



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

ESQUIZOFRENIA - PATOLOGIA E TERAPÊUTICA

Daniela Alexandra dos Santos Albano

Monografia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de

Mestre João Rocha

2012



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

ESQUIZOFRENIA - PATOLOGIA E TERAPÊUTICA

Daniela Alexandra dos Santos Albano

Monografia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de

Mestre João Rocha

2012

ESQUIZOFRENIA – PATOLOGIA E TERAPÊUTICA

Declaração da autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright © 2012 Daniela Alexandra dos Santos Albano. Todos os direitos reservados.

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Aos meus pais.
Sem eles, nada seria possível.

"Combati o bom combate, terminei minha carreira, guardei a fé."

2 Timóteo 4:7

Agradecimentos

Se o facto de concluir a tese simbolizasse o culminar de 5 anos de curso, teria de agradecer a tantas pessoas, que valeria por uma nova monografia. Assim cinjo-me aos poucos, mas bons que se evidenciaram nos últimos tempos.

Agradeço desde já ao meu orientador, o Professor João Rocha, pelo apoio e disponibilidade prestados, na conclusão deste (extenso) trabalho. Ao Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos pela ajuda e orientação na pesquisa bibliográfica. Ao Hospital Egas Moniz e aos seus farmacêuticos, pelos conhecimentos transmitidos e prontidão na ajuda, mesmo após o estágio; e à Farmácia Fonseca, e respetivo pessoal, pelo auxílio nos quatro meses de estágio, pelos conhecimentos e pela amizade.

Agradeço aos meus amigos também, por tudo. Estes cinco anos de trabalho e farras equivaleram a um curso (quase) tirado e a uma nova extensão na família. Devo a minha sanidade mental sobretudo a eles. E agora mesmo longe, agradeço todo o apoio e ajuda desde que deixámos a nossa Cidade Universitária (Faro).

À minha família, não caberiam todos os agradecimentos do mundo aqui, por isso fica um OBRIGADA, com todo o significado e reconhecimento pelo amor, respeito e amizade que lhes tenho. Este trabalho e tudo o que faço deve-se, essencialmente, a eles: aos meus pais, aos meus irmãos e cunhada, aos meus sobrinhos, aos meus tios e aos meus primos. E ao meu namorado, nova adição também à casa; obrigada por me aturarem (não é fácil) e me tornarem uma pessoa melhor.

Resumo

A Esquizofrenia é uma patologia psiquiátrica com uma prevalência mundial aproximada de 1% e que provavelmente engloba várias patologias. Não parece distinguir raça, sexo ou idade, mas manifesta-se geralmente na idade adulta, podendo apresentar três fases sintomatológicas: a fase prodrómica, a fase psicótica e a fase residual. O curso da patologia é variável, assim como a extensão dos sintomas. De patologia com um prognóstico de demência inevitável no século XIX, passou a condição psiquiátrica extensamente estudada, em que a hipótese de remissão completa, apesar de diminuta, encontra-se documentada.

O diagnóstico da Esquizofrenia, como sucede com a grande maioria dos transtornos mentais e demais psicopatologias, não pode ser efetuado através da análise de parâmetros fisiológicos ou bioquímicos e resulta apenas da observação clínica cuidadosa das manifestações do transtorno ao longo do tempo.

A fisiopatologia da Esquizofrenia conheceu avanços científicos e tecnológicos e com eles surgiram evidências de anomalias estruturais e funcionais no cérebro de indivíduos esquizofrénicos. A interação genética e ambiental constitui a hipótese etiológica mais estudada, apresentando-se, até agora, como a teoria mais sólida e reproduzível. Os fármacos antipsicóticos vieram direcionar os ensaios fisiopatológicos para os sistemas de neurotransmissão cerebrais, mostrando resultados promissores. Estes não constituem o único tratamento da Esquizofrenia, mas são o seu foco principal, devido à eficácia nos sintomas psicóticos. Outros tratamentos devem ser aconselhados, uma vez que a farmacoterapia antipsicótica não cobre todo o espectro sintomatológico da Esquizofrenia. Clínicos e familiares devem trabalhar em conjunto para aumentar a qualidade de vida dos doentes, desenvolvendo estratégias individualizadas e baseadas na prática clínica.

Mais de 100 anos de pesquisa acerca desta patologia ainda não conseguiram entender completamente o puzzle que é a Esquizofrenia, no entanto muito progresso ocorreu nas últimas duas décadas e muito ainda está por vir.

Termos-chave: Esquizofrenia, sintomas, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento, prognóstico.

Abstract

Schizophrenia is a severe, persistent, debilitating, and poorly understood psychiatric disorder that probably consists of several separate illnesses. With a worldwide prevalence approaching 1 percent it doesn't seem to distinguish between races, sex or age, but manifests mainly in adulthood. Schizophrenia has a wide range of symptoms affecting most aspects of human cognition, thought, and behavior. The symptoms appear to be divided into three phases: a prodromal phase, a psychotic phase and a residual phase. The pathological course is variable so as the symptom range. From an inevitable dementia diagnosis in the XIX century the hypothesis of a full remission, although scarce, is well documented.

The pathology diagnosis as in most psychiatric conditions cannot be performed through biological or physiological parameters but throughout clinical observation of pathological manifestation and symptomatology over time.

Many breakthroughs have been achieved concerning the pathophysiology of the disease with the discovery of cerebral structural and functional abnormalities in schizophrenic patients. Although the pathogenesis of the disorder is still unknown, it appears to proceed from a complex interaction between genes and the environment involving several neurotransmitter systems. These represent the current best targets for pharmacological intervention in the disorder. So far antipsychotic drugs have been the therapeutic cornerstone for schizophrenia because of their effectiveness in the treatment of psychotic symptoms. However other treatments should be advised due to the lack of effectiveness in cognition and negative symptoms of the pharmacological agents. Clinicians and families must work together to improve schizophrenic patients' quality of life.

More than 100 years of research have not been able to fully resolve the puzzle that schizophrenia represents, but much progress has been booked over the last two decades and much more is yet to come.

Key words: schizophrenia, symptoms, pathophysiology, diagnostic, treatment, prognostic.

Índice de matérias

Resumo	8
Abstract.....	9
Lista de abreviaturas e siglas	13
CAPÍTULO UM: CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA.....	15
Nota histórica	16
Cronologia	21
CAPÍTULO DOIS: EPIDEMIOLOGIA.....	22
Prevalência	22
Incidência.....	23
Características Socio-demográficas	25
Idade	25
Sexo	26
Raça	27
Estado Civil.....	27
Estatuto Socioeconómico	27
Época de nascimento.....	28
Diferenças Culturais	28
Variações Geográficas	29
Migração versus População Nativa	29
Mortalidade.....	31
Co morbilidades	33
CAPÍTULO 3: Apresentação Clínica.....	35
Sintomas	36
Sintomas Positivos.....	37
Sintomas Negativos	43
Depressão e Ansiedade.....	46
Violência	49

