dois grupos de pacientes, sendo um tratado com clozapina e outro com olanzapina. Os efeitos dos antipsicóticos foram quantificados por meio das variáveis de conexão, recorrência e medidas globais obtidas pelos grafos resultantes da análise do discurso de cada um dos participantes antes e após o tratamento.

Além da análise do discurso por meio do aplicativo *Speech Graphs* foram aplicadas as escalas PANSS e BPRS para monitoramento dos sintomas positivos e negativos ao longo do tratamento. As escalas foram realizadas nos dois momentos da pesquisa (na introdução da medicação e 8 semanas após o uso de cada um dos antipsicóticos). Todo protocolo e aplicação de escalas foram feitos pela própria pesquisadora. Ademais, coletou-se hemogramas de cada participante no momento 1 e no momento 2 dos pacientes usuários de clozapina e os hemogramas dos pacientes que receberam clozapina foram realizados semanalmente.

A viabilidade do estudo corresponde à oportunidade de avaliar o desempenho da terapêutica de pacientes hospitalizados no HSVP tratados com dois diferentes antipsicóticos utilizando a teoria dos grafos. Por meio da transcrição do discurso do paciente, o grafo transforma sua narrativa em uma trajetória de palavras, utilizando uma base matemática. Desta maneira, é possível gerar dados para análise de biomarcadores que poderão auxiliar no planejamento terapêutico destes indivíduos. Ademais a eficácia de

ambas medicações na sintomatologia dos quadros psicóticos agudos foi avaliada por meio das escalas PANSS e BPRS.

Objetivos

Objetivos Gerais:

- Utilizar a teoria de análise de grafos para avaliar a narrativa de pacientes em surto psicótico agudo na introdução da medicação antipsicótica de segunda geração (olanzapina ou clozapina);
- Utilizar a teoria de análise de grafos para avaliar a narrativa de pacientes em surto psicótico agudo após 8 semanas de uso de medicação antipsicótica de segunda geração (olanzapina ou clozapina);
- Comparar os grafos dos dois grupos avaliados, analisando a trajetória da fala e organização do pensamento por meio de atributos gerais, globais, de recorrência e de conectividade destes grafos no início e após 8 semanas da terapêutica medicamentosa.

Objetivos Específicos:

- Analisar a evolução dos sintomas positivos, negativos, gerais e suplementares no início e após 8 semanas da introdução da medicação antipsicótica, por meio da aplicação da escala PANSS e BPRS nos dois momentos do estudo e pelo cálculo das diferentes doses de antipsicótico calculadas como equivalentes de clorpromazina.
- Monitorar possíveis efeitos colaterais hematológicos por meio da realização de hemograma completo em todos os participantes, nos dois momentos do estudo.
- Buscar evidências quantitativas por meio da análise de grafos para indicar se há diferença no prognóstico de pacientes psicóticos tratados com clozapina ou olanzapina durante 8 semanas.
- Estabelecer critérios mais objetivos para a comparação de tratamentos alternativos para pacientes psicóticos em um hospital psiquiátrico brasileiro de referência regional

Justificativa

Considerando que o surto psicótico agudo é uma importante causa de internação psiquiátrica; que o Hospital São Vicente de Paulo recebe muitos pacientes em surto psicótico agudo em sua ala de internação; que esses casos exigem uma conduta terapêutica imediata; que os antipsicóticos de segunda geração são a opção de escolha para esses quadros clínicos; o estudo pretende avaliar as diferentes respostas terapêuticas no que tange ao efeito na organização do pensamento por meio da análise de narrativas baseada na teoria de grafos, utilizando o aplicativo *Speech Graphs*.

Devido a uma carência de psiquiatras no SUS (Sistema Único de Saúde), muitas vezes o contato com o tratamento na internação é a única oportunidade de uma escolha terapêutica mais adequada para o paciente. Reconhecer fatores de gravidade por meio do discurso do paciente pode ser importante na escolha de um antipsicótico em detrimento de outro. Finalmente, objetiva-se gerar dados para tentar encontrar biomarcadores no discurso dos pacientes com psicose aguda e, desta maneira, embasar melhor a escolha das opções terapêuticas disponíveis.

Não foram encontrados estudos na literatura a respeito da análise da desordem de pensamento na psicose aguda por meio da teoria de grafos e sua correlação com as diferentes opções terapêuticas medicamentosas existentes para o controle desta condição. Portanto, o estudo será um projeto piloto nesta temática, o que deverá inspirar investigações futuras e gerar maior aplicabilidade na prática clínica em grandes centros assistenciais.

Materiais e Métodos

1) Considerações éticas

Este projeto foi aprovado antes do início do recrutamento dos participantes pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, CEP FS/UnB, CAAE 57699922.9.0000.0030 (Anexo B), e também pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Saúde do Governo do Distrito Federal, CEP FEPECS/SES, (Anexo C) com CAAE 57699922.9.3002.5553, ambos disponíveis na Plataforma Brasil em <https://plataformabrasil.saude.gov.br/>.

Considerando que toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e gradações variadas, os pesquisadores e a instituição envolvidos nesse estudo se responsabilizaram por prestar assistência imediata e integral aos participantes da pesquisa, caso estes viessem a sofrer danos e/ou complicações decorrentes do estudo, tendo sido ou não previstos no Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE, Anexo A). Além disso, os pesquisadores e a instituição se comprometeram a reduzir possíveis riscos e eventuais desconfortos previsíveis. Os riscos identificados foram cansaço, inquietude ou fadiga durante as entrevistas. Para minimizar o efeito de cansaço, as tarefas foram montadas para serem breves e objetivas, em lugar reservado e seguro do ambiente hospitalar.

Os dados e materiais foram utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda da pesquisadora por um período de cinco anos, e após isso serão destruídos. A participação no estudo se deu por maneira completamente voluntária e houve garantia de interrupção a qualquer momento que o participante considerasse conveniente. Caso o participante, por quaisquer motivos, optasse pela não continuidade de participação na pesquisa, seu desligamento foi garantido sem prejuízos. Os participantes foram encorajados a não responder questionamentos que pudessem trazer qualquer tipo de constrangimento. Participantes com o juízo crítico seriamente comprometido, a ponto de não compreender os termos de consentimento livre assistido não participaram do estudo.

2) Protocolo

Trata-se de um estudo observacional e descritivo, que acompanhou e deu seguimento a pacientes internados no Hospital São Vicente de Paulo, Taguatinga, no Distrito Federal. O recrutamento do grupo amostral foi feito na Ala de Internação deste hospital por meio de divulgação do estudo no próprio hospital e para as demais redes de saúde na Secretaria Estadual de Saúde.

A pesquisadora que realizou todas as entrevistas é psiquiatra no HSVP e trabalha na Ala de internação há 10 anos, sendo também preceptora do programa de Residência Médica. Os participantes selecionados foram encaminhados para o protocolo de pesquisa a partir da conduta terapêutica dos médicos psiquiatras que trabalham na Ala de internação do hospital. Pacientes que estavam sendo acompanhados pela pesquisadora não foram selecionados.

A pesquisa ocorreu em dois encontros com cada participante. No primeiro encontro, toda a sequência da pesquisa foi explicada para cada paciente, eventuais dúvidas ou questionamentos foram esclarecidos e foi apresentado o TCLE (Termo de Consentimento Livre Esclarecido, Anexo A) para o participante. Após o aceite dos participantes e seus responsáveis, os pacientes foram submetidos ao seguinte protocolo:

- Ficha de dados sócio-econômicos e culturais; (Anexo E)
- Ficha clínica (com principais informações sobre história clínica, sinais e sintomas, tratamentos); (Anexo D)
- Escalas psicométricas: PANSS e BPRS; (Anexo F)
- O paciente foi convidado a narrar um sonho recente;
- Coleta de hemograma para controle hematológico.

O primeiro encontro ocorreu na ala de internação do Hospital São Vicente de Paulo, antes ou no início da terapêutica com os antipsicóticos olanzapina ou clozapina. As entrevistas foram feitas no consultório da Ala do HSVP, onde usualmente os pacientes são avaliados no período de suas internações. Todas as avaliações e entrevistas foram realizadas pela mestranda. A pesquisadora iniciava as entrevistas com o preenchimento da ficha de dados socioeconômicos e culturais, além da ficha clínica. Neste primeiro momento, foram coletados dados biográficos, sociais, econômicos e informações a respeito da patologia e seu tratamento (Anexos D, E). Após a coleta destes dados, seguia-se para a aplicação das escalas psicométricas, primeiro a escala BPRS e em seguida a escala PANSS. Por fim, o paciente era convidado a narrar um sonho recente. Alguns participantes, no primeiro momento, tinham dificuldade para lembrar de seus sonhos, mas todos foram encorajados a narrar essa experiência, sendo possível coletar relatos de sonhos de todos os pacientes. As entrevistas tinham duração de cerca de 1 hora, o relato de sonho era a última etapa do protocolo pois a esta altura os pacientes já estavam mais

à vontade e sentiam-se confiantes em verbalizar experiências individuais à pesquisadora. O controle hematológico realizou-se por meio da coleta do hemograma.

Todas as narrativas dos sonhos foram gravadas digitalmente e então transcritas para posterior composição dos grafos por meio do aplicativo Speech Graphs. As análises dos resultados foram realizadas pela pesquisadora.

O segundo encontro foi realizado no ambulatório do HSVP com consultas previamente agendadas, oito semanas após a primeira avaliação. Neste encontro, os pacientes foram ressubmetidos ao protocolo da primeira etapa. As entrevistas foram realizadas nos consultórios do ambulatório do HSVP. A mesma sequência da entrevista era mantida, a duração deste segundo encontro foi de cerca de 1 hora e todos os participantes foram capazes de narrar sonhos recentes ao final do protocolo. As narrativas dos sonhos foram gravadas digitalmente e então transcritas para posterior composição dos grafos por meio do aplicativo Speech Graphs. O controle hematológico realizou-se por meio da coleta do hemograma. Os participantes que receberam olanzapina realizaram hemograma nos momentos 1 e 2 da pesquisa. Os participantes que receberam clozapina realizaram hemograma semanalmente, conforme protocolo.

Os relatos de sonhos demonstraram ser mais informativos na avaliação do discurso psicótico. O sonho é uma maneira de explorar o inconsciente, a sua análise pode revelar desejos, conflitos, medos que afetam o pensamento, o comportamento e o discurso do paciente (4). Portanto, esse tipo de relato foi o escolhido para a avaliação da desordem de pensamentos por meio de grafos.

Na aplicação das escalas, no primeiro encontro, técnicos de enfermagem envolvidos nos cuidados diários foram indagados sobre os itens da escala que necessitavam de informações de cuidadores. Na segunda entrevista, em ambiente ambulatorial, familiares foram os responsáveis pelas informações adicionais necessárias para a correta aplicação das escalas.

O protocolo completo foi realizado pela pesquisadora e mestranda que é psiquiatra experiente do hospital onde se realizou a pesquisa. Cada participante pôde contar com a total disponibilidade dos cuidados médicos tanto da pesquisadora, quanto a partir da estrutura clínica do Hospital São Vicente de Paulo.

Os grafos foram gerados por meio da transcrição da entrevista dos participantes no aplicativo gratuito e de fácil acesso on-line, o *Speech Graphs*. A viabilidade deste estudo foi favorecida pelo alto fluxo de

internações de pacientes em psicose aguda no Hospital São Vicente de Paulo, o uso frequente das duas medicações analisadas e a grande experiência da equipe multiprofissional que atua neste hospital psiquiátrico.

A participação foi totalmente voluntária, o que significa que o paciente esteve livre para recusar o convite para colaboração, ou deixar o experimento a qualquer momento que achasse conveniente. Alguns pacientes em surto psicótico agudo apresentaram sintomatologia paranoide marcante e se recusaram a participar, principalmente quando eram convidados a assinar o TCLE. Quatro participantes que iniciaram o tratamento com olanzapina não puderam concluir o estudo pois tiveram a medicação substituída por falha terapêutica.

Ao final do projeto, todos os participantes serão convidados para uma reunião devolutiva, em que serão apresentados os resultados do estudo. Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília, podendo ser publicados posteriormente.

3) Amostragem

Neste trabalho, foram estudados indivíduos com quadro de psicose aguda internados no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP). Participaram do estudo 20 pacientes, 10 pacientes que iniciaram clozapina no período de internação e 10 pacientes que iniciaram olanzapina no período de internação. As primeiras avaliações foram todas feitas na Ala de internação do HSVP. As segundas avaliações foram realizadas por meio de consultas marcadas no ambulatório do HSVP após 8 semanas do primeiro protocolo. Todos os pacientes participantes tiveram alta antes das 8 semanas previstas pelo protocolo do estudo.

Todos os indivíduos com psicose aguda foram voluntários não pagos, abordados diretamente pela pesquisadora, na ala de internação do HSVP. Receberam explicações verbais sobre o projeto de pesquisa e acesso imediato ao TCLE em caso de concordância. Não houve qualquer tipo de recompensa pela participação, tampouco punições pela recusa.

O diagnóstico diferencial da psicose pode ser dividido em três níveis: psiquiátrico, médico e induzido por drogas. (2) Neste estudo, o diagnóstico considerado foi aquele descrito na ficha de admissão do paciente no Pronto Socorro do Hospital. As causas médicas e induzidas por drogas de psicose aguda foram excluídas do estudo.

Os critérios de inclusão foram os descritos a seguir:

- Participantes internados na Ala de Internação do Hospital São Vicente de Paulo;
- Participantes em surto psicótico agudo;
- Participantes com idade entre 18 e 59 anos;

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Participantes com menos de 18 ou mais de 59 anos;
- Presença de sintomas de humor proeminentes (grandiosidade, elevação do humor ou sintomas depressivos evidentes);
- Histórico de uso de substâncias ilícitas;
- Presença de doenças neurológicas;
- Presença de doenças hematológicas;
- Presença de comorbidades clínicas descompensadas;
- Pacientes que demonstrem capacidades cognitivas ou intelectuais insuficientes para garantir mínimo juízo crítico.

4) Análise da Conectividade do Discurso

Foram analisados os seguintes atributos gerados pelos grafos resultantes da transcrição dos discursos dos pacientes:

- Medidas gerais:
 - Nós (Nodes = N): número de elementos em N;
 - Arestas (Edges = E): número de elementos em E.
- Medidas de conectividade:
 - Maior Componente Conectado (*Largest Connected Component* = LCC): número total de nós abrangendo o maior subgráfico no qual cada nó é conectado um ao outro através de um caminho no subgráfico.

- Maior Componente Fortemente Conectado (*Largest Strongly Connected Component* = LSC): número de nós abrangendo o maior subgráfico no qual todos os pares de nós são alcançáveis um do outro no subgráfico dirigido;
- Grau total médio (*Average Total Degree* = ATD): a média da soma de todas as arestas para dentro e para fora em cada nó.
- Medidas de recorrência:
 - Arestas repetidas (*Repeated Edges* = RE): a soma de todas as arestas ligando o mesmo par de nós;
 - Arestas Paralelas (*Parallel Edges* = PE): número total de arestas ligando o mesmo par de nós mais de uma vez;
 - Ciclos de 1 nó (*Loops with 1 Node* = L1): traço da matriz de adjacências que representa o gráfico; o mesmo que autociclos;
 - Ciclos de 2 nós (*Loops with 2 Nodes* = L2): traço do quadrado da matriz de adjacências;
 - Ciclos de 3 nós (*Loops with 3 Nodes* = L3): traço do cubo da matriz de adjacências.
- Medidas globais:
 - Densidade (*Density* = D): número de arestas dividido pelas arestas possíveis de acordo com o número de nós;
 - Diâmetro (*Diameter* = DI): comprimento do maior caminho mais curto entre pares de nós de uma rede;
 - Caminho mais curto médio (*Average Shortest Path* = ASP): comprimento médio do menor caminho entre pares de nós de uma rede.

Foram utilizados os relatos de sonhos gravados digitalmente nos dois momentos do protocolo. As análises foram feitas com os discursos completos (trinta segundos de fala livre) e por meio do controle de verbosidade utilizando a abordagem de texto dividido (*split text*), com um tamanho (*bin size*) de 20 palavras e um salto (*step*) de 1. O *split text* funciona como uma janela deslizante através de todo o texto, abrangendo a quantidade de palavras especificadas no *bin size* e progredindo de acordo com o número especificado em *step*.

5) Análise dos dados

A análise estatística foi feita a partir de testes não paramétricos já que a amostra da pesquisa foi pequena ($n < 30$) e os dados amostrais não foram normalmente distribuídos. A prova utilizada foi a de Wilcoxon (40).

A prova de Wilcoxon comparou estatisticamente, entre os momentos 1 (antes) e 2 (depois), qual dos antipsicóticos utilizados (Clozapina e Olanzapina) organizou melhor o discurso e proporcionou a melhora mais significativa no tocante aos sintomas de alteração de desordem de pensamento, por meio da análise dos atributos de grafos gerados pelos relatos de sonho colhidos (41).

Resultados

Análise Descritiva:

- *Descrição da Amostra: Variáveis Demográficas (Sexo, Idade, Estado Civil, Renda, Escolaridade, Religião, Lazer)* A amostra foi composta na sua maioria por pacientes do sexo feminino (65%), com idade média de 35 anos, solteiros (75%), com renda até 1 salário mínimo/mês (60%), com ensino médio completo/incompleto (55%), evangélicos (45%) e que tinham a música como lazer (40%). A Tabela 1 detalha os resultados e as figuras 2 a 4 ilustram a distribuição amostral.