Perceção da patologia.....	49
Funcionamento Cognitivo	50
Etiologia.....	56
Genética.....	56
Fatores ambientais	57
Fisiopatologia.....	59
Teorias Neuroanatômicas.....	59
Teorias Neuroquímicas.....	66
Teoria Bioquímica.....	71
Desenvolvimento Neuronal versus Processo Neurodegenerativo	72
CAPÍTULO 4: DIAGNÓSTICO	73
Critérios de diagnóstico	73
Subtipos.....	74
Diagnóstico Diferencial	76
CAPÍTULO CINCO: TRATAMENTO	81
Introdução histórica.....	81
Estratégias terapêuticas na Fase Aguda	83
Estratégias terapêuticas na Fase de Manutenção.....	85
Tratamento Farmacológico	88
Fármacos antipsicóticos	88
Tratamento Não Farmacológico	104
Adesão à terapêutica	108
CAPÍTULO SEIS: CURSO E PROGNÓSTICO	111
Conclusão	113
Bibliografia	115
Anexo - Critérios de Diagnóstico	141

Índice de Figuras

Figura 1.1 Emil Kraepelin	18
Figura 1.2 Eugen Bleuler	19
Figura 2.1 Risco relativo de desenvolver Esquizofrenia, de acordo com o mês de nascimento	28
Figura 2.2 Fatores de risco e extensão do seu efeito na Esquizofrenia.	31
Figura 3.1 Os sintomas da patologia parecem formar três subsíndromes ou dimensões: a positiva ou distorção da realidade, a negativa e a desorganizada.	37
Figura 3.2 Possível expressão dos sintomas positivos e negativos no curso da patologia.	45
Figura 3.3 Exemplo de testes cognitivos do programa MATRICS.	54
Figura 3.4 Envolvimento neuronal no córtex pré-frontal envolvendo neurónios glutâmicos, GABA, 5-HT e dopaminérgicos.	71
Figura 5.1 Efeitos adversos dos fármacos antipsicóticos. Estes variam de acordo o mecanismo de ação dos fármacos produzindo determinados efeitos em maior extensão. ...	96
Figura 5.2 Alvos da terapêutica farmacológica.....	103
Figura 5.3 Impacto das terapêuticas atuais no curso da Esquizofrenia (a curto e longo prazo).	108
Figura 6.1 Possíveis respostas após instituição de tratamento farmacológico.....	112

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 Encargo global dos distúrbios mentais, neurológicos e dependências.....	16
Tabela 5.1 Fármacos antipsicóticos aprovados em Portugal para o tratamento da Esquizofrenia, mecanismo de ação e indicações terapêuticas aprovadas em RCM.	89
Tabela 5.2 Efeitos adversos de alguns fármacos antipsicóticos.	97

Lista de abreviaturas e siglas

5-HT - 5-hidroxitriptamina

AD - Antidepressivos

APA – American Psychiatric Association

BDZ - Benzodiazepinas

BPRS - Brief Psychiatric Rating Scale

CATIE - Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

CGD - Carga Global da Doença

CMV - Citomegalovírus

CPT - Continuous Performance Test

CuTLASS - Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia

DALY - Ano de Vida Saudável Perdido

DSM - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais

DRSC - Developmental Reduced Synaptic Connectivity

FDA - Food and Drug Administration

GABA - Ácido γ -aminobutírico

IPSS - International Pilot Study of Schizophrenia

HVA - Ácido Homovanílico

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

LSD - Dietilamina do Ácido Lisérgico

MATRICES - Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

NIMH - National Institute of Mental Health

NMDA - N-Metil-D-Aspartato

NSA-16 - Negative Symptoms Assessment

OMS - Organização Mundial de Saúde

PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale

PET-CT - Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computorizada

PRE - Potencial Relacionado com Evento

PSE - Present State Examination

QI - Quociente de Inteligência

RA - Reação Adversa

RCM - Resumo das Características do Medicamento

RM - Ressonância Magnética

RMf - Ressonância Magnética funcional

SANS - Scale of Assessment of Negative Symptoms

SNC - Sistema Nervoso Central

TC - Tomografia Computorizada

WCST - Wisconsin Card Sorting Test

CAPÍTULO UM

CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

A saúde mental tem sido negligenciada na prática clínica ao longo do tempo, tanto pela população em geral - que aliena os doentes, atribuindo rótulos erróneos e descontextualizados - como pelos profissionais de saúde que, por consequência, banalizaram esta área da saúde. A magnitude do problema só foi percebida recentemente, com a consciencialização do encargo global que as patologias psiquiátricas acarretam para os indivíduos, as suas famílias e a própria sociedade (Üstün, 1999).

A publicação do estudo *Global Burden of Disease* - em português, Carga Global da Doença (CGD) - em 1996, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), incidiu sobre o impacto de 107 patologias na sociedade (Üstün, 1999) e aumentou a atenção ministrada aos distúrbios psiquiátricos, isto porque além dos indicadores de mortalidade incluiu como medida resumo da saúde, o *DALY (Disability Adjusted Life Year)* (WHO, 2008; ARS Norte, 2011). Um *DALY* corresponde a um Ano de Vida Saudável Perdido, e acompanha a evolução do perfil epidemiológico, onde a prioridade consiste em melhorar a qualidade de vida e não tanto aumentá-la (ARS Norte, 2011). A combinação dos dados de mortalidade com os de morbilidade revelou que as condições psiquiátricas - que nunca haviam figurado no ranking das listas prioritárias de saúde pública (Üstün, 1999) - são uma preocupação a não subestimar de futuro.

Desde então, a OMS tem desenvolvido regularmente estimativas da CGD a nível regional (conjunto de países), sub-regional e de país, de um conjunto de mais de 135 causas de doenças e lesões (ARS Norte, 2011). A última dessas estimativas, publicada em 2008, foi feita utilizando dados de 2004 (WHO, 2008). É neste panorama que surge a Esquizofrenia, como uma das 20 principais causas de incapacidade ou “perda de saúde” (referindo-se saúde, a um espectro de capacidades funcionais, como a mobilidade, cognição, audição e visão) (WHO, 2008), que em conjunto com outros distúrbios mentais, neurológicos e dependências (como a depressão, epilepsia e demência) - tabela 1 - perfazem 13% da carga global da doença (Collins, *et al.*, 2011; Burne, 2012).

Tabela 1.1 Encargo global dos distúrbios mentais, neurológicos e dependências.

Fonte: Burne, T. H. J. 2012. *Shizophrenia in the 21st Century*. Rijeka, Croatia : InTECH, 2012.