Tabela 1– Descrição da amostra, segundo as variáveis demográficas

Variáveis Demográficas	Atributos	Amostra (n)
	Total	20
Sexo	Feminino	13
	Masculino	7
Estado Civil	Solteiro	15
	Outros	3
	Casado	2
Renda	Até 1 S.M./mês	12
	1-2 S.M./mês	3
	1 S.M./mês	2
	2-3 S.M./mês	2
	Mais de 4 S.M./mês	1
Escolaridade	Médio Completo/Incompleto	11
	Fundamental	6
	Completo/Incompleto	3
	Superior Completo/Incompleto	3
Religião	Evangélica	9
	Católica	3
	Cristã	3
	Outras	3
	Não Informada	2
Lazer	Música	8
	Outros	5
	Tecnologia	3
	Assistir TV	2
	Esporte	2
Média Refeições (dia)		3,5
Média Idade (anos)		35

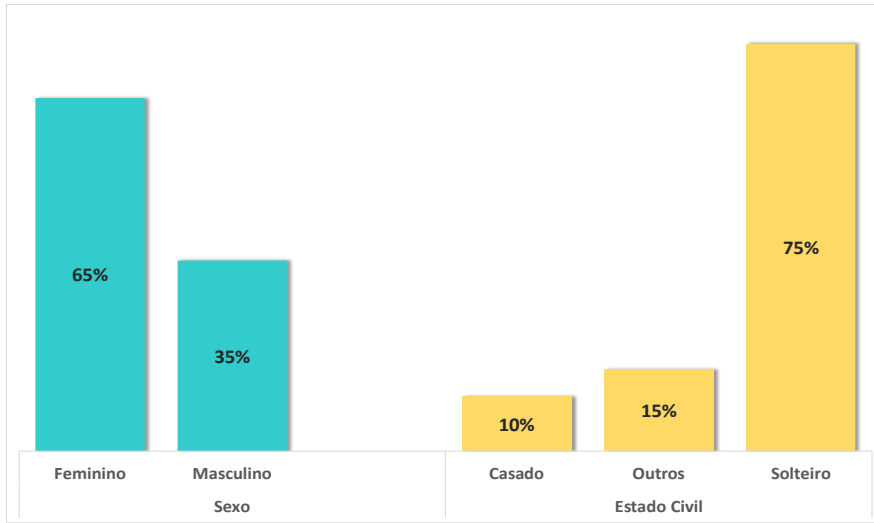


Figura 2: Variáveis demográficas dos participantes: sexo e estado civil.

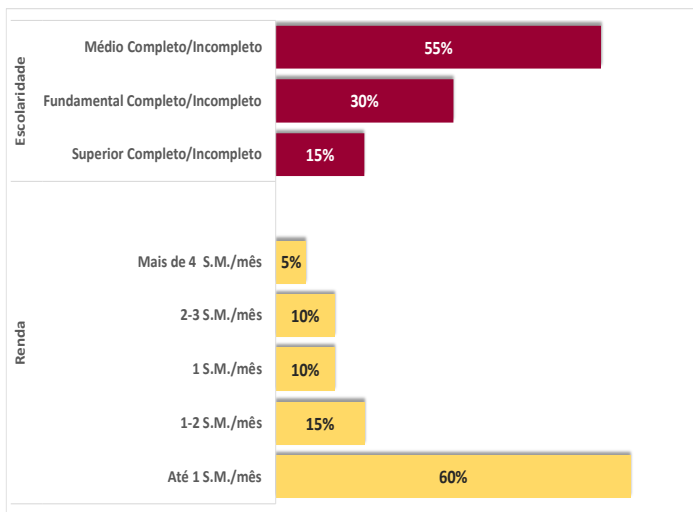


Figura 3: – Variáveis demográficas dos participantes: escolaridade e renda

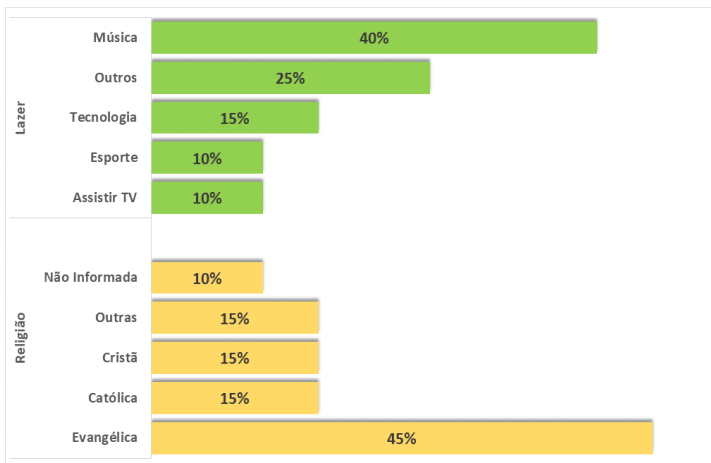


Figura 3: Variáveis demográficas dos participantes: lazer e religião

- *Descrição da Amostra: Variáveis Clínicas (Medicação, Etilismo, Tabagismo, Comorbidades Clínicas, Antecedente Familiar Psiquiátrico, Diagnóstico, Tempo de Tratamento)*

Em relação às variáveis clínicas, os pacientes submetidos à Clozapina apresentaram média de idade de 35 anos, enquanto aqueles tratados com Olanzapina tinham em média 34,9 anos.

Os dados coletados mostraram também que a maioria dos pacientes negaram ter vícios como etilismo e tabagismo, 55% e 80%, respectivamente. No entanto, quando observados em relação à medicação os resultados mostraram que 30% e 80% dos pacientes tratados com Clozapina e Olanzapina negaram o etilismo, respectivamente (Figura 5).

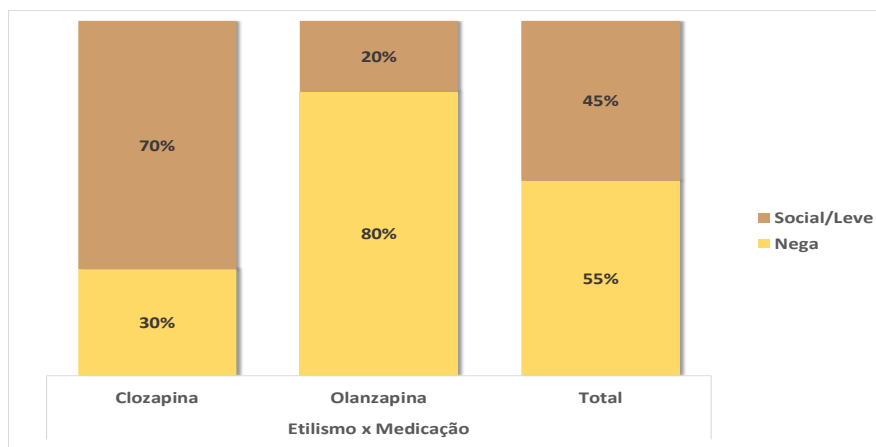


Figura 4: Etilismo, segundo a Medicação

Quanto ao tabagismo os resultados foram mais homogêneos, tendo em vista que 70% e 90% dos pacientes tratados com Clozapina e Olanzapina negaram o tabagismo, respectivamente (Figura 6).

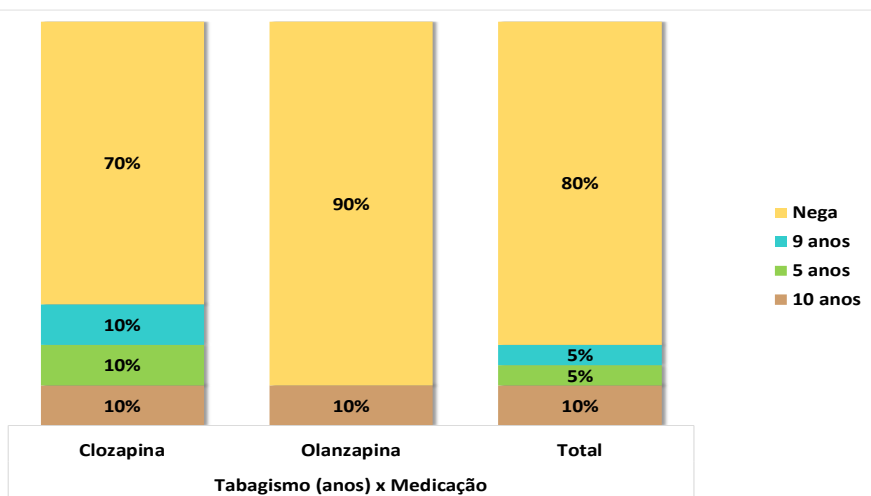


Figura 5: Tabagismo, segundo a Medicação

De forma análoga, a maioria dos pacientes negou sofrer com comorbidades clínicas (85%), por outro lado apenas 40% não tinham antecedentes familiar psiquiátrico. Em relação à medicação, 80% dos pacientes tratados com Clozapina negaram sofrer com comorbidades clínicas, da mesma forma 90% dos pacientes tratados com Olanzapina também negaram ter comorbidades (Figura 7)

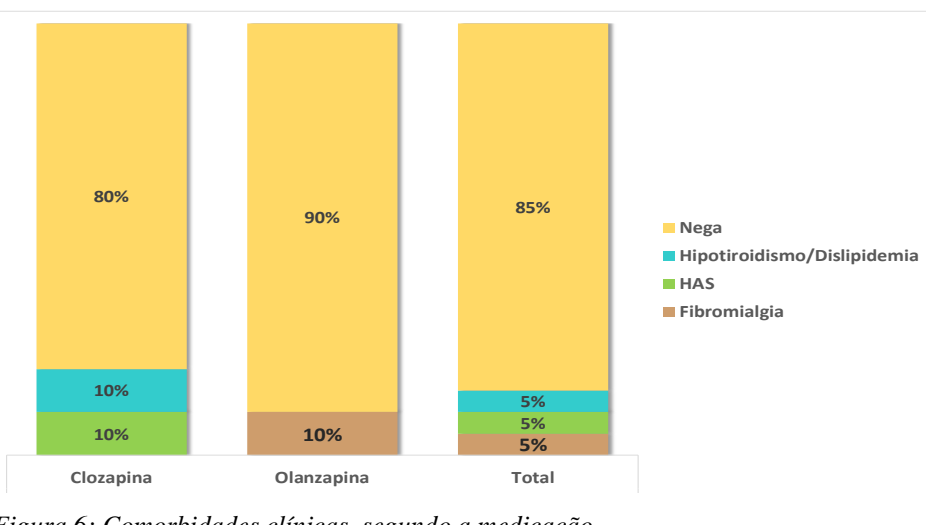


Figura 6: Comorbidades clínicas, segundo a medicação

Em relação ao antecedente familiar psiquiátrico, 40% dos pacientes tratados com Clozapina negaram esse antecedente, assim como 40% dos pacientes tratados com Olanzapina. Por outro lado,

40% dos pacientes submetidos à Clozapina também afirmaram haver antecedente de esquizofrenia na família. Os pacientes que tomaram Olanzapina mencionaram antecedentes relacionados à depressão e esquizofrenia, cerca de 10% em ambos os casos (Figura 8).

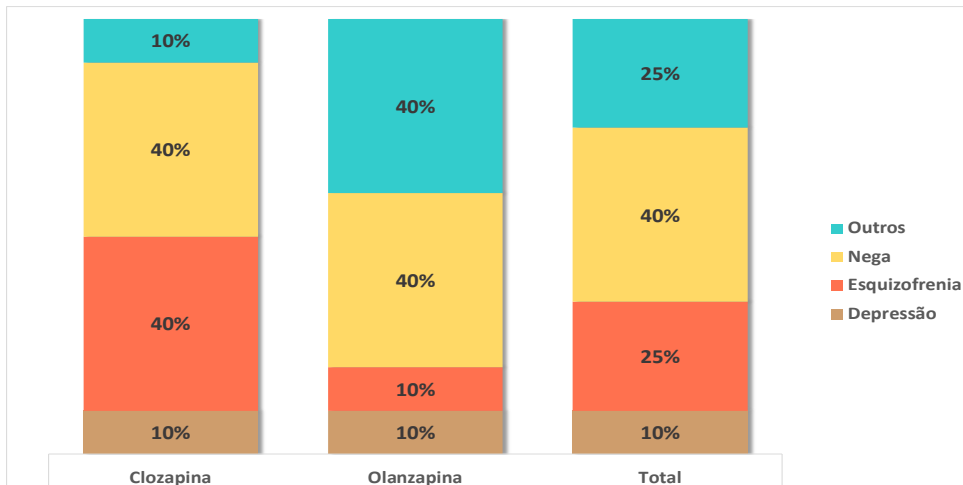


Figura 7: Antecedente familiar psiquiátrico, segundo a medicação

Finalizando a descrição da amostra, observou-se que 50% dos pacientes receberam diagnóstico F29 (psicose não orgânica de causa não identificada) e que 55% tinham tempo de tratamento entre 4 e 8 anos. Dos pacientes tratados com Clozapina, 60% receberam diagnóstico de esquizofrenia (F20), enquanto 60% dos pacientes tratados com Olanzapina foram diagnosticados com psicose não orgânica de causa não identificada (F29). (Figura 9)

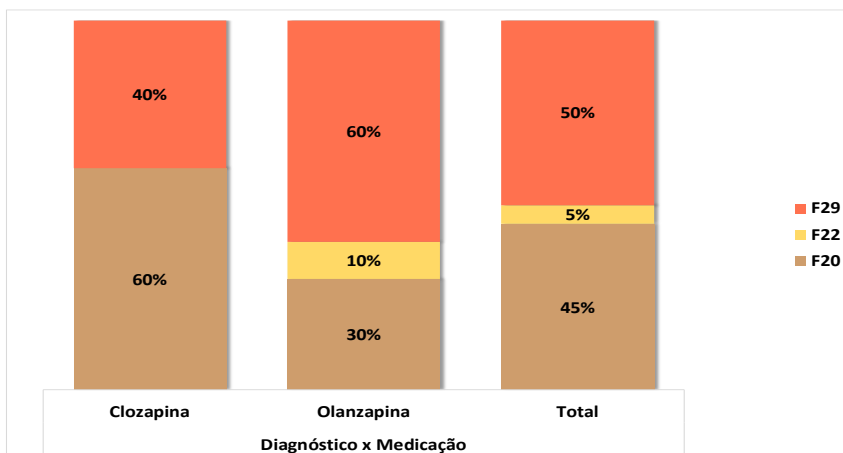


Figura 8: Diagnóstico, segundo a medicação

Em relação ao tempo de tratamento, 60% dos pacientes submetidos à Clozapina se tratavam no máximo há dois anos. Quanto aos pacientes submetidos à Olanzapina, 70% deles tinham quatro anos ou mais de tratamento (Figura 10). A média da dose equivalente de clorpromazina no grupo Clozapina no momento 1 foi de 718mg-dia, e essa mesma média no grupo Olanzapina foi de 574,5mg-dia. A média da dose equivalente a clorpromazina no momento 2 da Clozapina e Olanzapina foram respectivamente 754 mg-dia e 680mg-dia.

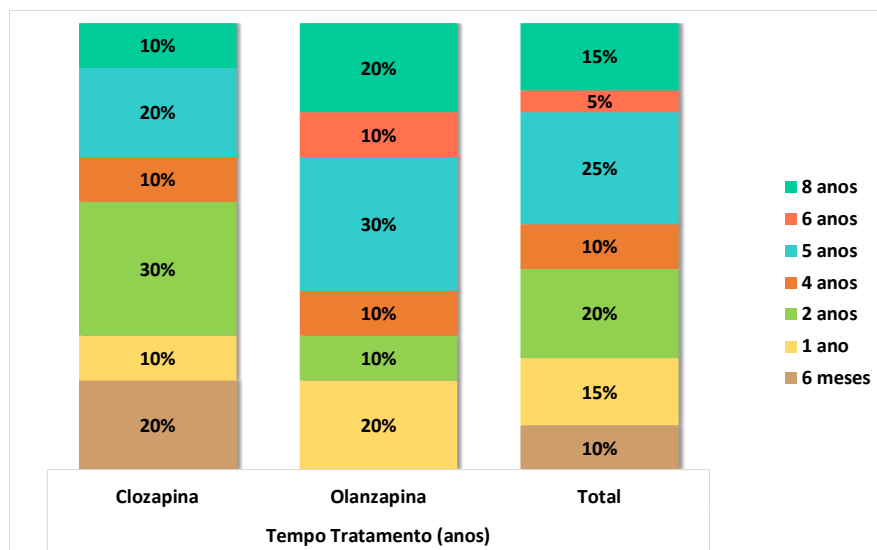


Figura 9: Tempo de tratamento, segundo a medicação

Análise Inferencial:

A análise inferencial teve como objetivo avaliar a eficácia da olanzapina e clozapina tanto em relação às escalas quanto em relação aos atributos dos grafos gerados pelo *Speech Graphs*.

Esta análise foi realizada levando em consideração o momento 1 (antes da introdução medicamentosa) e o momento 2 (após 8 semanas de uso do antipsicótico).

- *Prova de Wilcoxon para Amostras Pareadas: **BPRS, PANSS Positiva, PANSS Negativa, PANSS Geral, PANSS Suplementar, PANSS Total, Hemoglobina, Leucócitos, Neutrófilos e Plaquetas.***

Os resultados identificaram **mudanças estatisticamente significativas** entre os momentos 1 e 2, em relação às escalas **BPRS, PANSS Positiva, PANSS Negativa, PANSS Geral, PANSS Suplementar e PANSS Total**, quando a medicação considerada era a **Clozapina** (tabela 2).

Quanto à **Olanzapina**, os resultados evidenciaram mudanças estatisticamente significativas entre os momentos 1 e 2 nas mesmas variáveis observadas na Clozapina, **exceto** em relação à **PANSS Negativa** (tabela 2).

Não foram identificadas mudanças estatisticamente significativas entre os momentos 1 e 2 em relação às variáveis **Hemoglobina, Leucócitos, Neutrófilos e Plaquetas**, em ambas as medicações (tabela 2).

Observando-se os resultados da tabela 3, percebe-se que os scores médios das escalas BPRS e PANSS foram **menores no momento 2 (depois)** em comparação ao momento 1 (antes) com o uso das duas medicações (clozapina e olanzapina). Isto significa que ambos os remédios foram capazes de reduzir e melhorar significativamente a sintomatologia psicótica inicial dos participantes do estudo.

Como essas diferenças foram maiores na Clozapina em relação às observadas na Olanzapina (*mais negativas*) e foram estatisticamente significativas, pode-se concluir que os efeitos da Clozapina foram melhores para reduzir os sintomas **positivos, negativos e gerais referentes à síndrome psicótica de base**.

Quanto ao controle hematológico, tanto a olanzapina, quanto a clozapina não produziram variações estatisticamente significativas na série vermelha, série branca e plaquetas dos pacientes.

Nenhum dos participantes precisou interromper o uso das medicações devido a efeitos colaterais identificados no exame de sangue ao longo da pesquisa (tabela 3).

A Tabela 2 apresenta os resultados da Prova de Wilcoxon e a Tabela 3 detalha as medidas descritivas dos scores das referidas variáveis (média e desvio padrão), segundo o momento e a medicação. A figura 11 ilustra as diferenças entre os scores médios das variáveis nos momentos 1 e 2.

Tabela 2– Resultados da Prova de Wilcoxon: BPRS, PANSS e Hemograma

Variáveis	p-valor	
	Clozapina	Olanzapina
BPRS	0,005*	0,013*
PANSS Positiva	0,005*	0,005*
PANSS Negativa	0,005*	0,235
PANSS Geral	0,005*	0,005*
PANSS	0,005*	0,005*
PANSS Total	0,005*	0,005*
Hemoglobina	0,139	0,359
Leucócitos	0,359	0,878
Neutrófilos	0,799	0,051
Plqt	0,241	0,139

Tabela 3 – Média e desvio padrão, segundo medicação e momento: BPRS, PANSS e Hemograma

Variáveis	Clozapina		Olanzapina	
	Momento 1	Momento 2	Momento 1	Momento 2
BPRS	26,4 ± 4,9	18,5 ± 3,8	21,4 ± 3,6	18,3 ± 5,5
PANSS Positiva	27,7 ± 3,9	18,8 ± 4,4	24,4 ± 3,7	19,8 ± 5,3
PANSS Negativa	24,6 ± 3,6	20,7 ± 3,6	20,6 ± 5,6	19,2 ± 6,1
PANSS Geral	51,3 ± 3,6	44 ± 3,7	48,6 ± 4,4	42,7 ± 8,1
PANSS Suplementar	11,2 ± 1,4	8,3 ± 1,3	10,2 ± 1,0	8,2 ± 1,4
PANSS Total	115,5 ± 7,7	91,8 ± 9,6	103,8 ± 11,7	90,9 ± 18,7
Hemoglobina	14,5 ± 1,3	13,9 ± 1	13,6 ± 1,2	13,4 ± 2,1
Leucócitos	6.780 ± 1.503,2	7.260 ± 1.359,1	6.752 ± 2.691,4	6.410 ± 2.299
Neutrófilos	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1
Plaquetas	251,5 ± 41,8	283,2 ± 59,3	260,4 ± 66,8	238,8 ± 52,6

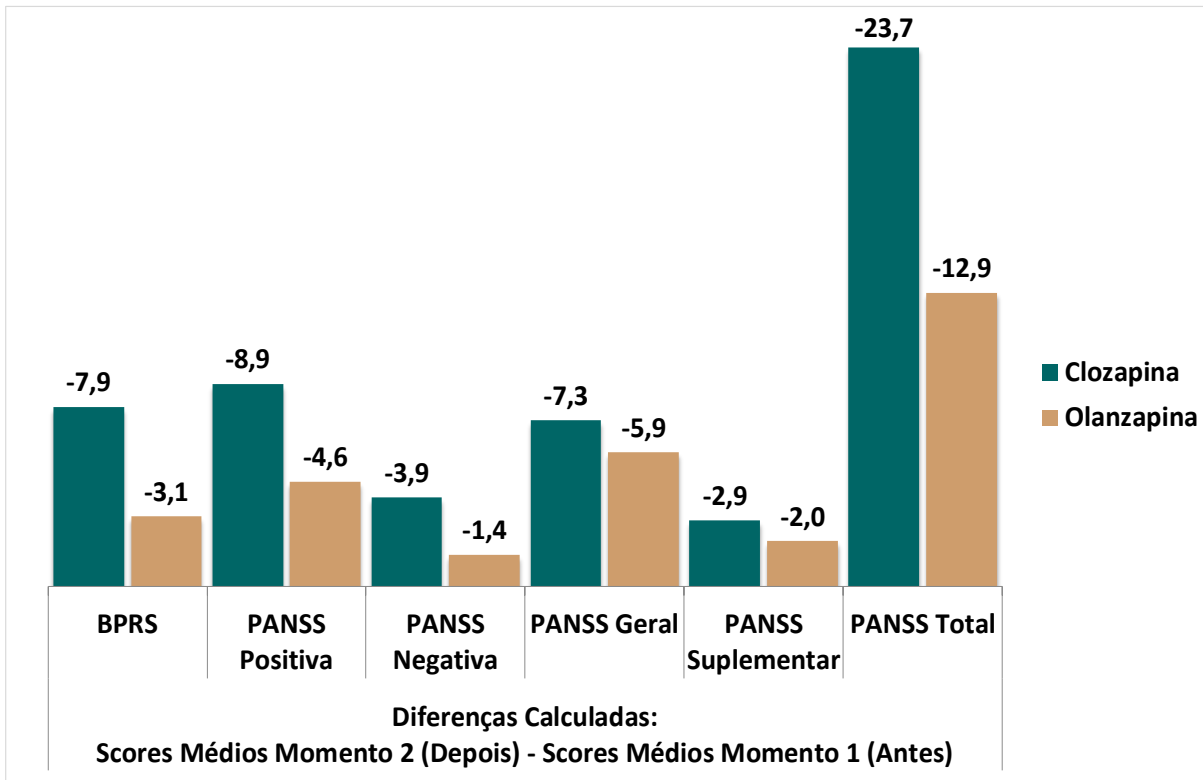


Figura 10: – Diferença entre os scores médios do momento 2 (depois) e do momento 1 (antes), segundo a medicação: BPRS, PANSS.

- Prova de Wilcoxon para Amostras Pareadas: Medidas Gerais, de Conectividade e de Recorrência **Com Controle de Verbosidade**

A Prova de Wilcoxon comparou as mudanças nas variáveis Densidade, Diâmetro, ASP, L1, L2, L3, N, E, LCC, LSC, ATD, PE e RE entre os momentos 1 (antes) e 2 (depois), de acordo com o antipsicótico administrado ao paciente (Clozapina ou Olanzapina). Essas variáveis estão distribuídas da seguinte forma:

Medidas Gerais:

- Nós (Nodes = N): número de elementos em N;
- Arestas (Edges = E): número de elementos em E.
- Densidade (Density = D): número de arestas dividido pelas arestas possíveis de acordo com o número de nós;

- Diâmetro (Diameter = DI): comprimento do maior caminho mais curto entre pares de nós de uma rede;
- Caminho mais curto médio (Average Shortest Path = ASP): comprimento médio do menor caminho entre pares de nós de uma rede.

Medidas de Conectividade:

- Maior Componente Conectado (*Largest Connected Component* = LCC): número total de nós abrangendo o maior subgráfico no qual cada nó é conectado um ao outro através de um caminho no subgráfico.
- Maior Componente Fortemente Conectado (*Largest Strongly Connected Component* = LSC): número de nós abrangendo o maior subgráfico no qual todos os pares de nós são alcançáveis um do outro no subgráfico dirigido;
- Grau total médio (*Average Total Degree* = ATD): a média da soma de todas as arestas para dentro e para fora em cada nó.

Medidas de Recorrência:

- Arestas repetidas (*Repeated Edges* = RE): a soma de todas as arestas ligando o mesmo par de nós;
- Arestas Paralelas (*Parallel Edges* = PE): número total de arestas ligando o mesmo par de nós mais de uma vez;
- Ciclos de 1 nó (*Loops with 1 Node* = L1): traço da matriz de adjacências que representa o gráfico; o mesmo que autociclos;
- Ciclos de 2 nós (*Loops with 2 Nodes* = L2): traço do quadrado da matriz de adjacências;
- Ciclos de 3 nós (*Loops with 3 Nodes* = L3): traço do cubo da matriz de adjacências.

Não foram identificadas mudanças estatisticamente significativas entre os momentos 1 e 2, **quando houve controle de verbosidade**, em relação às variáveis relacionadas às medidas gerais, de conectividade, recorrência e globais, em ambas as medicações.

O controle de verbosidade foi realizado por meio de ferramenta específica do aplicativo *Speech Graphs*, utilizando a abordagem de texto dividido (*split text*), com um tamanho (*bin size*) de 20 palavras e um salto (*step*) de 1. O *split text* funciona como uma janela deslizante através de todo o texto,

abrangendo a quantidade de palavras especificadas no *bin size* e progredindo de acordo com o número especificado em *step*.

A Tabela 4 apresenta os resultados da Prova de Wilcoxon, a Tabela 5 detalha as medidas descritivas dos scores das referidas variáveis (média e desvio padrão), segundo o momento e medicação e a Figura 12 ilustra as diferenças entre os scores médios das variáveis dos momentos 1 e 2. As Figuras 13 a 15 apresentam os Gráficos de Box Plot com as distribuições das variáveis.

Tabela 4 – Resultados da Prova de Wilcoxon: Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – Com Controle de Verbosidade

Variáveis	p-valor	
	Clozapina	Olanzapina
Densidade	0,401	0,284
Diâmetro	0,440	0,170
ASP	0,445	0,374
L1	1,000	1,000
L2	0,317	0,739
L3	0,317	0,414
N	0,863	0,172
E	0,739	0,680
LCC	0,865	0,757
LSC	0,171	0,635
ATD	0,766	0,169
PE	0,180	0,414
RE	0,083	0,655

Tabela 5 – Média e desvio padrão, segundo medicação e momento: Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – Com Controle de Verbosidade

Variáveis	Clozapina		Olanzapina	
	Momento 1	Momento 2	Momento 1	Momento 2
Densidade	0,1 ± 0,01	0,2 ± 0,3	0,1 ± 0,02	0,1 ± 0,02
Diâmetro	11 ± 3,1	9,9 ± 2,8	8,2 ± 1,2	9,0 ± 1,8
ASP	4,4 ± 1,0	4,0 ± 0,9	3,6 ± 0,3	3,8 ± 0,7
L1	0 ± 0	0 ± 0	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,3
L2	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,3	0,3 ± 0,4	0,3 ± 0,5
L3	0,1 ± 0,3	0 ± 0	0,5 ± 1,0	0,3 ± 0,5
N	17,6 ± 1,2	17,7 ± 1,2	16,5 ± 1,1	17 ± 1,4
E	18,5 ± 0,7	18,4 ± 1,3	17,9 ± 1,3	18,1 ± 0,9
LCC	16,5 ± 2,2	16,5 ± 2,7	15,2 ± 2,04	14,7 ± 2,7
LSC	7,0 ± 5,3	8,8 ± 4,7	6,6 ± 3,2	5,8 ± 3,9
ATD	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,3	2,1 ± 0,2
PE	0,3 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,9 ± 1,0	0,6 ± 0,8
RE	0,3 ± 0,5	0 ± 0	0,8 ± 1,2	0,7 ± 0,8

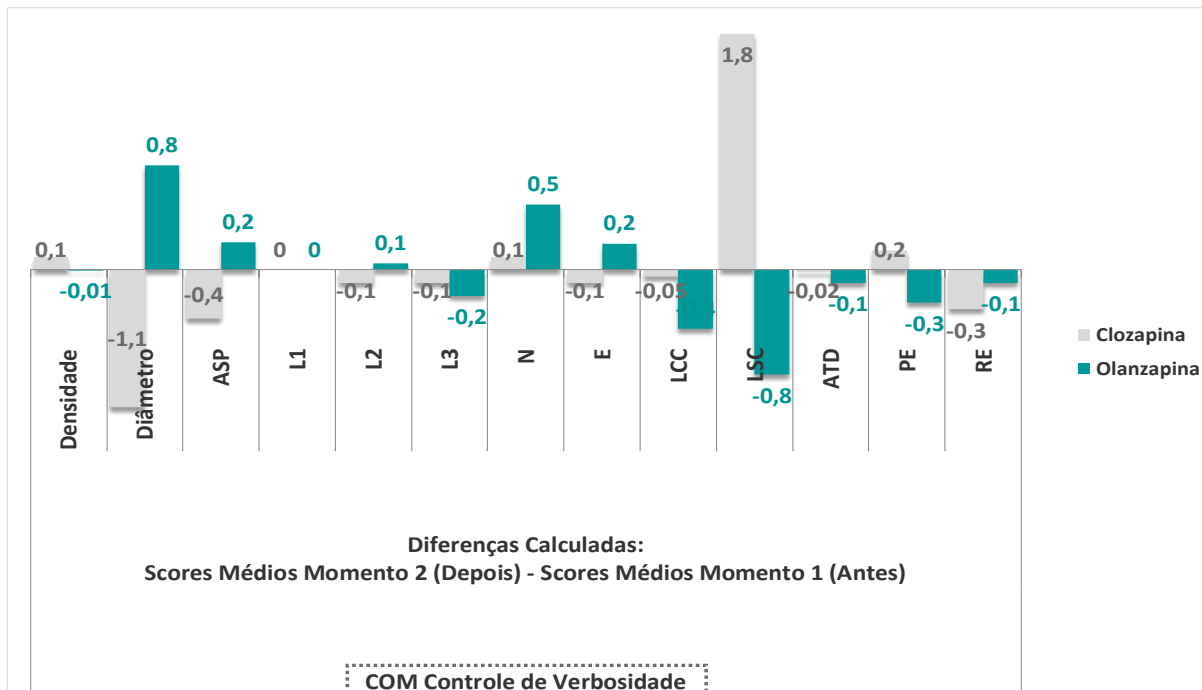


Figura 11: Diferença entre os scores médios do momento 2 (depois) e do momento 1 (antes), segundo a medicação: Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – Com Controle de Verbosidade