Rank	Worldwide		High-income countries [†]		Low- and middle-income countries	
	Cause	DALYs [‡] (millions)	Cause	DALYs (millions)	Cause	DALYs (millions)
1	Unipolar depressive disorders	65.5	Unipolar depressive disorders	10.0	Unipolar depressive disorders	55.5
2	Alcohol-use disorders	23.7	Alzheimer's and other dementias	4.4	Alcohol-use disorders	19.5
3	Schizophrenia	16.8	Alcohol-use disorders	4.2	Schizophrenia	15.2
4	Bipolar affective disorder	14.4	Drug-use disorders	1.9	Bipolar affective disorder	12.9
5	Alzheimer's and other dementias	11.2	Schizophrenia	1.6	Epilepsy	7.3
6	Drug-use disorders	8.4	Bipolar affective disorder	1.5	Alzheimer's and other dementias	6.8
7	Epilepsy	7.9	Migraine	1.4	Drug-use disorders	6.5
8	Migraine	7.8	Panic disorder	0.8	Migraine	6.3
9	Panic disorder	7.0	Insomnia (primary)	0.8	Panic disorder	6.2
10	Obsessive-compulsive disorder	5.1	Parkinson's disease	0.7	Obsessive-compulsive disorder	4.5
11	Insomnia (primary)	3.6	Obsessive-compulsive disorder	0.6	Post-traumatic stress disorder	3.0
12	Post-traumatic stress disorder	3.5	Epilepsy	0.5	Insomnia (primary)	2.9
13	Parkinson's disease	1.7	Post-traumatic stress disorder	0.5	Multiple sclerosis	1.2
14	Multiple sclerosis	1.5	Multiple sclerosis	0.3	Parkinson's disease	1.0

A Esquizofrenia - como qualquer conceito psiquiátrico - constitui uma hipótese que médicos e cientistas desenvolveram na tentativa de compreender melhor uma realidade (ainda) complexa (Stricker, *et al.*, 2003). De um modo geral, o rótulo é atribuído a indivíduos que manifestem uma amálgama de sintomas psicóticos, alucinações, delírios, distúrbios de pensamento, comportamento desviante e bizarro e discurso incoerente, entre outros. Apesar da definição destes traços comportamentais, a heterogeneidade observada nos indivíduos diagnosticados, atrasou a simplificação do conceito, levando os investigadores a crer num “conjunto de doenças” (Stricker, *et al.*, 2003).

A etimologia da palavra Esquizofrenia provém do grego, sendo composta por dois termos, *skhizein* (separar) + *phren* (pensamento). Ao contrário do que muitos pensam, este fracionamento não significa uma dupla personalidade, tendo sido o psiquiatra suíço Eugen Bleuler o primeiro a utilizar o termo, em 1912, de forma a evidenciar a distorção de pensamento patente nesta condição (Picchioni, *et al.*, 2007).

Nota histórica

Apesar de aparecerem, ao longo da história, vários registos de possíveis casos de Esquizofrenia, as definições mais detalhadas remontam apenas ao início do século XVIII (Stefan, *et al.*, 2002). Nas várias tentativas de formação de um conceito correto e que englobasse uma série de pré-diagnósticos, a atual Esquizofrenia, foi sempre definida com base no curso da patologia ao invés de um quadro sintomático característico (Shorter, 2005).

No seu livro, *Traité des maladies mentales (Tratado das doenças mentais, 1860)*, Bénédict-Augustin Morel (1809-1873) caracterizou um tipo específico de doença juvenil, a qual considerou hereditária e degenerativa, designando-a *démence précoce* (demência precoce). Este termo, usado no século XIX, significaria incoerência, em vez de baixo quociente de inteligência (QI). Augustin Morel foi o primeiro escritor a utilizar o termo e o primeiro a classificar uma doença psiquiátrica com base no seu curso (Shorter, 2005).

Em 1863, o psiquiatra alemão, Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899), descreveu o que pareciam duas classes de patologias progressivas e cujo prognóstico seria, irreversivelmente, a demência. A primeira, uma infiltração sífilítica no sistema nervoso central (SNC), renomeada mais tarde neurosífilis. A outra Kahlbaum designou apenas por *vesania typica*, “uma doença do cérebro que afeta todas as funções (...) até ao início da demência, quando a mentalidade desaparece” (*Die Gruppierung der psychischen Krankheiten – Classificação das Desordens Mentais, 1863*). Pode pressupor-se que muitos dos casos de Esquizofrenia contemporâneos se inseriam neste campo (Shorter, 2005).

Kahlbaum e o seu assistente, Ewald Hecker (1843-1909), descreveram em 1871, no artigo, *Arquivo de Anatomia Patológica e Psicológica para Medicina Clínica*, o conceito *hebephrenia* (do grego “hebe”- jovem, “phrenia” - mente), um tipo de demência prematura observada em jovens do sexo masculino, que mostravam “um claro distúrbio na lógica construtiva falada e escrita (...) e uma incapacidade para concluir um pensamento com precisão”. “Existe também uma tendência acentuada (...) para misturar a linguagem e para falar e escrever num jargão próprio”. Entre episódios de mania e melancolia, os jovens afetados progrediriam para a demência, entrecortada por alucinações, maioritariamente auditivas e períodos de agitação. Não existia, até então, nenhuma outra doença psiquiátrica caracterizada por um início tão precoce e degenerescência tão acentuada, e esta viria a ser a ideia modelo para a teoria de Emil Kraepelin, demência *praecox* (Shorter, 2005).

Kahlbaum prestou ainda outro contributo para a história da psiquiatria, ao empregar o termo *catatonia* (1874), na sua monografia, *Die Katatonie, oder das Spannungsirresein*. Este termo traduzia um distúrbio motor específico, associado a diferentes transtornos psiquiátricos, com um aumento dos movimentos irreflexos e espontâneos (excitação catatónica) ou a falta de resposta a um estímulo externo (torpor catatónico). Este conceito figura na história da Esquizofrenia, simplesmente, porque Kraepelin considerava certas características da catatonia - inércia (manter-se numa posição fixa), ecolália (repetição),

ecopraxia (imitação) - patognomónicas da demência *praecox*. A catatonia poderia também ser encontrada noutras doenças psiquiátricas, como o Delírio, a Depressão e a Doença Maníaco-Depressiva (mais tarde conhecida como Transtorno Bipolar) (Shorter, 2005; Manual Merck, 2012).

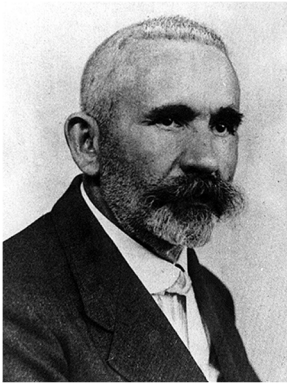


Figura 1.1 Emil Kraepelin.

Fonte: Stefan, Martin, Travis, Mike e Murray, Robin M. 2002. *An Atlas of Schizophrenia*. Londres: The Parthenon Publishing Group, 2002.

O conceito moderno de Esquizofrenia foi formalizado pelo psiquiatra alemão Emil Kraepelin (1856-1926) - Figura 1 - no final do século XIX. Baseando-se na pesquisa de Karl Ludwig Kahlbaum e Ewald Hecker, Kraepelin agrupou várias síndromes com diferentes traços característicos (*démence precoce*, *vesania typica*, *hebephrenia*, *catatonia*), tendo em conta as semelhanças de prognóstico a longo-prazo, curso e idade em que se manifestavam.

A patologia foi designada *demência praecox* (Kraepelin, 1919; Andreasen, 1997; Stefan, *et al.*, 2002; Stricker, *et al.*, 2003; Healy, *et al.*, 2008; Jablensky, 2010).