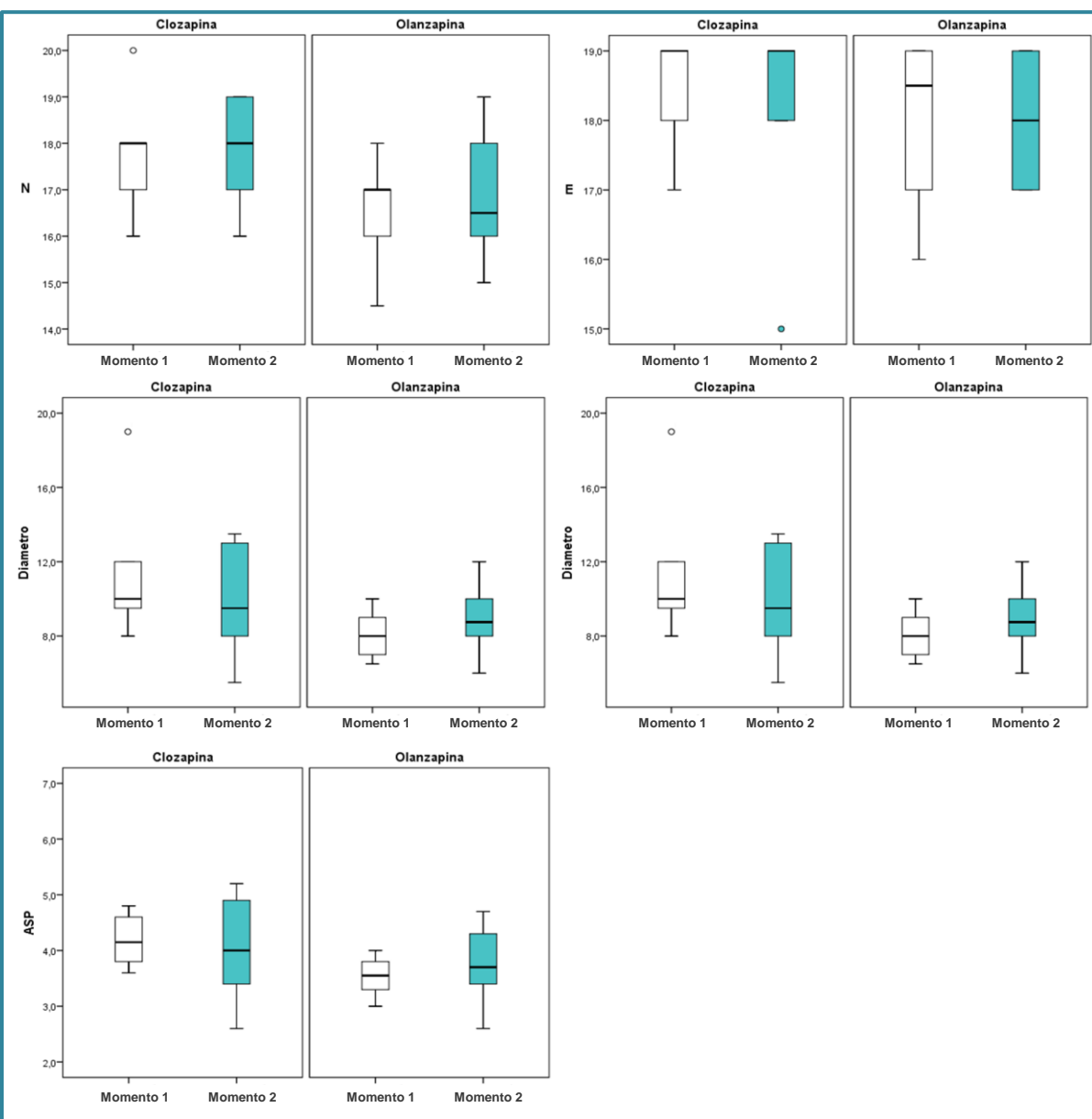


Figura 12: Medidas Gerais com Controle de Verbosidade

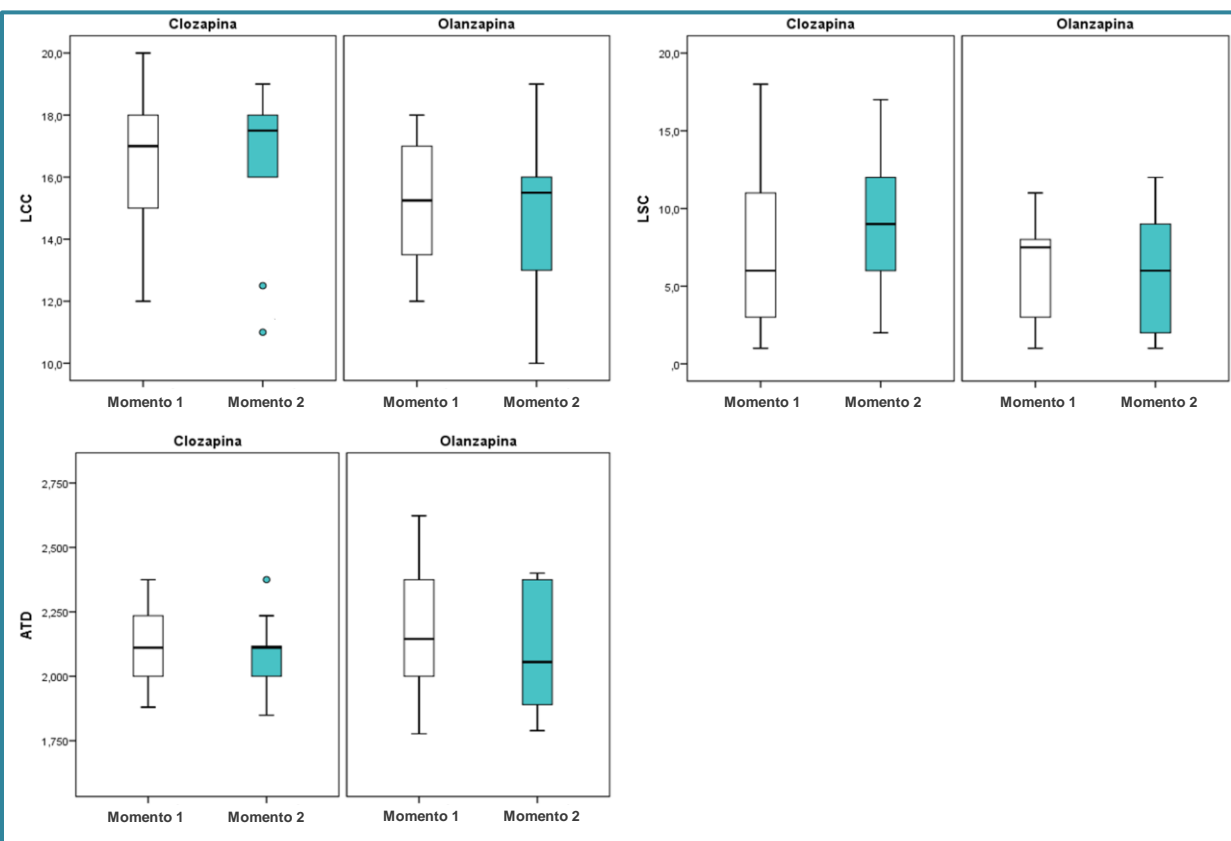


Figura 13: Medidas de Conectividade com Controle de Verbosidade

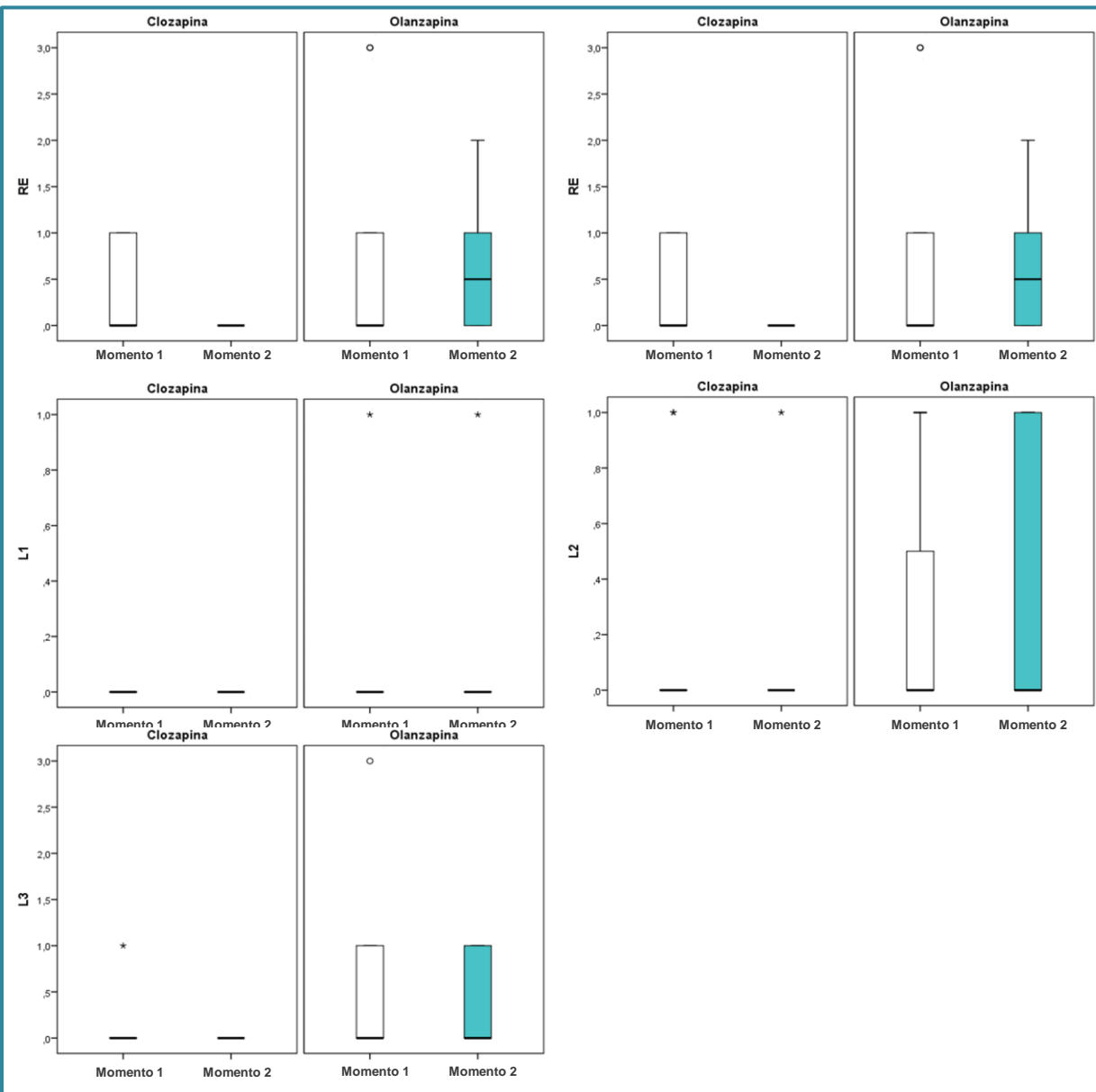


Figura 14: Medidas de Recorrência com Controle de Verbosidade

- Prova de Wilcoxon para Amostras Pareadas: Razão das Medidas Gerais, de Conectividade e de Recorrências **Sem Controle de Verbosidade**.

Os achados sugerem que, na análise do discurso livre por 30 segundos, os pacientes falaram menos no momento 2 em comparação ao momento 1, conforme ilustram as tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Número de nós (palavras) no discurso livre, momentos 1 e 2, medicação olanzapina

Nós	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
N (1)	29	24	50	47	59	49	70	72	44	35
N (2)	67	23	50	35	43	53	39	57	32	36

Tabela 7: Número de nós (palavras) no discurso livre, momentos 1 e 2, medicação clozapina

Nós	01	02	03	04	05	06	07	08	09	
N (1)	71	41	43	61	58	64	35	53	41	65
N (2)	77	40	25	44	30	49	23	47	42	51

Para minimizar estas diferenças, a análise dos dados foi feita dividindo cada atributo do gráfico pela quantidade de palavras, assumindo uma relação linear entre o atributo do gráfico e a verbosidade.

(5)

A Prova de Wilcoxon comparou as mudanças na razão das variáveis N, R_E, R_Densidade, R_Diâmetro, R_ASP, R_LCC, R_LSC, R_ATD, R_RE, R_PE, R_L1, R_L2 e R_L3 entre os momentos 1 (antes) e 2 (depois), de acordo com o antipsicótico administrado ao paciente (Clozapina ou Olanzapina). Essas variáveis estão distribuídas da seguinte forma:

Medidas Gerais:

- Nós (Nodes = N): número de elementos em N;
- Arestas (Edges = E): número de elementos em $(R_E=E/N)$.
- Densidade (Density = D): número de arestas dividido pelas arestas possíveis de acordo com o número de nós $(R_D=D/N)$;

- Diâmetro (Diameter = DI): comprimento do maior caminho mais curto entre pares de nós de uma rede ($R_{DI}=DI/N$);
- Caminho mais curto médio (Average Shortest Path = ASP): comprimento médio do menor caminho entre pares de nós de uma rede ($R_{ASP}=ASP/N$).

Medidas de Conectividade:

- Maior Componente Conectado (Largest Connected Component = LCC): número total de nós abrangendo o maior subgráfico no qual cada nó é conectado um ao outro através de um caminho no subgráfico ($R_{LCC}=LCC/N$).
- Maior Componente Fortemente Conectado (Largest Strongly Connected Component = LSC): número de nós abrangendo o maior subgráfico no qual todos os pares de nós são alcançáveis um do outro no subgráfico dirigido ($R_{LSC}=LSC/N$);
- Grau total médio (Average Total Degree = ATD): a média da soma de todas as arestas para dentro e para fora em cada nó ($R_{ATD}=ATD/N$).

Medidas de Recorrência:

- Arestas repetidas (Repeated Edges = RE): a soma de todas as arestas ligando o mesmo par de nós ($R_{RE}=RE/N$);
- Arestas Paralelas (Parallel Edges = PE): número total de arestas ligando o mesmo par de nós mais de uma vez ($R_{PE}=PE/N$);
- Ciclos de 1 nó (Loops with 1 Node = L1): traço da matriz de adjacências que representa o gráfico; o mesmo que autociclos ($R_{L1}=L1/N$);
- Ciclos de 2 nós (Loops with 2 Nodes = L2): traço do quadrado da matriz de adjacências ($R_{L2}=L2/N$);
- Ciclos de 3 nós (Loops with 3 Nodes = L3): traço do cubo da matriz de adjacências ($R_{L3}=L3/N$).

Quanto à razão das Medidas Gerais, de Conectividade e de Recorrência **sem** controle de verbosidade, a Prova de Wilcoxon identificou **mudanças estatisticamente significativas** entre os

momentos 1 e 2, em relação à razão das variáveis **N**, **R_Diâmetro** e **R_ATD**, quando a medicação considerada foi a **Clozapina**.

No caso da **Olanzapina**, a Prova de Wilcoxon identificou mudanças estatisticamente significativas entre os momentos 1 e 2 na razão da variável **R_L2**.

Não foram identificadas mudanças estatisticamente significativas entre os momentos 1 e 2, em ambas as medicações nas demais variáveis.

Nesse contexto pode-se concluir que, para os pacientes desse estudo, a utilização da **Clozapina** causou os seguintes efeitos:

- a. Medidas Gerais:
 - i. **N** – Diminuição do número de palavras no momento 2 em relação ao momento 1;
 - ii. **R_Diâmetro** – Aumento da razão no momento 2 em relação ao momento 1.
- b. Medidas de Conectividade:
 - i. **R_ATD** – Aumento da razão no momento 2 em relação ao momento 1.

Por outro lado, a **Olanzapina** causou uma redução na razão da variável **R_L2** no momento 2 em relação ao momento 1.

As Tabelas 8 e 9 e as Figuras 16 a 19 detalham e ilustram os resultados da Prova de Wilcoxon

Tabela 8 – Resultados da Prova de Wilcoxon: Razão das Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – **Sem Controle de Verbosidade**

Variáveis	p-valor	
	Clozapina	Olanzapina
N	0,022*	0,285
R_E	0,323	0,151
R_Densidade	0,131	0,408
R_Diâmetro	0,014*	0,257
R_ASP	0,083	1,000
R_LCC	0,317	0,414
R_LSC	0,061	0,932
R_ATD	0,041*	0,646
R_RE	0,386	0,236
R_PE	0,557	0,053
R_L1	0,317	0,157
R_L2	1,000	0,025*

R_L3	1,000	0,414
------	-------	-------

Tabela 9 – Média e desvio padrão, segundo medicação e momento: Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – **Sem Controle de Verbo­sidade**

Variáveis	Clozapina		Olanzapina	
	Momento 1	Momento 2	Momento 1	Momento 2
N	53,2 ± 12,4	42,8 ± 15,5	47,9 ± 16	43,5 ± 13,2
R_E	1,45 ± 0,24	1,38 ± 0,32	1,49 ± 0,26	1,38 ± 0,21
R_Densidade	0,001 ± 0,0005	0,002 ± 0,001	0,0015 ± 0,001	0,0018 ± 0,001
R_Diâmetro	0,19 ± 0,07	0,33 ± 0,13	0,26 ± 0,13	0,23 ± 0,07
R_ASP	0,09 ± 0,03	0,12 ± 0,06	0,11 ± 0,06	0,11 ± 0,03
R_LCC	1 ± 0	0,98 ± 0,06	0,98 ± 0,04	0,93 ± 0,19
R_LSC	0,89 ± 0,11	0,76 ± 0,24	0,7 ± 0,22	0,69 ± 0,35
R_ATD	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,068 ± 0,025	0,069 ± 0,027
R_RE	0,09 ± 0,12	0,12 ± 0,16	0,15 ± 0,11	0,1 ± 0,09
R_PE	0,12 ± 0,14	0,14 ± 0,16	0,18 ± 0,12	0,11 ± 0,1
R_L1	0,01 ± 0,03	0 ± 0	0,02 ± 0,04	0 ± 0
R_L2	0 ± 0	0 ± 0	0,05 ± 0,05	0 ± 0
R_L3	0,01 ± 0,03	0,01 ± 0,03	0,02 ± 0,04	0,04 ± 0,05

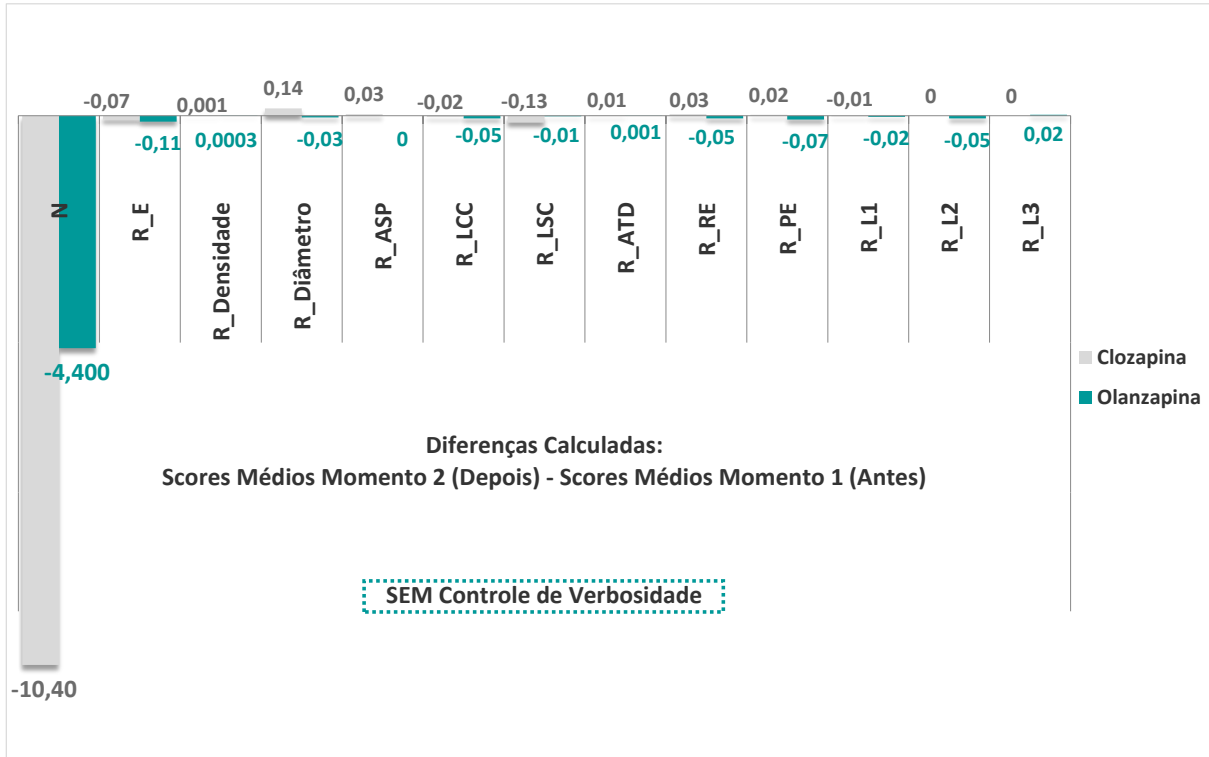


Figura 15: Diferença entre os scores médios do momento 2 (depois) e do momento 1 (antes), segundo a medicação: Razão das Medidas Gerais, Medidas de Conectividade e Medidas de Recorrência – Sem Controle de Verbosidade

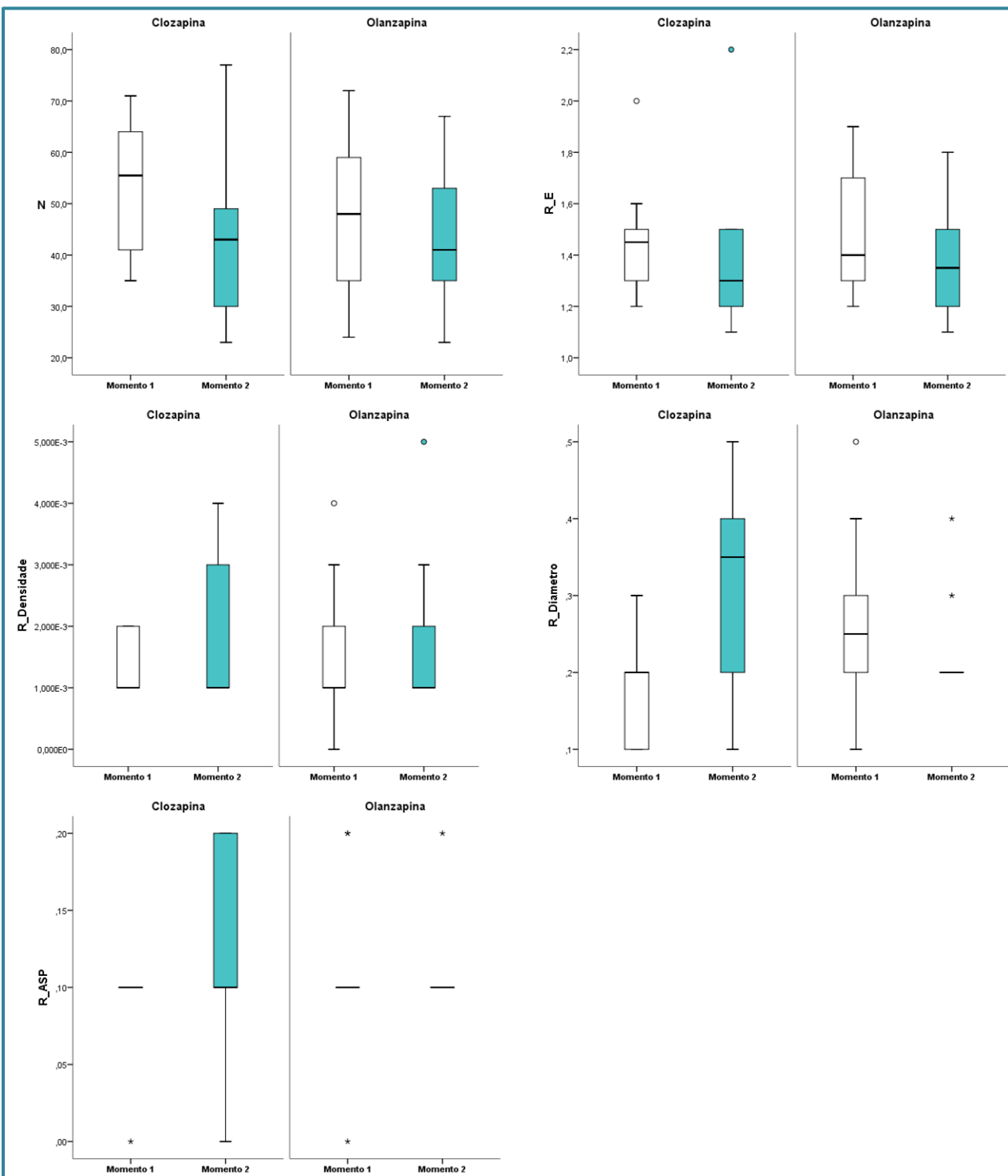


Figura 16: Razão das Medidas Gerais Sem Controle de Verbosidade

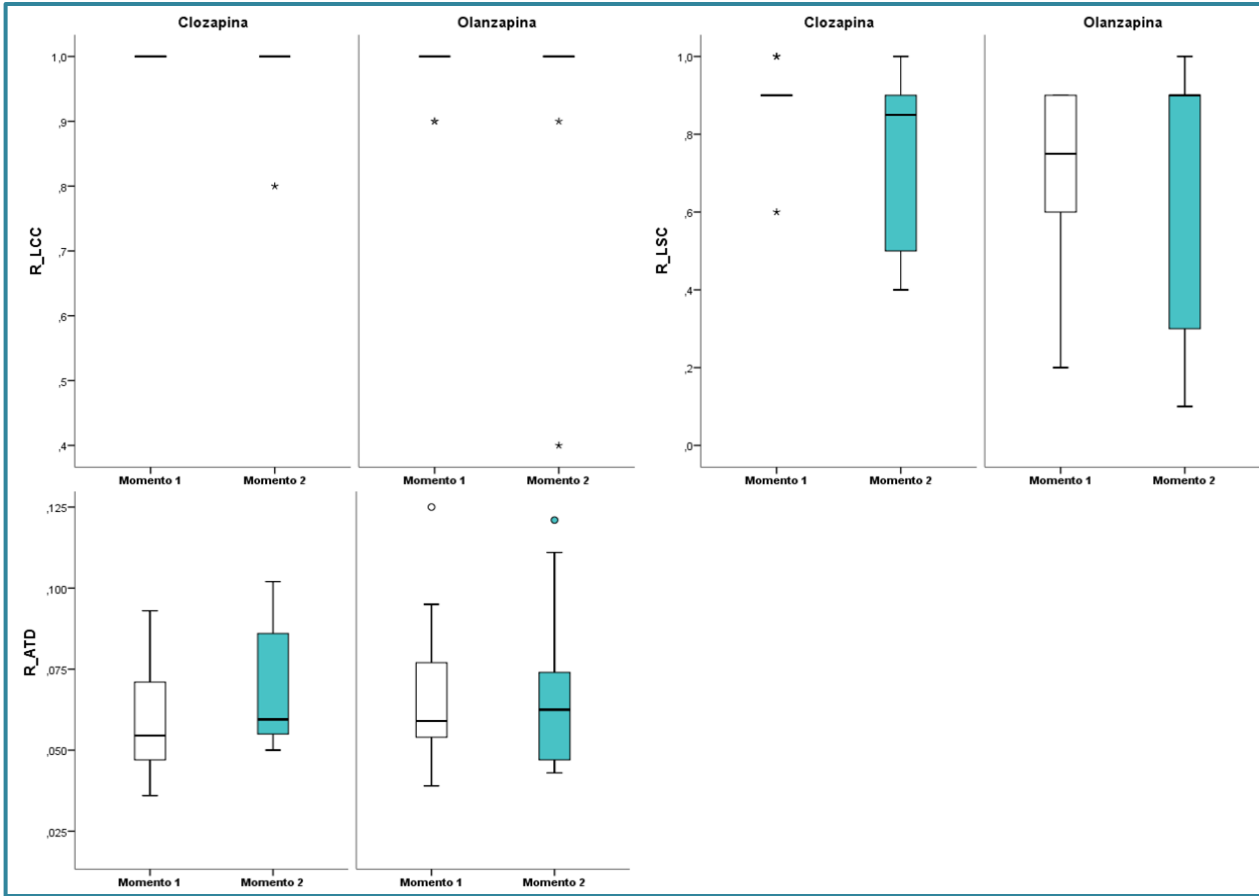


Figura 17: Razão das Medidas de Conectividade Sem Controle de Verbosidade

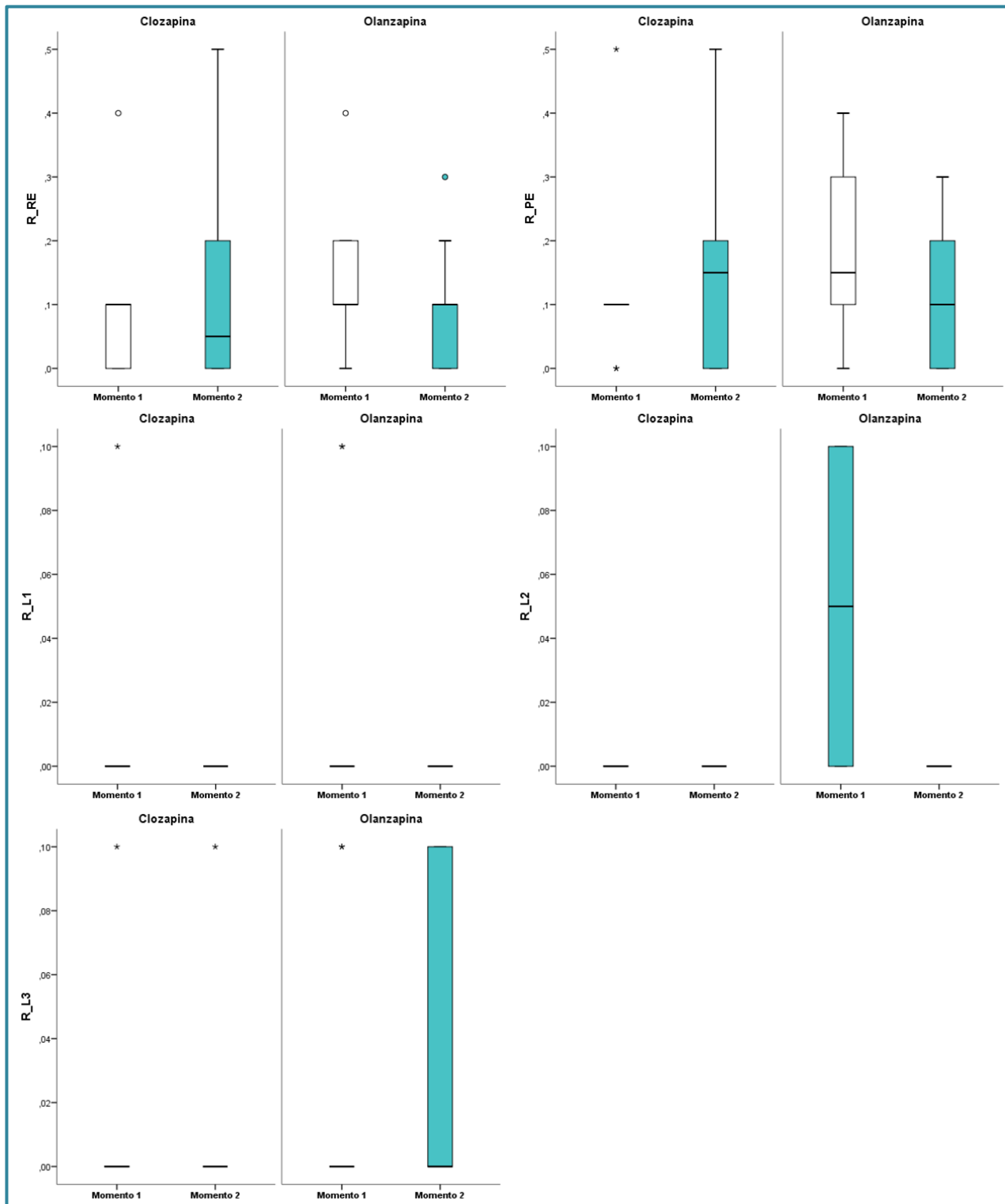


Figura 18: Razão das Medidas de Recorrência Sem Controle de Verbosidade

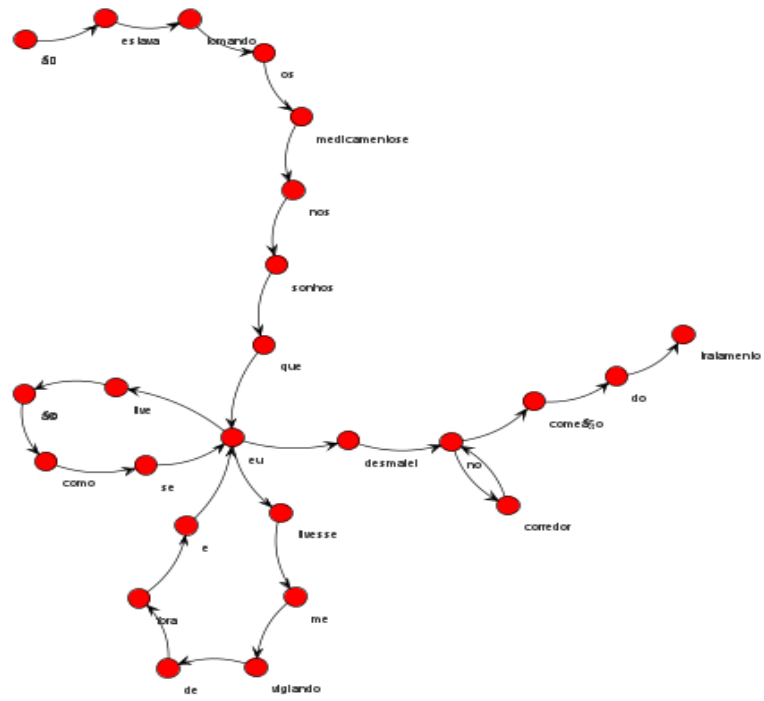


Figura 21: Exemplo de grafo gerado pelo Speech Graphs na segunda avaliação de paciente que recebeu a medicação clozapina.

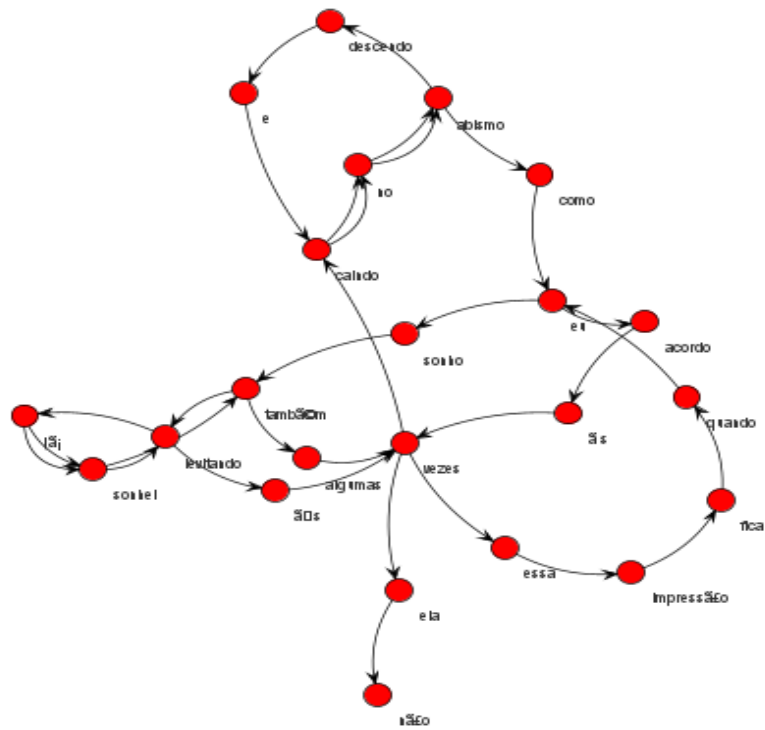


Figura 22: Exemplo de grafo gerado pelo Speech Graphs na primeira avaliação de paciente que recebeu a medicação olanzapina

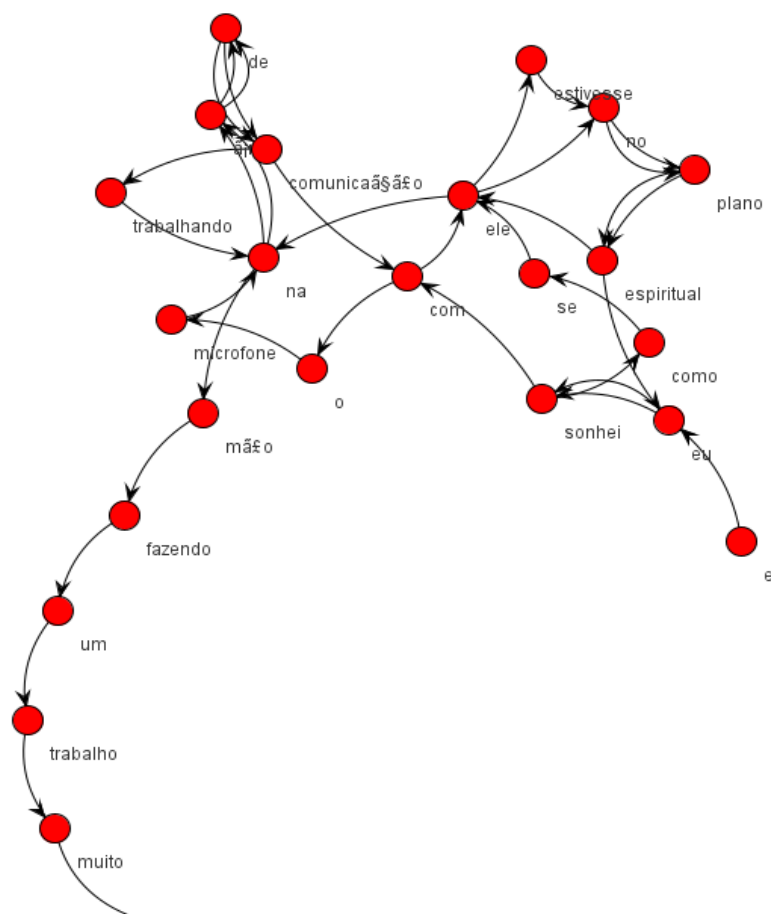


Figura 23: Exemplo de grafo gerado pelo Speech Graphs na segunda avaliação de paciente que recebeu a medicação olanzapina.

Discussão

Episódios psicóticos agudos são condições temporárias em que um paciente experimenta uma perda de contato com a realidade. Durante esses episódios, observam-se alucinações (auditivas, visuais, táteis, mistas), delírios (crenças falsas e irracionais), pensamento desorganizado, discurso pouco coeso e comportamento incomum, muitas vezes agitado e/ou hostil. Esses episódios podem ser desencadeados por vários fatores, incluindo estresse extremo, uso de substâncias psicoativas, condições médicas, traumas psíquicos ou transtornos psiquiátricos subjacentes, como esquizofrenia ou transtorno bipolar (42).