Nas várias edições da sua obra, *Lehrbuch der Psychiatrie (Livro de Psiquiatria)*, Kraepelin agrupou e separou várias condições psiquiátricas: na 4ª edição (1893) atribuiu a demência *praecox* ao “processo degenerativo psíquico”, juntamente com a catatonia e a demência paranóica (Kraepelin separou-a da “paranóia” de Kahlbaum); na 5ª edição (1896) colocou a demência *praecox* nas desordens metabólicas cujo desfecho seria a demência, juntamente com as duas patologias anteriores; na 6ª edição (1899), distinguiu os dois principais pólos das doenças psiquiátricas: a Doença Maníaco-Depressiva, em indivíduos cujo quadro clínico apresentava, maioritariamente, distúrbios de humor e um padrão cíclico de regressão e remissão relativa, e a demência *praecox*, uma doença degenerativa crónica endógena - em vez de adquirida - com início precoce, geralmente na adolescência e marcada por uma desconexão social e funcional (Andreasen, 1997; Healy, *et al.*, 2008).

Kraepelin considerava a demência *praecox* uma patologia hereditária com uma componente genética de 70%. Na mesma edição Kraepelin alargou o espectro da demência *praecox* englobando a demência paranóica e a catatonia (Healy, *et al.*, 2008).

A patologia apresentava então três formas: a hebefrénica, a catatónica e a paranóica, subdivisões que persistem até aos dias de hoje. A 7ª edição (1904) apresentava apenas uma nuance relativamente à recuperação: “num pequeno número de casos, a recuperação completa parece ser possível”. Na 9ª edição (1909), Kraepelin retirou o estatuto de

causalidade independente da demência *praecox* e associou-a a “demências endógenas”. No que dizia respeito ao prognóstico, o psiquiatra admitia que 26% dos sujeitos experimentaríamos algum tipo de remissão, mesmo que apenas durante alguns meses (Andreasen, 1997; Shorter, 2005; Jablensky, 2010).

Kraepelin conseguiu com a sua obra (Kraepelin, 1919) individualizar a Esquizofrenia como patologia e não colocá-la como consequência de outra desordem primária; estabelecer a patologia com base no curso e não no quadro clínico; e evidenciar a demência *praecox* e a Doença Maníaco-Depressiva, como as patologias psiquiátricas de maior importância (Healy, *et al.*, 2008; Tandon, *et al.*, 2009).

Apesar do seu contributo, o trabalho de Kraepelin possuía certas limitações. O conceito então aceite e disseminado tinha como característica a cronicidade, implicando que o tratamento da patologia seria impossível. Em segundo lugar, uma minoria dos seus indivíduos (13%), não experienciava um curso crónico e degenerativo da doença. Por último, a manifestação da patologia não se limitava aos jovens, o que contrariava o termo *praecox* (Stefan, *et al.*, 2002; Stricker, *et al.*, 2003; Tandon, *et al.*, 2009).

Em resposta a essas disparidades, Eugen Bleuler (1857-1959), psiquiatra suíço, propôs o termo *Esquizofrenia*, em 1911, para redefinir o conceito de demência *praecox* (Jablensky, 2010).

O termo denotava uma dissociação nas funções psíquicas, facto que Bleuler considerava a base da patologia. Ao contrário de Kraepelin, Bleuler preocupou-se pouco com o curso da doença, enfatizando os mecanismos psicológicos adjacentes ao processo degenerativo: os sinais e sintomas. A sua descrição distinguia sintomas primários (algo semelhantes aos atuais sintomas negativos): associações erróneas, comportamento e pensamento autistas, sentimentos díspares e ambivalentes; os quais considerava traços específicos e permanentes nos indivíduos esquizofrénicos; e sintomas secundários ou acessórios (parecidos aos contemporâneos sintomas positivos): alucinações, delírios e afastamento social. Bleuler considerava estes últimos dependentes da capacidade adaptativa do indivíduo ao ambiente e circunstâncias afetas.

Como tal, os sintomas acessórios poderiam estar presentes ou ausentes, em parte ou na totalidade do processo patológico. Influenciado por Freud, Bleuler considerava que o

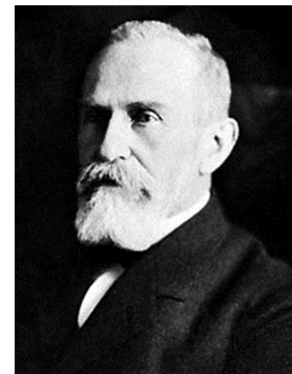


Figura 1.2 Eugen Bleuler.

Fonte: Stefan, Martin, Travis, Mike e Murray, Robin M. 2002. *An Atlas of Schizophrenia*. Londres: The Parthenon Publishing Group, 2002.

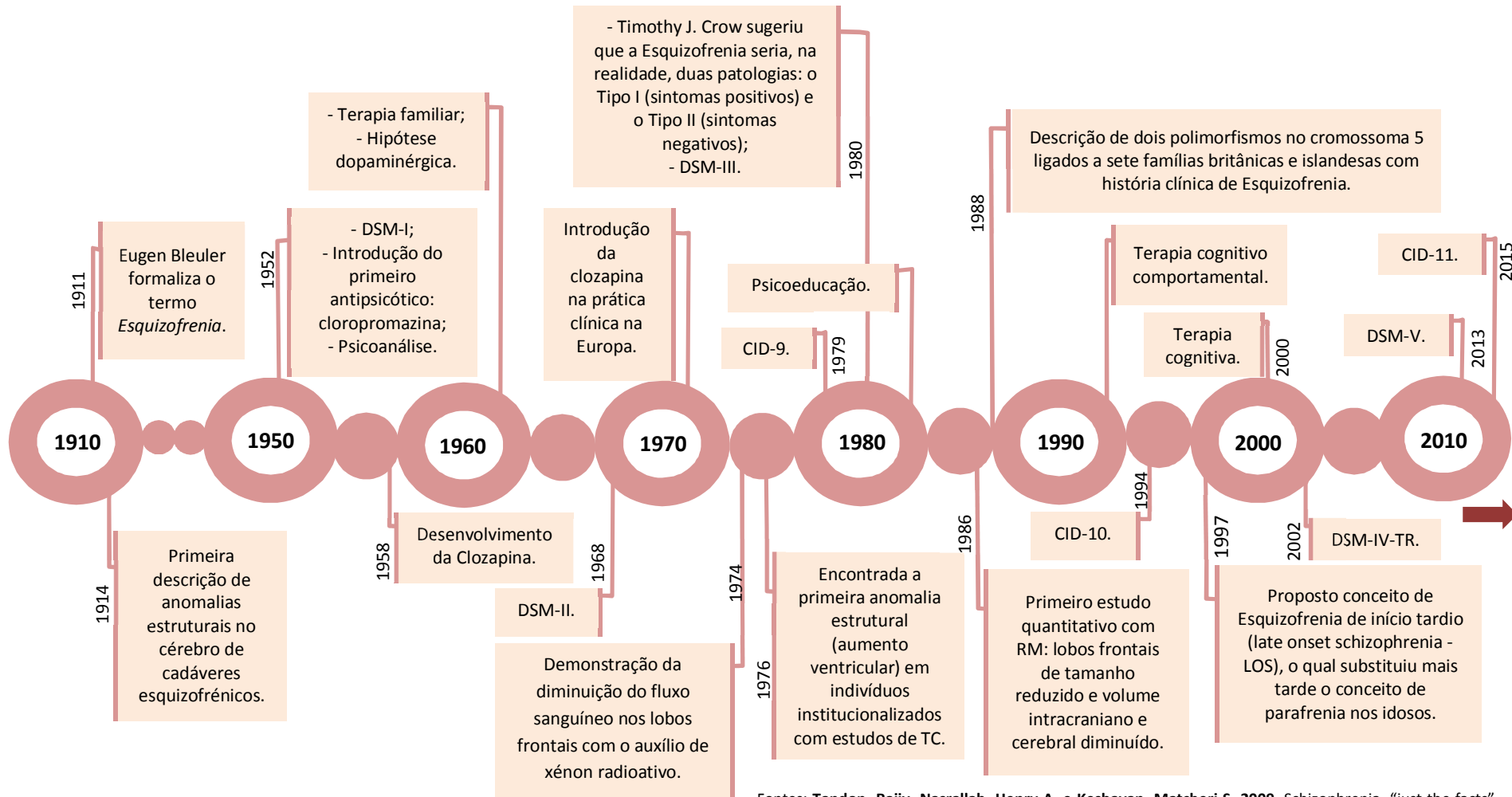
stress/ansiedade e outros processos psicológicos poderiam alterar o curso da patologia e intensificar os seus sintomas (Andreasen, 1997; Stricker, *et al.*, 2003; Sadock, *et al.*, 2009).