A incidência de episódios psicóticos agudos varia de acordo com o contexto e as populações estudadas. Em termos gerais, a prevalência dos transtornos psicóticos está estimada em cerca de 3% da população mundial ao longo da vida. Isso inclui tanto episódios agudos quanto crônicos. A esquizofrenia, que é uma das principais causas de psicose, afeta aproximadamente 1% da população global. É importante destacar que a intervenção precoce e o tratamento adequado são fundamentais para melhorar os resultados a longo prazo para aqueles que experimentam episódios psicóticos agudos (42,43).

A identificação precoce de preditores de não resposta aos diferentes antipsicóticos é particularmente importante em pacientes com quadros de psicose aguda. Sabe-se que o tempo de psicose não tratada está associado a um pior prognóstico clínico. Portanto, minimizar a duração da psicose não tratada e evitar ensaios medicamentosos prolongados e de resposta ineficaz são aspectos cruciais no manejo desta condição clínica aguda. A caracterização destes preditores podem levar o médico prescritor a considerar opções farmacológicas que normalmente não são consideradas no início do curso das doenças psiquiátricas em geral, como por exemplo a clozapina (43).

A escolha correta do antipsicótico está associada a uma melhor adesão medicamentosa. Um estudo realizado com jovens em primeiro episódio de psicose relatou que a eficácia da medicação promove a adesão se produzir remissão sustentada de sintomas positivos (44).

A recente metanálise publicada em 2023 por um grupo de pesquisadores franceses teve como objetivo revisar o guideline prático clínico para o manejo de uma crise psiquiátrica aguda. Este estudo identificou, com um alto nível de evidência, que todas as diretrizes recomendaram medicamentos antipsicóticos orais como tratamento de primeira linha para um primeiro episódio de psicose e/ ou psicose

aguda. A medicação deve ser introduzida rapidamente após o diagnóstico para reduzir a duração da psicose não tratada (45).

A resposta ao tratamento deve ser avaliada por cerca de duas a três semanas. Escalas como a PANSS podem ser utilizadas para monitorar sintomas positivos e negativos. Se o tratamento inicial não for bem tolerado, recomenda-se mudar para outro antipsicótico de primeira linha. A não resposta a dois ensaios de antipsicóticos em doses ideais por um período de tempo adequado define a resistência ao tratamento. Nesta situação, a clozapina é universalmente recomendada como tratamento de escolha (46).

A literatura afirma que até um terço dos pacientes que apresentarem psicose aguda poderão desenvolver quadro de esquizofrenia refratária ou resistente. Os fatores preditores para essa resistência ainda estão sendo estudados. Estas elevadas taxas de esquizofrenia resistente realçam a necessidade de melhorar o acesso à clozapina e outras formas de tratamentos psicossociais (47).

A amostra desta pesquisa foi composta por 20 pacientes com quadro de psicose aguda internados em hospital psiquiátrico do Sistema Único de Saúde no Distrito Federal. Destes, 10 pacientes receberam a medicação olanzapina e os outros 10 a medicação clozapina, antipsicóticos de segunda geração considerados padrão ouro para o tratamento de psicoses agudas (48).

Dos 20 participantes, a maioria era do sexo feminino (65%), com idade média de 35 anos, solteiros (75%), com renda até 1 salário mínimo/mês (60%), com ensino médio completo/incompleto (55%), evangélicos (45%). Nenhum participante fazia uso abusivo de álcool e drogas e/ou apresentava comorbidades clínicas descompensadas.

A presença de histórico de adoecimento psiquiátrico familiar foi significativa em ambos os grupos (clozapina e olanzapina), com relato de 60% dos participantes com antecedentes positivos.

As principais hipóteses diagnósticas no momento da internação dos participantes foram esquizofrenia (representando 60% dos pacientes que utilizaram a medicação clozapina) e psicose não orgânica de causa não identificada (representando 60% dos pacientes que utilizaram a medicação olanzapina). Em relação ao tempo de tratamento, 60% dos pacientes que utilizaram a Clozapina se tratavam no máximo há dois anos. Quanto aos pacientes que fizeram uso da Olanzapina, 70% deles tinham quatro anos ou mais de tratamento.

Em relação às duas escalas utilizadas no estudo (PANSS E BPRS), os resultados demonstraram mudanças estatisticamente significativas entre os momentos 1 (início do uso da medicação) e 2 (8 semanas após o uso da olanzapina ou clozapina), em relação às variáveis BPRS, PANSS Positiva, PANSS Negativa, PANSS Geral, PANSS Suplementar e PANSS Total, quando a medicação considerada foi a Clozapina.

Quanto à Olanzapina, os resultados evidenciaram mudanças estatisticamente significativas entre os momentos 1 e 2 nas mesmas variáveis observadas na Clozapina, **exceto em relação à PANSS Negativa.**

. Os sintomas negativos são um componente central da esquizofrenia que respondem por uma grande parte da incapacidade de longo prazo e resultados funcionais ruins em pacientes com esse transtorno. O termo sintomas negativos descreve uma diminuição ou ausência de comportamentos e funções normais relacionados à motivação e interesse, ou expressão verbal/emocional (49).

O domínio dos sintomas negativos consiste em cinco construtos principais: afeto embotado, alogia (redução na quantidade de palavras faladas), avolição (atividade reduzida direcionada a objetivos devido à diminuição da motivação), associalidade e anedonia (experiência reduzida de prazer) (49).

Até 60% dos pacientes com esquizofrenia podem ter sintomas negativos clinicamente relevantes e proeminentes, que requerem tratamento. Podem ser subclassificados em sintomas negativos primários, que são intrínsecos à fisiopatologia subjacente da esquizofrenia, ou sintomas negativos secundários que estão relacionados a comorbidades psiquiátricas ou médicas, efeitos adversos do tratamento ou fatores ambientais (50).

Enquanto sintomas negativos secundários podem melhorar como consequência do tratamento para melhorar sintomas em outros domínios (ou seja, sintomas positivos, sintomas depressivos ou sintomas extrapiramidais), sintomas negativos primários geralmente não respondem bem ao tratamento antipsicótico atualmente disponível com antagonistas D2 da dopamina ou agonistas D2 parciais (51).

A literatura apresenta resultados conflitantes a respeito da superioridade clínica da clozapina para o tratamento de sintomas negativos na esquizofrenia, como demonstrado em recente metanálise realizada sobre a droga (52).

Os resultados ainda evidenciaram que os scores médios das escalas BPRS e PANSS foram menores no momento 2 (após 8 semanas do uso do antipsicótico) em comparação ao momento 1 (início da terapêutica medicamentosa). Isto significa que houve importante melhora clínica da sintomatologia aferida em ambos os grupos, demonstrando a importância do tratamento correto e precoce em quadros de psicose aguda.

Observou-se uma superioridade na melhora clínica no grupo que utilizou a Clozapina pois a diferença entre os scores médios do momento 2 em relação ao momento 1 foi mais expressiva que a do grupo olanzapina, demonstrando que houve uma maior redução dos sintomas psicóticos de base (positivos, negativos e gerais) nos pacientes que fizeram uso da Clozapina. Estes resultados foram observados tanto na escala BPRS, quanto na escala PANSS total e suas subescalas, como demonstrado na figura 11.

Apesar das evidências empíricas substanciais da sua eficácia clínica, a clozapina continua subutilizada na prática psiquiátrica. A não utilização da clozapina em quadros de psicose resistente ao tratamento está associada à diminuição do funcionamento interpessoal e ocupacional, à diminuição da qualidade de vida e ao aumento da carga do cuidador e da hospitalização dos pacientes em questão. Embora a subutilização da clozapina seja provavelmente multifatorial, um suposto fator é a percepção do médico. Especificamente, estudos sugeriram que os médicos podem enfatizar excessivamente os aspectos negativos do tratamento com clozapina, particularmente em comparação com as opiniões dos pacientes. Revisões sistemáticas que exploram barreiras mais amplas à subutilização da clozapina identificaram três domínios amplos, nomeadamente barreiras relacionadas com o paciente (por exemplo, monitorização hematológica obrigatória), relacionadas com o médico (por exemplo, experiência de prescrição) e administrativas (por exemplo, aspectos burocráticos do serviço) (53,54).

O atraso no início da farmacoterapia com a clozapina, definido como o momento em que os critérios da esquizofrenia resistente são atendidos até o início da farmacoterapia com a clozapina é de aproximadamente 4 a 6 anos, segundo a literatura acadêmica. Atrasos no tratamento adequado são clinicamente indesejáveis, pois o número crescente de exacerbações ou recaídas psicóticas prejudica o funcionamento diário e ocupacional e influencia negativamente a qualidade de vida dos pacientes (55,56).

A agranulocitose é uma condição hematológica caracterizada pela diminuição dramática ou ausência de granulócitos, um tipo de glóbulo branco essencial para o sistema imunológico do corpo.

Quando um paciente desenvolve agranulocitose, sua capacidade de combater infecções bacterianas e fúngicas é severamente comprometida, tornando-o suscetível a infecções que podem ser rapidamente fatais se não tratadas adequadamente (57).

O mecanismo exato pelo qual a clozapina causa agranulocitose não é completamente compreendido, mas acredita-se que possa envolver reações imunológicas ou a toxicidade direta da droga sobre as células da medula óssea. Estima-se que aproximadamente 0,8% dos pacientes em uso de clozapina desenvolvem agranulocitose, especialmente nos primeiros seis meses de tratamento (52).

Devido a esse risco, recomenda-se um monitoramento rigoroso dos níveis de glóbulos brancos nos pacientes que iniciam o tratamento com clozapina. No Brasil, por exemplo, é necessário realizar hemogramas semanais nas primeiras 18 semanas de tratamento, seguidas de hemogramas bimensais até o final do primeiro ano, e depois mensalmente. Este controle hematológico possibilita a averiguação precoce do efeito colateral e reduz significativamente o risco de mortalidade por este evento. Se detectada precocemente, a interrupção do uso de clozapina e o tratamento apropriado podem reverter a agranulocitose (35, 58).

Uma metanálise de 2021 realizada por pesquisadores alemães avaliou a eficácia e a segurança da clozapina no tratamento das desordens psicóticas. De acordo com este estudo, a clozapina se mostrou superior ao placebo e aos demais antipsicóticos de segunda geração para o tratamento de sintomas positivos (52).

Os sintomas positivos, além das alucinações e delírios, incluem a desordem conceitual do pensamento, principal questão avaliada nesta pesquisa. Na psicose ocorre uma desorganização no processo de raciocinar, perceptível na forma como o paciente se comunica. O discurso é marcado por narrativas circunstanciais, tangenciais, uma frouxa associação de ideias, falta de lógica e bloqueio do pensamento. A mensuração da gravidade destes sintomas ainda é baseada na avaliação subjetiva do examinador (4).

Ainda de acordo com a metanálise realizada por Wagner e colaboradores, a clozapina demonstrou superioridade no tratamento dos sintomas gerais e taxas de recaída na esquizofrenia (resistentes e não resistentes ao tratamento) em comparação com antipsicóticos de primeira geração e antipsicóticos de segunda geração agrupados na esquizofrenia resistente ao tratamento. Apesar de um perfil metabólico e hematológico potencialmente desfavorável em comparação com outros antipsicóticos, as taxas de

hospitalização, mortalidade e descontinuação por todas as causas mostram surpreendentemente um padrão de superioridade desta medicação (52).

Neste estudo, o controle hematológico foi realizado nos 20 participantes por meio de coleta de hemograma no início do tratamento medicamentoso (momento 1) e 8 semanas após o uso das respectivas medicações (momento 2).

Em relação aos resultados, tanto a olanzapina, quanto a clozapina não produziram variações estatisticamente significativas na série vermelha, série branca e plaquetas dos pacientes. Nenhum dos participantes precisou interromper o uso das medicações devido a efeitos colaterais identificados nos exames de sangue ao longo da pesquisa. A clozapina demonstrou-se segura do ponto de vista hematológico nesta pesquisa.

A partir deste cenário, as avaliações por meio dos atributos de grafos gerados pela transcrição das narrativas dos pacientes avaliados foram realizadas.

Não foram identificadas mudanças estatisticamente significativas entre os momentos 1 e 2, **quando houve controle de verbosidade**, em relação à razão das variáveis relacionadas às Medidas Gerais, de Conectividade e Recorrência, em ambas as medicações.

Quanto à razão das Medidas Gerais, de Conectividade e de Recorrência **sem controle de verbosidade**, a Prova de Wilcoxon identificou **mudanças estatisticamente significativas** entre os momentos 1 e 2, em relação à razão das variáveis **N**, **R_Diâmetro** e **R_ATD**, quando a medicação considerada foi a **Clozapina**.

Detalhadamente, a clozapina causou os seguintes efeitos:

Medidas Gerais: **N** – Diminuição do número de palavras no momento 2 em relação ao momento 1; **R_Diâmetro** – Aumento da razão no momento 2 em relação ao momento 1.

Medidas de Conectividade: **R_ATD** – Aumento da razão no momento 2 em relação ao momento 1.

Os resultados evidenciaram que os pacientes falaram mais (**N** maior) no primeiro momento em relação ao segundo encontro. Levando-se em consideração que na primeira avaliação os pacientes encontravam-se mais agitados, impulsivos e sintomáticos (psicóticos), supõe-se que o discurso tenha sido mais fluido e com menos filtros, resultando em um maior número de palavras. (1)

O atributo diâmetro (**Di**) corresponde ao comprimento do maior caminho mais curto entre pares de nós de uma rede. Quanto maior o diâmetro, pressupõe-se que mais organizado e coeso é o discurso. O aumento da razão deste atributo (**R_Diâmetro**) com o uso da clozapina indica uma superioridade de resposta no que tange a organização da desordem do pensamento dos pacientes avaliados. Em indivíduos com discurso coerente, o diâmetro tende a ser maior pois pressupõe-se a existência de uma estrutura subjacente interligando diversas partes do discurso.

Já o atributo grau total médio (**ATD**) é definido como a média da soma de todas as arestas para dentro e para fora em cada nó, trata-se de uma medida importante de conectividade do discurso. O aumento da razão **R_ATD** no momento 2 em relação ao momento 1 com o uso da clozapina é mais uma evidência da possível superioridade terapêutica desta medicação.

No caso da **Olanzapina**, a Prova de Wilcoxon identificou mudanças estatisticamente significativas entre os momentos 1 e 2 na razão da variável **R_L2**, observou-se uma redução na razão da variável **R_L2** no momento 2 em relação ao momento 1. Tal achado indica uma redução de um atributo de recorrência, isto significa que o uso de olanzapina por 8 semanas reduziu o ciclo de dois nós (**L2**), o que sugere uma piora da desordem do pensamento neste aspecto por uma possível redução da diversidade das palavras utilizadas no discurso.

Por fim, conclui-se que o tratamento de síndromes psicóticas agudas com 8 semanas de clozapina foi superior à olanzapina nos seguintes aspectos: redução dos escores da escala PANSS negativa, diferença mais expressiva entre os scores médios do momento 2 em relação ao momento 1 nas duas escalas (BPRS e PANSS), aumento da razão do atributo **R_Diâmetro** e **R_ATD**.

A olanzapina exibiu alguns resultados desfavoráveis em relação à clozapina na organização da desordem de pensamentos em pacientes com psicose aguda, não foi estatisticamente significativa na melhora da escala PANSS negativa, apresentou redução da razão do ciclo de 2 nós (**R_L2**), medida importante de recorrência aferida pelo *Speech Graphs*.

A avaliação de tecnologias em saúde (ATS) é uma área de destaque na medicina moderna que desponta com inúmeras possibilidades de avanços concretos mediados pela Engenharia Biomédica por meio da fusão entre ciências e tecnologias. A união da Psiquiatria e ATS neste trabalho representa uma importante tendência dos estudos futuros. Inserir a medicina, especialmente a psiquiatria, e o cuidado

ao paciente às tecnologias emergentes poderá garantir avanços significativos em um futuro breve, com melhorias importantes na qualidade de vida e tratamento dos pacientes psiquiátricos.

Conclusão

O trabalho teve como principal objetivo avaliar a conectividade do discurso na psicose aguda, comparando dois antipsicóticos de segunda geração: olanzapina e clozapina. Não foram identificados dados na literatura atual a respeito desse tema. Entender como os diferentes antipsicóticos atuam no desfecho clínico dos pacientes tratados é de extrema relevância para o planejamento terapêutico dos mesmos.

Na prática clínica, a clozapina costuma apresentar uma evidente superioridade terapêutica, principalmente em casos mais graves e refratários (22). Nesse contexto, o estudo propôs a observação longitudinal da conectividade do discurso em dois grupos de pacientes, um grupo que recebeu olanzapina e outro grupo que recebeu clozapina, por um período de 8 semanas.

Por meio do aplicativo *Speech Graphs* foram gerados atributos de discurso gerais, de recorrência e de conectividade. Estes atributos foram comparados nos dois grupos de pacientes em dois momentos diferentes, antes ou no início da terapia medicamentosa e após 8 semanas com o uso do antipsicótico.

Os resultados evidenciaram que a clozapina foi superior na organização do discurso dos pacientes quando houve controle da verbosidade em dois cenários: aumento do atributo diâmetro (uma medida geral na organização do discurso) e aumento da média da soma de todas as arestas para dentro e para fora em cada nó (ATD, uma importante medida de conectividade na organização do discurso).

A olanzapina reduziu a razão do ciclo de 2 nós (**R_L2**), medida importante de recorrência aferida pelo *Speech Graphs*. De maneira geral, a clozapina demonstrou superioridade clínica nas escalas de avaliação de psicose utilizadas no estudo. Portanto, conclui-se que, nessa pesquisa, os resultados terapêuticos tanto em organização de discurso, quanto em redução de sintomas positivos e negativos da psicose foram mais expressivos no grupo de pacientes que utilizou a clozapina.

Esses dados preliminares poderão inspirar novos estudos com a utilização da ferramenta computacional já bem estabelecida *Speech Graphs* na investigação da eficácia terapêutica dos medicamentos utilizados para o tratamento de transtornos mentais. Em relação à clozapina, fica

Lista de Referências

1. Kaplan, H.I. and B.J. Sadock, *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, ed. L.W.W. Wolters Kluwer. 2017.
2. American Psychiatric Association (APA). . Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5.. 5 Porto Alegre: Artmed, 2014,
3. Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, et al. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. Dec 7 2004;101(49):17288-17293.
4. Mota, N.B., Copelli, M. & Ribeiro, S. Thought disorder measured as random speech structure classifies negative symptoms and schizophrenia diagnosis 6 months in advance. *npj Schizophr* **3**, 18 (2017).
5. Mota, N. B., Furtado, R., Maia, P. P., Copelli, M. & Ribeiro, S. Graph analysis of dream reports is especially informative about psychosis. *Sci. Rep.* **4**, 3691, doi:10.1038/srep03691 (2014).
6. Mota, N. B. et al. Speech graphs provide a quantitative measure of thought disorder in psychosis. *PLoS ONE* **7**, e34928, doi: 10.101371/journal.pone0034928 (2012).
7. Cabana, A., et al., Detecting order-disorder transitions in discourse: implications for schizophrenia. *Schizophr Res*, 2011. 131(1-3): p. 157-64.
8. Bollobas, B., *Modern Graph Theory*, ed. Springer-Verlag. 1998, Berlin.
9. Costa, M.E., F. Bonomo, and M. Sigman, Scale-invariant transition probabilities in free word association trajectories. *Front Integr Neurosci*, 2009. 3: p. 19.
10. Sigman, M. and G.A. Cecchi, Global organization of the Wordnet lexicon. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(3): p. 1742-7.
11. Mizraji, E. and J.C. Valle-Lisboa, Schizophrenic speech as a disordered trajectory in a collapsed cognitive "Small-World". *Med Hypotheses*, 2007. 68(2): p. 347-52.
12. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
13. Freitas R, Elkis H. A escala das Síndromes Positiva e Negativa - PANSS. In: Gorenstein C, editor. Instrumentos de avaliação em saúde mental. 1. São Paulo: Artmed - Grupo A; 2016.
14. Clissold, M.; Crowe, S.F. Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 2019, 41, 26–42.
15. Faay, M.D.M.; Czobor, P.; Sommer, I.E.C. Efficacy of typical and atypical antipsychotic medication on hostility in patients with psychosis-spectrum disorders: A review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2018, 43, 2340–2349.
16. Tollens F, Gass N, Becker R, Schwarz AJ, Risterucci C, Künnecke B, Lehardt P, Reinwald J, Sack M, Weber-Fahr W, Meyer-Lindenberg A, Sartorius A. The affinity of antipsychotic drugs to dopamine and serotonin 5-HT₂ receptors

- determines their effects on prefrontal-striatal functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018 Sep;28(9):1035-1046.
17. Kane, J.; Honigfeld, G.; Singer, J.; Meltzer, H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry* **1988**, *45*, 789–796.
 18. Khokhar, J.Y.; Henricks, A.M.; Kirk, E.; Green, A.I. Unique effects of clozapine: A pharmacological perspective. *Adv. Pharmacol.* **2018**, *82*, 137–162.
 19. Kim, D.D.; Barr, A.M.; Lu, C.; Stewart, S.E.; White, R.F.; Honer, W.G.; Procyshyn, R.M. Clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms and their management: A systematic review and analysis of 107 reported cases. *Psychother. Psychosomat.* **2020**, *89*, 151–160.
 20. Stepnicki, P.; Kondej, M.; Kaczor, A.A. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules* **2018**, *23*, 2087.
 21. Wenthur, C.J.; Lindsley, C.W. Classics in chemical neuroscience: Clozapine. *ACS Chem. Neurosci.* **2013**, *4*, 1018–1025
 22. Gammon D, Cheng C, Volkovinskaia A, Baker GB, Dursun SM. Clozapine: Why Is It So Uniquely Effective in the Treatment of a Range of Neuropsychiatric Disorders? *Biomolecules.* 2021; 11(7):1030
 23. Laursen, T.M.;Wahlbeck, K.; Hällgren, J.;Westman, J.; Ösby, U.; Alinaghizadeh, H.; Gissler, M.; Nordentoft, M. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS ONE* 2013, *8*, e67133.
 24. Hippus, H. A historical perspective of clozapine. *J. Clin. Psychiatry* **1999**, *60* (Suppl. 12), 22–23
 25. Laursen, T.M.;Wahlbeck, K.; Hällgren, J.;Westman, J.; Ösby, U.; Alinaghizadeh, H.; Gissler, M.; Nordentoft, M. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS ONE* 2013, *8*, e67133.
 26. Siskind, D.; Siskind, V.; Kisely, S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia data from a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Psychiatry* 2017, *62*, 772–777.
 27. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinic practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry.* 2014;14(102):2-5.
 28. Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Aug;27(4):369-73. doi: 10.1097/jcp.0b013e3180d0a6d4. PMID: 17632221.
 29. Yang PD, Ji Z: The efficacy and related factors of clozapine on first-episode schizophrenia. *Chin J Nerv Ment Dis* 1997; *23*: 155–158.
 30. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, Ji Z, Koch G, Hamer RM: Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003; *28*:995–1003

31. Jones R, MacCabe JH, Price MJ, Liu X, Upthegrove R. Effect of age on the relative efficacy of clozapine in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2020 Aug;142(2):109-120. doi: 10.1111/acps.13156. Epub 2020 Jun 13. PMID: 31977065.
32. Yoshimura, B.; Yada, Y.; So, R.; Takaki, M.; Yamada, N. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Res*. 2017, 250, 65–70.
33. Drugs.com. Clozapine Information from Drugs.com; c 1996–2018. Available online: <https://www.drugs.com/clozapine.html> (accessed on 15 may 2024).
34. AGÊNCIA BRASÍLIA. Hospital São Vicente de Paulo faz 45 anos com elevado padrão. Disponível em: <https://www.agenciabrasilia.df.gov.br/2021/05/18/hospital-sao-vicente-de-paulo-faz-45-anos-com-elevado-padrao>. Acesso em: 14 de maio de 2024.
35. Ministério da Saúde. Portaria SAS nº 364, de 29 de abril de 2021. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da esquizofrenia. [online]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portaria-sas-no-364-esquizofrenia.pdf>. Acesso em: [10/05/2024].
36. Shafer, A. (2005). Meta-analysis of the Brief Psychiatric Rating Scale factor structure. *Psychological Assessment*, 17(3), 324–335. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.17.3.324>
37. Manschreck, T.C., et al., Frequency of normative word associations in the speech of individuals at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 2012. 140(1-3): p. 99-103.
38. Liechti S, Capodilupo G, Opler DJ, Opler M, Yang LH. A Developmental History of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Innov Clin Neurosci*. 2017 Dec 1;14(11-12):12-17. PMID: 29410932; PMCID: PMC5788246.
39. Griffiths K, Millgate E, Egerton A, MacCabe JH. Demographic and clinical variables associated with response to clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2021 Feb;51(3):376-386. doi: 10.1017/S0033291721000246. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33602358.
40. Siegel, Sidney. *Estatística Não-Paramétrica Para Ciências do Comportamento*. São Paulo, McGraw-Hill Ltda., 1975.
41. Zar, Jerrold H. *Biostatistical Analysis – Fourth Edition*. Prentice Hall, 1999.
42. Calabrese J, Al Khalili Y. Psychosis. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546579/>
43. Siskind D, Orr S, Sinha S, Yu O, Brijball B, Warren N, MacCabe JH, Smart SE, Kisely S. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2022 Mar;220(3):115-120. doi: 10.1192/bjp.2021.61. PMID: 35049446.
44. DelBello MP. Editorial: Assessing the Predictive Characteristics of Second-Generation Antipsychotic Early Nonresponse in Youth With First-Episode Psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Aug;61(8):968-971. doi: 10.1016/j.jaac.2022.04.005. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35470031.
45. Serra R, Etemadi Y, van Regteren Altena M, Barbui C, Tarsitani L. A systematic review of Clinical Practice Guidelines for the development of the WHO's Package of Interventions for Rehabilitation: focus on

- schizophrenia. *Front Public Health*. 2023 Aug 15;11:1215617. doi: 10.3389/fpubh.2023.1215617. PMID: 37655280; PMCID: PMC10465692.
46. Castle DJ, Galletly CA, Dark F, Humberstone V, Morgan VA, Killackey E, et al. The 2016 royal Australian and New Zealand college of psychiatrists guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Med J Aust* 2017;206:501–5. <https://doi.org/10.5694/mja16.01159>
 47. Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, et al. Meta-guidelines” for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectr* 2013;18:150–62. <https://doi.org/10.1017/S109285291300014>
 48. Siskind D, Orr S, Sinha S, et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2022;220(3):115-120. doi:10.1192/bjp.2021.61
 49. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*. 2018;664–677. doi:10.1016/S2215-0366(18)30050-629602739
 50. Correll C. The prevalence of negative symptoms in schizophrenia and their impact on patient functioning and course of illness. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(2):e04.
 51. Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 519–534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S22564>
 52. Wagner E, Sifakis S, Fernando P, Falkai P, Honer WG, Röh A, Siskind D, Leucht S, Hasan A. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry*. 2021 Sep 22;11(1):487. doi: 10.1038/s41398-021-01613-2. PMID: 34552059; PMCID: PMC8458455
 53. Cetin, M. Clozapine: Fear of Prescribers of Clozapine for Treatment of Schizophrenia. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bull. Clin. Psychopharmacol.* 24, 295–301 (2014).
 54. Verdoux, H., Quiles, C., Bachmann, C. J. & Siskind, D. Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: A systematic review. *Schizophr. Res.* 201, 10–19 (2018).
 55. R. Doyle, C. Behan, D. O’Keeffe, et al. Clozapine use in a cohort of first-episode psychosis. *Clin. Psychopharmacol.*, 37 (5) (2017).
 56. R.S. Kahn, I.E. Sommer, R.M. Murray, A. Meyer-Lindenberg, D.R.C.T.D. Weinberger, et al. Schizophrenia *Nat. Rev. Dis. Prim.*, 1 (2015)
 57. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW, Wang S, Ng CH, Ungvari GS, Wang G, Xiang YT. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med*. 2020 Mar;50(4):583-594. doi: 10.1017/S0033291719000369. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30857568.
 58. Blackman G, Lisshammar JEL, Zafar R, Pollak TA, Pritchard M, Cullen AE, Rogers J, Carter B, Griffiths K, Nour M, David AS, McGuire P, Stewart R, MacCabe J. Clozapine Response in Schizophrenia and Hematological Changes. *J Clin Psychopharmacol*. 2021 Jan/Feb 01;41(1):19-24. doi: 10.1097/JCP.0000000000001329. PMID: 33347018; PMCID: PMC7752217.

Anexos

Anexo A TCLE



Laboratório de Neurociência e Comportamento

Departamento de Ciências Fisiológicas

Instituto de Ciências Biológicas

Universidade de Brasília

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente do projeto de pesquisa, COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA CLOZAPINA E DA OLANZAPINA NA DESORDEM DA FORMA DE PENSAMENTO DE PACIENTES EM SURTO PSICÓTICO AGUDO: AVALIAÇÃO DE RELATOS VERBAIS POR ANÁLISE DE GRAFOS, sob a responsabilidade da pesquisadora Fernanda Seixas de Campos. O projeto consiste na avaliação por meio de entrevista e aplicação de escalas psicométricas de pacientes em surto psicótico de início recente. Os pacientes serão entrevistados em dois momentos, no ato da internação, antes da introdução da terapêutica medicamentosa e 8 semanas após o início do tratamento com as medicações clozapina ou olanzapina. Os discursos serão gravados e transcritos para, em um segundo momento, serem analisados pelo software Speech Graphs. O objetivo desta pesquisa é avaliar e quantificar, de maneira segura e utilizando uma ferramenta já bem embasada, a evolução da organização do pensamento e do discurso dos participantes submetidos ao tratamento com remédios que normalmente utilizamos durante a internação, a olanzapina ou a clozapina. As informações poderão ajudar a entender como cada medicação atua e comparar seus efeitos para poder escolher melhor os tratamentos disponíveis e tentar reduzir o período de internação dos pacientes que necessitem realizar tratamento intra-hospitalar.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de duas entrevistas orais, com um tempo estimado de 60 minutos para cada entrevista. A primeira avaliação ocorrerá na Ala de internação Hospital São Vicente de Paulo, em um ambiente reservado e seguro, logo após o início do tratamento com olanzapina ou clozapina. A avaliação se dará por meio de uma entrevista clínica que será gravada para que a fala do participante seja avaliada por meio de um software de análise de discurso. Em seguida, o participante será submetido a avaliação pelas escalas psiquiátricas PANSS e

BPRS que consistem em perguntas simples, não havendo resposta certa ou errada. A segunda entrevista ocorrerá no ambulatório do Hospital São Vicente de Paulo com data e horário marcados pela própria pesquisadora. O protocolo da segunda entrevista será o mesmo da primeira avaliação, ocorrerá no ambulatório do hospital, em sala reservada e segura para o participante. As duas entrevistas serão conduzidas pela pesquisadora que é psiquiatra experiente, portanto poderá fornecer auxílio médico e psíquico aos participantes.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são cansaço, inquietude e fadiga. O (a) senhor (a) poderá interromper a pesquisa no momento que quiser, sem prejuízo nenhum para o seu tratamento e acompanhamento posterior. **Caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário.**

Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para encontrar aspectos específicos na fala que podem auxiliar no tratamento de surtos psicóticos agudos e permitir um melhor escolha das medicações utilizadas, com a expectativa que o remédio possa atuar melhor e mais rapidamente em casa caso.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que o(a) senhor(a) responsável participante tiverem relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB) podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para Fábio Viegas Caixeta (Professor Orientador): (61) 98203-0398, disponível inclusive para ligação a cobrar. Contato também por e-mail: fvcaixeta@unb.br

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Rubrica Participante

Nome e assinatura do Participante de Pesquisa

Além disso, como a Secretaria de Estado de Saúde é coparticipante desta pesquisa, este projeto também foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 2017 1145 ramal 6878 ou e-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com. Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

Nome e assinatura do Participante de Pesquisa

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____.

Rubrica Pesquisador

Rubrica Participante

Nome e assinatura do Participante de Pesquisa

ANEXO B PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/UNB



Continuação do Parecer: 5.518.849

Outros	Proponentedocx.doc	10:40:43	Campos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	06/04/2022 07:33:34	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Coparticipante.pdf	06/04/2022 07:26:24	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_final.pdf	30/03/2022 12:22:45	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	30/03/2022 12:21:48	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Proponente_final.pdf	30/03/2022 12:21:21	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Termo_responsabilidade_compromisso.pdf	30/03/2022 12:19:47	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_CEP.pdf	30/03/2022 12:03:56	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Curriculo2.pdf	21/03/2022 11:40:54	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Curriculo.pdf	21/03/2022 11:40:37	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Ficha_economica.docx	21/03/2022 11:26:08	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Questionario_clinico.docx	21/03/2022 11:21:38	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	PANSS.docx	21/03/2022 11:20:55	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	BPRS.docx	21/03/2022 11:19:58	Fernanda Seixas de Campos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 09 de Julho de 2022

Assinado por:
Cristiane Tomaz Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

Página 08 de 08

ANEXO C CAAE FEPECS



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.518.840

Outros	Proponentedocx.doc	10:40:43	Campos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	06/04/2022 07:33:34	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Coparticipante.pdf	06/04/2022 07:26:24	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_final.pdf	30/03/2022 12:22:45	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	30/03/2022 12:21:48	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Proponente_final.pdf	30/03/2022 12:21:21	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Termo_responsabilidade_compromisso. pdf	30/03/2022 12:19:47	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_CEP.pdf	30/03/2022 12:03:56	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Curriculo2.pdf	21/03/2022 11:40:54	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Curriculo.pdf	21/03/2022 11:40:37	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Ficha_economica.docx	21/03/2022 11:26:08	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	Questionario_clinico.docx	21/03/2022 11:21:38	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	PANSS.docx	21/03/2022 11:20:55	Fernanda Seixas de Campos	Aceito
Outros	BPRS.docx	21/03/2022 11:19:58	Fernanda Seixas de Campos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 09 de Julho de 2022

Assinado por:
Cristiane Tomaz Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

ANEXO D FICHA SÓCIO ECONÔMICA

No. do prontuário:

Iniciais:Sexo: () Masculino () Feminino

Data de Nascimento:

Estado Civil:

Nível sócio-econômico: ·

Fonte de renda: () Até 01 Salário mínimo, () 1-2 Salários mínimos, () 2-3 Salários mínimo, () Acima de 04 Salários mínimos

Grau de escolaridade:() Analfabeto, () Ensino Fundamental incompleto, () Ensino Fundamental completo, () Superior

Local de Procedência:Moradia () própria, () alugada, () não fixa

Saneamento básico:

Refeições/dia:

Religião:

Lazer:

Antecedentes pessoais e História da Doença atual:

Apresenta algum problema de saúde?

() Hipertensão () Diabetes () Doenças tireoidianas () Cardiopatias

() Nefropatias () Doenças neurológicas () Artrite () outros _____

() Não apresenta doenças

Etilismo:

Tabagismo:

:

Tem antecedentes familiares de doença mental? () Não () Sim

Diagnóstico à admissão:

ANEXO E FICHA CLÍNICA

Nome:

Idade:

Sexo:

Profissão:

Telefone:

Local de atendimento:

Endereço:

HISTÓRIA

Queixa:

HDA/AF:

Exame Psíquico:

Crítica Preservada?