O conceito de Esquizofrenia, então proposto, era muito mais abrangente que o de demência *praecox*, o que levou a uma ambiguidade de diagnósticos e falta de consenso entre os clínicos. Numa tentativa de contrariar esta tendência, Kurt Schneider (1887-1967), psiquiatra alemão, na sua classificação dos distúrbios psiquiátricos, criou uma lista de sintomas de primeira e segunda linha (Andreasen, 1997) que pensou, ajudariam na clarificação do diagnóstico.

Relativamente aos sintomas de primeira linha, Schneider acreditava serem característicos da Esquizofrenia (não se manifestavam em indivíduos normais ou noutras doenças psiquiátricas): as alucinações auditivas (pensamentos audíveis, vozes a discutir, vozes a comentar as ações dos outros e do próprio), determinados distúrbios de pensamento e delírios (leitura de pensamento, introdução ou retirada de pensamentos, por parte de terceiros) e vontades e desejos repentinos comandados por forças exteriores. Para o psiquiatra alemão, estes sintomas, na ausência de intoxicação, traumatismo ou outra patologia, seriam suficientes para obter um diagnóstico fidedigno de Esquizofrenia. Schneider considerava os sintomas de segunda linha representações exageradas de experiências normais como diminuição da velocidade de pensamento, fuga de ideias, distração e perplexidade, compulsão e experiências extracorporais (Andreasen, 1997; Stefan, *et al.*, 2002; Stricker, *et al.*, 2003; Shorter, 2005).

Schneider não resolveu a alargada definição, e os diferentes pontos de vista e definições de Esquizofrenia, exacerbados pela própria heterogeneidade da doença, levaram a contínuas disparidades diagnósticas em todo o mundo. Houve a necessidade de desenvolver um critério de diagnóstico comum para facilitar a comunicação entre clínicos e homogeneizar a nosologia do conceito (Sadock, *et al.*, 2009). Tal proeza foi conseguida com o uso de definições operacionalizadas no *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais* (DSM), nos Estados Unidos, e na *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde* (CID), na Europa, restringindo a definição de Esquizofrenia (Tandon, *et al.*, 2009; Jablensky, 2010; Harvey, *et al.*, 2012).

Cronologia



Fontes: **Tandon, Rajiv, Nasrallah, Henry A. e Keshavan, Matcheri S. 2009.** Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization.; **Tandon, Rajiv. 2011.** Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: An Overview. *J Clin Psychiatry.* 2011, Vol. 72, pp. 4-8. **Tandon, Rajiv, Nasrallah, Henry A. e Keshavan, Matcheri S. 2010.** Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia Research.* 2010, Vol. 122, pp. 1-23.

CAPÍTULO DOIS

EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia é o estudo da distribuição e determinantes de uma patologia. Diferenciar as características e vivências de indivíduos que desenvolvem a patologia do contrário permite identificar os fatores causais da mesma e inferir acerca dos fatores de risco e dos fatores protetores (WHO, 1998; Tandon, *et al.*, 2008). Determinar corretamente a distribuição da patologia depende da existência de critérios de diagnóstico válidos e precisos e da capacidade de demarcar os indivíduos doentes e saudáveis. Este sempre foi o cerne da discussão sobre a Esquizofrenia.

A Esquizofrenia é considerada uma doença internacional. Não existe cultura em que não estejam descritos casos da mesma (WHO, 1998; APA, 2002; Fischer, *et al.*, 2012). E sendo uma doença, na maioria dos casos, com um curso crónico, a prevalência ultrapassa em larga escala a incidência (Kay, *et al.*, 2006).

Prevalência

A prevalência de uma patologia corresponde ao número de casos - novos e antigos - da doença, numa população, num determinado momento - prevalência instantânea - ou durante um período de tempo definido - prevalência de período (WHO, 1998; Kay, *et al.*, 2006; Tandon, *et al.*, 2008).

A prevalência de qualquer condição é influenciada por fatores como: a incidência, a duração da patologia e as diferentes taxas de mortalidade e migração da população em estudo. Apesar de ocorrerem vários graus de remissão, a recuperação completa na Esquizofrenia é incomum. A esperança média de vida de um indivíduo após o diagnóstico é de, aproximadamente, trinta anos (Tandon, *et al.*, 2008).

Vários estudos realizados ao longo do tempo com o intuito de estimar uma prevalência representativa da Esquizofrenia apresentam valores concordantes entre si: a taxa de prevalência de Esquizofrenia, do estudo epidemiológico ECA - *Epidemiology Catchment Area* - realizado nos EUA, entre 1980 e 1985, revelou uma prevalência estimada, durante o período de vida da população estudada, de 1% (variando entre 1-1,9%) (Kay, *et al.*, 2006). Já uma revisão baseada em 188 estudos realizados em 46 países, publicados entre

1965 e 2002, estimaram uma prevalência instantânea média de 4,6, por cada 1000 indivíduos, e de prevalência no período de vida da população de 7,2, em cada 1000 indivíduos (Sadock, *et al.*, 2009). Outra revisão, mais recente, revelou valores semelhantes: 4,0 por cada 1000 indivíduos para a prevalência instantânea e 7,2 por 1000 indivíduos para a prevalência de período (McGrath, *et al.*, 2008).

Dados da OMS revelam prevalências algo diferentes das anteriores: prevalência instantânea entre 1 a 17/1000 indivíduos; prevalência de período (1 ano) entre 1 a 7,5 /1000 e prevalência no período de vida da população estudada entre 1 a 18/1000 indivíduos (WHO, 1998). As variações nas taxas de prevalência podem estar relacionadas com vários fatores, como diferenças no curso da patologia (recuperação e remissão), taxas de mortalidade da população e migração dos indivíduos visados (WHO, 1998; Tandon, *et al.*, 2008).

Atualmente aponta-se para que, aproximadamente, 1% da população mundial apresente o diagnóstico de Esquizofrenia (Jablensky, 2005; Tandon, *et al.*, 2008).