APP(Internações/atendimentos):

Uso de medicação (tipo/tempo de uso/regularidade/dose e posologia):

Sono (estado atual/medicações)

ANEXO F ESCALAS PSICOMÉTRICAS (PANSS E BPRS)

PANSS

Escala Positiva

P1 - Delírios	1	2	3	4	5	6	7
P2 - Desorganização conceitual	1	2	3	4	5	6	7
P3 - Comportamento alucinatório	1	2	3	4	5	6	7
P4 - Excitação	1	2	3	4	5	6	7
P5 - Grandeza	1	2	3	4	5	6	7
P6 - Desconfiança	1	2	3	4	5	6	7
P7 - Hostilidade	1	2	3	4	5	6	7

Escore da Escala Positiva:

Escala Negativa

N1- Afetividade embotada	1	2	3	4	5	6	7
N2 - Retraimento emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3- Contato pobre	1	2	3	4	5	6	7
N4- Retraimento social passivo/apático	1	2	3	4	5	6	7
N5- Dificuldade pensamento abstrato	1	2	3	4	5	6	7
N6- Falta de espontaneidade e fluência	1	2	3	4	5	6	7
N7- Pensamento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7

Escore da Escala Positiva:

Escala de Psicopatologia Geral

G1 – Preocupação somática	1	2	3	4	5	6	7
G2 – Ansiedade	1	2	3	4	5	6	7
G3 – Culpa	1	2	3	4	5	6	7
G4 – Tensão	1	2	3	4	5	6	7
G5 – Maneirismo/postura	1	2	3	4	5	6	7
G6 – Depressão	1	2	3	4	5	6	7
G7 – Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7
G8 – Falta de cooperação	1	2	3	4	5	6	7
G9 – Conteúdo incomum do pensamento	1	2	3	4	5	6	7
G10 – Desorientação	1	2	3	4	5	6	7
G11 – Déficit de atenção	1	2	3	4	5	6	7
G12 – Juízo e crítica	1	2	3	4	5	6	7
G13 – Distúrbio de volição	1	2	3	4	5	6	7
G14 – Mau controle de impulso	1	2	3	4	5	6	7
G15 – Preocupação	1	2	3	4	5	6	7
G16 – Esquiva social ativa	1	2	3	4	5	6	7

Escola de psicopatologia Geral

PANSS TOTAL: _____

Item	Definições
<p>01 - Preocupações somáticas <i>Este item compreende a hipocondria. Os graus 1 e 2 da escala referem-se à hipocondria não delirante e os graus 3 e 4 à hipocondria delirante.</i></p>	<p>0. Atenção normal com a saúde física. 1. Grau mínimo ou duvidoso de preocupação excessiva com a saúde física. 2. O paciente expressa idéias de ter uma doença orgânica (p.ex., câncer ou doença cardíaca), mas sem interpretações delirantes. 3. As queixas são bizarras (p.ex., de estar apodrecendo por dentro), mas pode-se conseguir que o paciente, por breves períodos, admita que este não é o seu caso. 4. Está convencido, p.ex., de que seus órgãos estão podres ou desaparecendo, ou de que vermes estão devorando seu cérebro. Nem por breves períodos se pode fazê-lo admitir que este não é o seu caso.</p>
<p>02 - Ansiedade psíquica <i>Este item compreende tensão, irritabilidade, preocupação, insegurança, medo e apreensão, que se aproximam ao pavor subjugante. Frequentemente pode ser difícil distinguir entre a vivência de ansiedade do paciente (os fenômenos de ansiedade “psíquica” ou “central”) e as manifestações fisiológicas de ansiedade (periférica) que podem ser observadas, como tremor das mãos e sudorese. Muito importante, neste item, é o relato do paciente de preocupação, insegurança, incerteza, vivências de pavor, ou seja, de ansiedade psíquica (“central”)</i></p>	<p>0. O paciente não se encontra nem mais nem menos inseguro ou irritável do que o habitual. 1. É duvidoso se o paciente está mais inseguro ou irritável do que o habitual. 2. O paciente expressa mais claramente estar em um estado de ansiedade, apreensão ou irritabilidade, que pode achar difícil de controlar. Isso ocorre sem influir no dia-a-dia do paciente, porque a preocupação ainda diz respeito a questões pouco importantes. 3. A ansiedade ou insegurança é, às vezes, mais difícil de controlar porque a preocupação diz respeito a perdas ou danos importantes, que podem ocorrer no futuro. P.ex., a ansiedade pode ser vivenciada como pânico, ou seja, como pavor subjugante. Ocasionalmente esta ansiedade já interferiu no dia-a-dia do paciente. 4. A sensação de pavor está tão frequentemente presente que interfere acentuadamente no dia-a-dia do paciente.</p>
<p>03 - Retraimento emocional <i>Este item compreende a vivência introspectiva de contato emocional com o paciente durante a entrevista. Ele se contrapõe ao item 16 (afeto embotado ou inapropriado), que compreende o grau de contato emocional com outras pessoas, avaliado retrospectivamente durante os três dias precedentes.</i></p>	<p>0. Contato emocional normal. 1. Alguma (ou duvidosa) distância emocional 2. Reações emocionais reduzidas, como por exemplo, contato visual duvidoso. 3. Reações emocionais mais limitadas, como por exemplo, contato visual ocasionalmente inadequado. 4. Quando o contato emocional está fortemente reduzido ou quase ausente, como por exemplo, quando evita o contato visual.</p>
<p>04 - Desorganização conceitual (incoerência) <i>Este item compreende os distúrbios do processo de pensamento, desde certa imprecisão na expressão verbal até produções verbais completamente desorganizadas.</i></p>	<p>0. Ausência de desorganização conceitual 1. O pensamento é caracterizado por uma certa imprecisão, mas a fala não é gramaticalmente inusal. 2. Distúrbio moderado do pensamento. As palavras podem estar ligadas através de uma forma gramaticalmente inusal e particular (“pars pro toto”) e a informação que comunica parece “vazia”. 3. Acentuada desorganização conceitual. Ocasionalmente torna-se difícil entender o paciente, podendo surgir neologismos ou bloqueio 4. Desorganização conceitual extremamente grave. Apenas fragmentos da fala são compreensíveis.</p>

<p>05 - Auto-depreciação e sentimentos de culpa <i>Este item compreende a diminuição da auto-estima, com sentimentos de culpa.</i></p>	<p>0. Ausência de auto-depreciação e sentimentos de culpa.</p> <p>1. É duvidoso se sentimentos de culpa estão presentes, pois o paciente está apenas preocupado com o fato de que ele, durante a doença atual, seja um peso para a família ou colegas, devido à sua reduzida capacidade de trabalho.</p> <p>2. Auto-depreciação ou sentimentos de culpa estão mais claramente presentes, pois o paciente está preocupado com incidentes do passado, anteriores ao episódio atual. Por exemplo, o paciente acusa-se de pequenas omissões ou falhas, de não ter cumprido com o seu dever ou de haver prejudicado outras pessoas.</p> <p>3. O paciente experimenta sentimentos de culpa mais graves. Ele pode afirmar que sente que o seu sofrimento atual é algum tipo de punição. Assinale 3 desde que o paciente possa perceber intelectualmente que sua opinião é infundada.</p> <p>4. Os sentimentos de culpa são firmemente mantidos e resistem a qualquer argumentação, de modo que se converteram em idéias paranóides.</p>
<p style="text-align: center;">Item</p>	<p style="text-align: center;"><u>Definições</u></p>
<p>06 – Ansiedade <i>Este item compreende os concomitantes fisiológicos da ansiedade, que se manifestaram durante a entrevista. Todos os estados subjetivos de ansiedade devem ser assinalados no item 2, e não aqui.</i></p>	<p>0. Quando o paciente não está nem mais nem menos propenso que o habitual a experimentar concomitantes somáticos de estados de ansiedade.</p> <p>1. Quando o paciente ocasionalmente apresenta leves manifestações, como sintomas abdominais, sudorese ou tremores. Entretanto, a descrição desses sintomas é vaga e questionável.</p> <p>2. Quando o paciente ocasionalmente apresenta sintomas abdominais, sudorese, tremores, etc. Os sinais e sintomas são claramente descritos, porém não são acentuados e nem incapacitantes.</p> <p>3. Os concomitantes emocionais dos estados subjetivos de ansiedade são acentuados e, às vezes, muito preocupantes.</p> <p>4. Os concomitantes fisiológicos dos estados subjetivos de ansiedade são numerosos, persistentes e freqüentemente incapacitantes.</p>
<p>07 - Distúrbios motores específicos <i>Este item compreende os graus variáveis de comportamento motor bizarro, que vai desde certa excentricidade na postura até a agitação catatônica severa.</i></p>	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Leve ou de presença duvidosa durante a entrevista.</p> <p>2. Moderada. Presente durante a maior parte da entrevista.</p> <p>3. Severa. Anormalidades motoras contínuas. Podem ser interrompidas.</p> <p>4. Extremamente severa. Anormalidades motoras persistentes e incontroláveis. Entrevista difícil.</p>
<p>08 - Auto-estima exagerada <i>Este item compreende graus variáveis de exagero da auto-estima, variando desde uma acentuada auto-confiança ou presunção, até os delírios de grandeza grotescos.</i></p>	<p>0. Auto-estima normal.</p> <p>1. Auto-estima aumentada levemente ou de maneira duvidosa, como por exemplo: ocasionalmente superestima suas próprias capacidades habituais.</p> <p>2. Auto-estima moderadamente aumentada. Por exemplo, superestima mais constantemente suas próprias capacidades habituais ou insinua possuir capacidades incomuns.</p> <p>3. Idéias acentuadamente irrealis, como por exemplo, de que tem habilidades, poderes ou conhecimentos (científicos, religiosos, etc.) extraordinários, mas pode, por breves períodos ser corrigido.</p> <p>4. Idéias de grandeza que não podem ser corrigidas.</p>
<p>09 – Humor Deprimido <i>Este item compreende tanto a comunicação verbal como a não verbal de tristeza, depressão, desânimo, desamparo e desesperança.</i></p>	<p>0. <u>Humor neutro.</u></p> <p>1. O paciente indica vagamente que está mais desanimado e deprimido que o habitual.</p> <p>2. Quando o paciente está mais claramente preocupado com vivências desagradáveis, embora ainda não esteja se sentindo desamparado ou desesperançado.</p> <p>3. O paciente exibe sinais não verbais claros de depressão e/ou às vezes sente-se dominado pelo desamparo ou desesperança.</p> <p>4. As observações do paciente sobre desânimo e desamparo, ou as suas manifestações não verbais, dominam a entrevista, não sendo possível afastá-lo desta temática.</p>

<p>10 – Hostilidade <i>Este item compreende o relato verbal do paciente de sentimentos ou ações hostis em relação a outras pessoas fora da entrevista. Trata-se de um julgamento retrospectivo dos três dias precedentes. Diferenciar do item 14 (Falta de cooperação), que corresponde ao contato formal durante a entrevista.</i></p>	<p>0. Ausência de sinais de impaciência, irritabilidade, crítica ou hostilidade. 1. Esteve um pouco impaciente ou irritável, mas o controle foi mantido. 2. Esteve moderadamente impaciente ou irritável, mas tolerou as provocações. 3. Esteve verbalmente hostil, faz ameaças e quase chegou a ser fisicamente destrutivo, mas ainda pôde ser acalmado. 4. Extremamente hostil, com violência física manifesta. Fisicamente destrutivo.</p>
<p>11 – Desconfiança <i>Este item compreende a desconfiança, a suspeita ou as interpretações distorcidas, variando desde uma acentuada falta de confiança nos outros até os delírios de perseguição floridos.</i></p>	<p>0. Ausente. 1. Vagas idéias de referência. Tende a suspeitar que as outras pessoas estão falando ou rindo de si. Sente que “alguma coisa está ocorrendo”. Responde ao reassuramento; portanto, fica duvidoso se existem idéias de referência ou delírios. 2. Idéias de referência com delírios vagos, não sistematizados, de perseguição. “Alguém pode ter más intenções”. Isto é insinuado pela televisão ou pelos jornais. Ainda se trata de uma vivência do tipo “como se”. 3. Delírios com alguma sistematização. Reassuramento difícil. 4. Delírios paranóides sistematizados, floridos, de perseguição. Correção impossível.</p>

Item	Definições
<p>12 – Alucinações <i>Este item compreende as percepções sensoriais sem os estímulos externos correspondentes. As vivências alucinatórias devem ter ocorrido nos três últimos dias e, com exceção das alucinações hipnagógicas, não devem ter ocorrido durante os estados de turvação da consciência (delirium).</i></p>	<p>0. Ausente. 1. Em grau leve ou de presença duvidosa. Vivências alucinatórias hipnagógicas ou vivências alucinatórias elementares isoladas (ouvir sons, ver luzes). 2. Alucinações ocasionais, mas plenamente desenvolvidas (ouvir vozes, ver formas), que não afetam o comportamento. 3. Alucinações ocasionais que influenciam o comportamento. 4. Mais ou menos constantemente absorto em vivências alucinatórias.</p>
<p>13 - Retardo psicomotor <i>Este item compreende a redução do nível de atividade psicomotora, que inclui a velocidade de associações e a capacidade para verbalizar os pensamentos. Os sintomas do retardo motor dizem respeito à postura, aos gestos e à expressão facial.</i></p>	<p>0. Atividade verbal normal, atividade motora normal, com expressão facial adequada. 1. Velocidade de conversação duvidosa ou levemente reduzida e expressão facial duvidosa ou levemente diminuída. 2. Velocidade de conversação claramente reduzida, com pausas; gestos reduzidos e movimentação lenta. 3. A entrevista é claramente prolongada devido às longas latências e respostas curtas; todos os movimentos estão muito lentos. 4. A entrevista não pode ser completada; o retardo se aproxima de (e inclui) estupor.</p>
<p>14 - Falta de cooperação <i>Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. Difere do item 10 (hostilidade) por que este compreende a falta de cooperação com outras pessoas durante os 3 dias precedentes.</i></p>	<p>0. Atitude cooperativa natural. 1. Excessivamente formal e reservado na situação de entrevista. Responde um pouco resumidamente. 2. Resistência moderada. Responde evasivamente ou opõe-se a determinadas perguntas. Atitude acentuadamente hostil para com o entrevistador. 3. Resistência pronunciada. Responde inapropriadamente ou recusa-se a responder. Atitude abertamente hostil. Entrevista completa não é possível. 4. Entrevista impossível. O paciente recusa-se a permanecer na situação de entrevista.</p>

<p>15. Conteúdo Incomum do Pensamento <i>Este item diz respeito ao conteúdo da verbalização e não à organização da linguagem, que é assinalada no item 4 (desorganização conceitual). O item refere-se às qualidades incomuns até os vários níveis de idéias delirantes. Observe que os "delírios de grandeza" são assinalados no item 8 (auto-estima exagerada), que os "delírios de culpa" são assinalados no item 5 (sentimentos de culpa) e que os "delírios de perseguição" são assinalados no item 11 (desconfiança). Os delírios que apresentam interesse especial aqui são os delírios de controle, influência ou despersonalização, ciúme mórbido, delírios sexuais, delírios religiosos ou expansivos. Assinale apenas o grau de raridade do conteúdo expresso do pensamento, a importância que apresenta para o paciente ou a influência que exerce sobre o seu comportamento.</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Grau leve ou presença duvidosa (p.ex. idéias supervalorizadas). 2. Grau moderado (p.ex., idéias com alguma qualidade delirante, mas ainda se constituindo em uma vivência do tipo "como se"). 3. Os delírios delimitam a maior parte do conteúdo do pensamento e ocasionalmente influenciam o comportamento. 4. Delírios subjugantes delimitam o conteúdo do pensamento e o comportamento.
<p>16 - Afeto embotado ou inapropriado <i>Este item compreende a diminuição da capacidade ou da motivação para sentir ou expressar as emoções normais, como a tristeza, alegria e raiva. As emoções, manifestadas verbalmente e não verbalmente, são perceptivelmente inapropriadas à situação ou ao conteúdo do pensamento. Este item compreende, assim, o retraimento emocional relativo às outras pessoas, durante os três dias precedentes. Discriminar do item 3 (retraimento emocional), que diz respeito à vivência introspectiva do contato emocional durante a entrevista.</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 0. Reações e envolvimento emocionais inapropriados. 1. Reações emocionais escassas ou questionavelmente inapropriadas. Por exemplo, menor desejo ou capacidade de estar em companhia de pessoas que conhece há mais ou menos tempo. 2. Afeto perceptivelmente embotado. Não apresenta necessidade ou capacidade de estabelecer contato mais íntimo com pessoas não pertencentes ao seu círculo familiar (companheiros de trabalho, outros pacientes, equipe terapêutica). 3. Emocionalmente indiferente e apático, mesmo em relação aos amigos íntimos e à família. 4. Emocionalmente ausente, ou então os afetos manifestados são grosseiramente inapropriados, sem qualquer motivação para o contato humano.

Item	Definições
<p>17 - Agitação psicomotora <i>Este item compreende o aumento no nível da atividade psicomotora.</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 0. Atividade motora normal. Expressão facial adequada e atividade verbal normal. 1. Atividade motora duvidosa ou levemente aumentada; por exemplo, expressão facial vívida ou certa loquacidade. 2. Atividade motora moderadamente aumentada; por exemplo, gestos vívidos ou grande loquacidade ou fala em voz alta e rapidamente. 3. Atividade motora claramente excessiva, movimentando-se durante a maior parte do tempo. Levanta-se uma ou várias vezes durante a entrevista. Fuga de idéias. Dificuldade para compreendê-lo. 4. Constante e incansavelmente ativo. Fala desintegrada. Comunicação significativa impossível.