Incidência

Considera-se incidência de uma patologia, o número de novos casos diagnosticados, numa população em estudo, num determinado período de tempo (por convenção um ano) (WHO, 1998; Kay, *et al.*, 2006; Tandon, *et al.*, 2008). Para o seu cálculo é necessário determinar os casos diagnosticados, no início do período (e excluí-los do numerador e denominador), o número de indivíduos em risco (denominador) e o número de pessoas que desenvolveu a patologia no período em estudo (numerador) (Tandon, *et al.*, 2008). O número de novos casos pode ser determinado por inquéritos regulares à população ou pela identificação dos mesmos, no momento da procura de auxílio médico (Tandon, *et al.*, 2008). Apesar da sua importância probabilística e proximidade temporal aos fatores desencadeantes e/ou de risco, este indicador epidemiológico é difícil de determinar numa patologia como a Esquizofrenia, de início maioritariamente lento e insidioso, com um período prodrómico, sem biomarcadores patognomónicos e limites ténues entre o estado pré-mórbido e desenvolvimento completo da psicose (Kay, *et al.*, 2006; Tandon, *et al.*, 2008). A maioria dos indivíduos experimenta fenómenos de fase prodrómica manifestados pelo desenvolvimento lento e progressivo de diversos sinais e sintomas (por exemplo,

afastamento social, hábitos de higiene pobres, falta de interesse escolar, comportamento inadequado e explosões de raiva). Os membros da família, habitualmente, consideram este comportamento uma “fase” que o sujeito está a passar (APA, 2002).

A primeira hospitalização usada como indicador do início da doença, em vários estudos, não é um marcador consistente, uma vez que existe uma falha temporal entre o aparecimento dos sintomas e a data de hospitalização (quando esta existe). Seria mais proveitoso considerar, em alternativa, o primeiro contacto do indivíduo, por sintomas psicóticos, com o prestador de cuidados de saúde. No entanto, aqui também se corre o risco de contabilizar apenas os casos “públicos” e obliterar os que não recorreram a ajuda profissional. Eventualmente, contudo, o aparecimento de algum sintoma de fase ativa marca o aparecimento da doença (APA, 2002).

Outro problema relacionado com a estimativa da taxa de incidência é a sua dependência dos critérios de diagnóstico aplicados. Por exemplo, o Projeto Nacional Cruzado EUA - Reino Unido (*The US-UK Cross National Project*), realizado nos anos 60, é um exemplo de variação epidemiológica baseada no critério de diagnóstico aplicado (Kay, *et al.*, 2006). Este estudo, que englobou hospitais de Londres e Nova Iorque, mostrou que, aproximadamente, 60% das admissões hospitalares em Nova Iorque obtinham o diagnóstico de Esquizofrenia, enquanto em Londres, este diagnóstico era feito a cerca de metade do número de indivíduos diagnosticados no primeiro (Sadock, *et al.*, 2009). Esta disparidade não refletia diferenças reais na incidência da Esquizofrenia, em ambos os países, mas sim a aplicação de uma definição mais abrangente nos EUA, com a utilização dos critérios do DSM-I. Este estudo foi um reforço da necessidade de uniformizar o conceito e os critérios de diagnóstico usados mundialmente (Kay, *et al.*, 2006).

Os dados obtidos do *Estudo Internacional Piloto de Esquizofrenia (International Pilot Study of Schizophrenia)* da OMS corroboram a afirmação inicial deste capítulo: a Esquizofrenia encontra-se em todas as culturas e as taxas de incidência por cada 1000 indivíduos, anualmente, variam entre 0,15, na Dinamarca, a 0,42, na Índia (Kay, *et al.*, 2006). Mais recentemente, a OMS no seu Estudo das 10 Nações (*The WHO-10 Nation Study*) mostrava uma incidência anual entre 16 a 40/100.000 usando critérios alargados de diagnóstico (neste caso o CID-9) e entre 7 a 14/100.000 usando critérios mais restritos (CATEGO classe S+) (McGrath, *et al.*, 2004). Estudos mais recentes apontam para uma incidência semelhante, 15/100.000 (McGrath, *et al.*, 2008).

Em contraste, as taxas de incidência foram dez vezes superiores no estudo do Programa ECA. Este facto é explicado pela condução dos inquéritos ter sido levada a cabo por indivíduos inexperientes ou com parca experiência clínica, resultando possivelmente em casos de falsos positivos (WHO, 1998).

Em termos académicos e estatísticos, inquéritos porta-a-porta e estudos longitudinais de coortes poderiam ultrapassar as limitações ainda existentes na avaliação de certos parâmetros epidemiológicos (Kay, *et al.*, 2006). No entanto, também estes métodos apresentam as suas próprias restrições, tanto financeiras como logísticas.

Características Sociodemográficas

- *Idade*

A Esquizofrenia pode desenvolver-se em qualquer altura da vida do indivíduo. No entanto, é mais comum entre os 20 e os 39 anos de idade. Para os homens, o pico ocorre entre os 20-28 anos e para as mulheres, entre os 26-32 anos de idade, podendo ocorrer um segundo pico a partir dos 40 anos (3-10% do diagnóstico em mulheres realiza-se nesta altura) (APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002; Tandon, *et al.*, 2008; Xiang, *et al.*, 2010).

A idade de início pode ter significado fisiopatológico e prognóstico (APA, 2002; Grossman, *et al.*, 2008). Relativamente à Esquizofrenia com início tardio (*late-onset*), um estudo baseado em 470 entrevistas, durante um período de vinte anos, concluiu que daqueles indivíduos 28% apresentou sintomas a partir dos 44 anos de idade e 12% a partir dos 63 anos (Kay, *et al.*, 2006). A altura de desenvolvimento da patologia revela alterações na própria apresentação clínica: os sujeitos com início mais precoce têm uma pior adaptação pré-patológica, êxito escolar reduzido, maior evidência de alterações estruturais cerebrais, sinais e sintomas negativos mais proeminentes, maior evidência de incapacidade cognitiva avaliada em testes neuropsicológicos e pior prognóstico (Grossman, *et al.*, 2008; Xiang, *et al.*, 2010). Já os indivíduos com início mais tardio (engloba em maior extensão o sexo feminino) apresentam menor evidência de alterações estruturais cerebrais ou incapacidade cognitiva e têm um melhor prognóstico (Sharma, *et al.*, 1996; APA, 2002; Grossman, *et al.*, 2008; Xiang, *et al.*, 2010).

Apesar do prognóstico mais animador, no entanto, os indivíduos com início tardio exibem um maior risco associado de desenvolver problemas sensoriais - perda de audição ou visão - e uma maior propensão para alucinações visuais, tácteis e olfativas (Kay, *et al.*, 2006).

Se a perturbação ocorrer ainda na infância há que ter em consideração outras patologias com traços comportamentais e linguísticos, como a Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção ou Perturbações do Desenvolvimento da Comunicação, de início comum na infância e não precipitar um diagnóstico de Esquizofrenia. Adicionalmente, apesar dos sintomas na infância serem os mesmos que na fase adulta, os delírios e alucinações são menos elaborados e as alucinações visuais, mais predominantes. A desorganização de pensamento pode ser difícil de documentar, tornando o diagnóstico neste grupo mais complexo (APA, 2002).

Ao contrário dos restantes estudos em esquizofrénicos, que relacionam idade, epidemiologia, diagnóstico e eficácia farmacológica antipsicótica, existe um que pretere estes aspetos, enfatizando a idade de início versus a capacidade dos indivíduos suportarem períodos sintomáticos sem medicação (Sharma, *et al.*, 1996). Concluiu-se que um início precoce está associado a uma capacidade reduzida para tolerar períodos sem tratamento farmacológico (Sharma, *et al.*, 1996).

- *Sexo*

Apesar de não existirem grandes diferenças, entre homens e mulheres (a proporção de homens/mulheres diagnosticadas é de 1,4:1) (McGrath, *et al.*, 2004; McGrath, *et al.*, 2008; Tandon, *et al.*, 2008), no que concerne ao risco de desenvolver a patologia, os dados demonstram que existem diferenças na idade de início, em ambos os sexos. Os casos de início tardio apresentam uma prevalência superior entre as mulheres, enquanto o início da sintomatologia nos homens é 3,5 a 6 anos mais precoce do que no sexo oposto (Kay, *et al.*, 2006).

Os critérios de diagnóstico que dão primazia à manifestação de sintomas negativos e duração prolongada da patologia (ambos associados a um pior prognóstico) resultam em taxas de incidência superiores no sexo masculino, enquanto que os que incluem sintomas afetivos e apresentações mais breves indicam uma incidência semelhante em homens e mulheres (Picchioni, *et al.*, 2007; Os, *et al.*, 2009; Rössler, *et al.*, 2012). Estes dados sugerem

que a expressão sintomática da patologia é mais grave nos homens, estando também associada a um início antecipado (Os, *et al.*, 2009).

- *Raça*

Contrariando estudos prévios, que suportavam a ideia de que a prevalência seria mais elevada na população negra que na caucasiana, o estudo ECA mostrou que não existe qualquer diferença entre raças quando se compara a mesma idade, sexo, estatuto socioeconómico e estado civil (Kay, *et al.*, 2006).

- *Estado Civil*

Estudos comparativos da população constataram que cerca de 40% dos homens e 30% das mulheres esquizofrénicas eram ainda solteiros aos 45 anos de idade, números três vezes superiores aos da população em geral. Além disso, a taxa de fertilidade é menor em indivíduos doentes. São necessários mais estudos no sentido de apurar este ponto, uma vez que com a medicação antipsicótica atual, a melhoria funcional e sintomática, pode alterar esta realidade (Kay, *et al.*, 2006; Xiang, *et al.*, 2010).

- *Estatuto Socioeconómico*

Durante muito tempo denotou-se, nos estudos realizados, um gradiente socioeconómico, com maior prevalência da patologia em classes sociais baixas. Este dado foi reavaliado e concluiu-se que a incidência não dependia do estatuto socioeconómico da população. No entanto, existia uma “deriva social”: a variação na prevalência seria uma consequência da natureza da patologia e não um fator de risco (Stefan, *et al.*, 2002; Tandon, *et al.*, 2008). Devido aos sintomas e características da Esquizofrenia, os indivíduos doentes ficariam impedidos de atingir um estatuto socioeconómico superior, devido à dificuldade na manutenção de emprego estável e à deterioração nas relações interpessoais. Muitas vezes estes indivíduos, dependendo do curso da doença, podem tornar-se mesmo dependentes da sociedade (Kay, *et al.*, 2006).

- **Época de nascimento**

Um estudo realizado por um grupo de investigadores australianos (Davies, *et al.*, 2003) veio confirmar uma maior prevalência de indivíduos esquizofrénicos nascidos no Inverno/início da Primavera, comparativamente com a população nascida no resto do ano. A probabilidade de indivíduos esquizofrénicos nascerem no Inverno é 5 a 8% superior à da restante população.

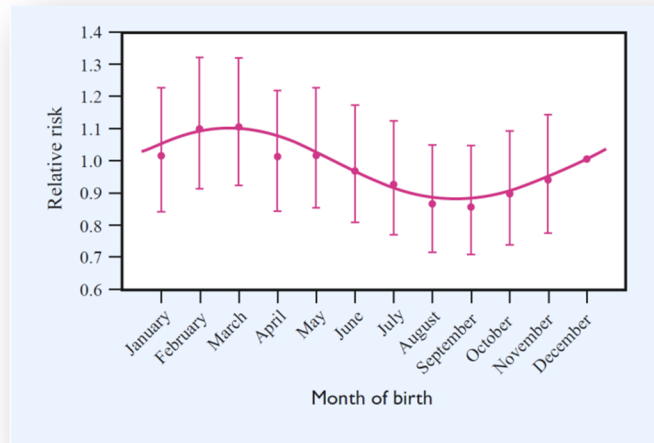


Figura 2.1 Risco relativo de desenvolver Esquizofrenia, de acordo com o mês de nascimento.

Fonte: Stefan, Martin, Travis, Mike e Murray, Robin M. 2002. *An Atlas of Schizophrenia*. Londres : The Parthenon Publishing Group, 2002.

Apesar da época de nascimento ser um fator de risco para o desenvolvimento da patologia serão necessários mais estudos para detalhar potenciais intensificadores deste risco: exposição viral perinatal (por exemplo, vírus *H. influenza* durante o desenvolvimento neuronal, exposto com mais detalhe na Epidemiologia) ou baixa ingestão de vitamina D. Este estudo será útil no âmbito da prevenção da patologia (McGrath, *et al.*, 2004).

- **Diferenças Culturais**

Este ponto é de maior importância para os clínicos, uma vez que o diagnóstico pode ser tendencioso quando abarca diferentes hábitos e costumes. Certas culturas, países, tribos ou religiões possuem práticas e rituais que podem parecer absurdos aos olhos de outras. Em algumas práticas religiosas, por exemplo, as alucinações visuais ou auditivas podem ser normais no contexto de uma experiência mística (APA, 2002).

É também necessário discernir se a alogia e outras disfunções verbais não são fruto de barreiras linguísticas (diferenças na língua nativa de quem diagnostica e quem é diagnosticado). Para formalizar um diagnóstico correto, os profissionais de saúde devem estar atentos a estas diferenças (APA, 2002).

- *Variações Geográficas*

A deriva social pode ser responsabilizada pela aparente variação entre áreas rurais e citadinas, sendo a incidência de Esquizofrenia mais elevada em cidades que em zonas do interior rural (WHO, 1998; Stefan, *et al.*, 2002; Krabbendam, *et al.*, 2005; Kelly, *et al.*, 2010). No entanto, estudos posteriores não conseguiram provar esta divergência, uma vez que a população das áreas rurais analisadas não foi suficiente para obter uma equiparação robusta. Contudo, continua a verificar-se uma maior incidência em áreas urbanas em relação a áreas mistas urbano-rurais. (APA, 2002; McGrath, *et al.*, 2004; Kelly, *et al.*, 2010).

Estas pequenas variações locais de incidência e prevalência podem ser explicadas pela existência de *clusters* que partilham o mesmo fundo genético, diferentes taxas de mortalidade, facilidade de mobilidade e acesso a cuidados de saúde e, possivelmente, à exposição a fatores de risco ambientais (Krabbendam, *et al.*, 2005; Kelly, *et al.*, 2010). Estudos deste género têm sido negligenciados, face a estudos epidemiológicos maiores. No contexto nacional ou mundial, normalmente, as pequenas diferenças geográficas anulam-se, revelando taxas homogéneas (Sadock, *et al.*, 2009).

- *Migração versus População Nativa*

Os primeiros estudos relevantes baseados nas incidências de Esquizofrenia em populações migratórias e nativas ocorreram nos EUA, na primeira metade do século XX, e comparavam população de origem norueguesa, a residir nos EUA, com os restantes habitantes locais. Este estudo demonstrou que a população de origem norueguesa teria um risco duas vezes acrescido de desenvolver a patologia em relação aos norte-americanos (Fearon, *et al.*, 2006; Sadock, *et al.*, 2009).

No pós-II Guerra Mundial, vários povos de origem caribenha (provenientes da Jamaica, Barbados e Trinidad e Tobago) e indiana emigraram para o Reino Unido. Estudos nestas populações mostraram um risco entre 2 a 18 vezes superior de desenvolver a doença,

relativamente, aos ingleses caucasianos. Estes estudos iniciais possuíam ainda muitas falhas na metodologia aplicada (por exemplo, não uniformização do critério de diagnóstico, dados da população incompletos, entre outros) (WHO, 1998; Fearon, *et al.*, 2006).

Posteriormente realizaram-se novos estudos nas mesmas e em outras populações (emigrantes afro-caribenhos no Reino Unido; emigrantes do Suriname e Marrocos nos Países Baixos e emigrantes da África de leste na Suécia), e ultrapassadas as lacunas iniciais, os resultados revelados foram concordantes: a incidência de Esquizofrenia é mais elevada nos migrantes que na população caucasiana do país em estudo (WHO, 1998; Selten, *et al.*, 2002; McGrath, *et al.*, 2004; Werbeloff, *et al.*, 2012).

Em relação a este facto, o psiquiatra norueguês Ødegaard, em 1932, (McGrath, *et al.*, 2004) autor do primeiro estudo deste género (população migrante e nativa), acreditava que o aumento da incidência da Esquizofrenia nos migrantes noruegueses e seus descendentes diretos dever-se-ia a uma migração seletiva da população que apresentava predisposição genética para desenvolver a doença (Selten, *et al.*, 2002; Fearon, *et al.*, 2006).

Muitas explicações têm sido apresentadas no sentido de explicar esta variação: o sobrediagnóstico de Esquizofrenia nas populações imigrantes (Selten, *et al.*, 2008); o stress provocado pela mudança de habitação, trabalho ou eventos de vida podem despoletar o desenvolvimento da patologia em indivíduos com fatores genéticos de risco; a discriminação, foram encontradas evidências de que grupos de imigrantes discriminados, apresentariam uma maior taxa de Esquizofrenia que os que não sofreram qualquer tipo de diferenciação (estudos realizados em etíopes imigrados em Israel (Youngmann, *et al.*, 2009), marroquinos na Holanda e caribenhos no Reino Unido (Coid, *et al.*, 2008)) (Tandon, *et al.*, 2008); e défice de vitamina D, especialmente em indivíduos que se deslocam para regiões nórdicas (Tandon, *et al.*, 2008; McGrath, *et al.*, 2010a).

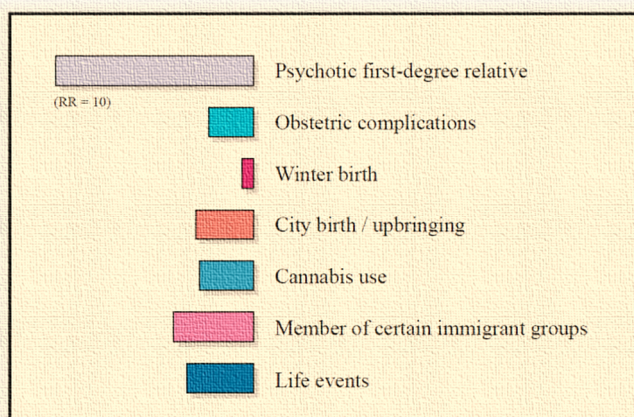


Figura 2.2 Fatores de risco e extensão do seu efeito na Esquizofrenia.

Fonte: Stefan, Martin, Travis, Mike e Murray, Robin M. 2002. *An Atlas of Schizophrenia*.
 Londres : The Parthenon Publishing Group, 2002.

Mortalidade

Enquanto no passado a principal causa de morte de indivíduos com Esquizofrenia seriam as doenças transmissíveis, como a tuberculose, atualmente, essa consequência é perpetrada por acidentes, suicídio e outras patologias (WHO, 1998; Sadock, *et al.*, 2009).

Os esquizofrénicos apresentam uma taxa de mortalidade por todas as causas duas a três vezes superior à da população em geral (WHO, 1998; Ösby, *et al.*, 2000; Auquier, *et al.*, 2006; Høy, *et al.*, 2011). Enquanto noutras patologias psiquiátricas a mortalidade tem vindo a decrescer, os números na Esquizofrenia revelam uma inalteração preocupante (Sadock, *et al.*, 2009).

A morte por causas naturais é a principal razão, sendo responsável por 2/3 do excesso de mortalidade encontrada nestes sujeitos. A sua distribuição é semelhante à da população em geral (Ösby, *et al.*, 2000; Auquier, *et al.*, 2006; Høy, *et al.*, 2011). Apesar deste aspeto, os esquizofrénicos têm um risco oito vezes superior de falecer por causas não naturais comparativamente com a restante população (Høy, *et al.*, 2011).

Um tópico intensamente estudado e debatido acerca desta patologia é o suicídio. A ideação suicida, nestes sujeitos, ainda apresenta uma prevalência bastante elevada (entre 40 a 50%) e as tentativas de suicídio situam-se entre 20 a 50%. Apesar destes dados, houve um decréscimo da prevalência de suicídio nestes indivíduos, de 10% para 4,9% (Auquier, *et al.*, 2006).

O suicídio explica 30% da mortalidade excessiva, apresentando os indivíduos esquizofrénicos um risco dez vezes superior, de cometer suicídio, que o resto da população (Ösby, *et al.*, 2000; Auquier, *et al.*, 2006). O período mais suscetível ocorre no primeiro ano, após o diagnóstico, quando os doentes se encontram mais vulneráveis, ou no período pós alta hospitalar (Ösby, *et al.*, 2000; Stefan, *et al.*, 2002; Auquier, *et al.*, 2006). Após esse ano, o risco decresce, voltando a aumentar ao fim de três anos. A partir dessa altura não estabiliza nem regride. Este facto pode ser explicado pela duração prolongada da patologia, com evolução negativa, a sintomatologia envolvida (isolamento social, depressão (Sinclair, *et al.*, 2004; Buckley, *et al.*, 2009; Acosta, *et al.*, 2012), falta de direção, motivação e objetivos de vida (Kay, *et al.*, 2006)) e a inefetividade farmacológica dos antipsicóticos (Hawton, *et al.*, 2005). O tempo médio entre o diagnóstico e o início do tratamento é também algo prolongado (entre 1 a 2 anos), o que aumenta a inclinação para este resultado. O suicídio nos homens é também mais elevado que nas mulheres (Sadock, *et al.*, 2009).

Entre os fatores de risco para o suicídio encontram-se: comportamento suicida anterior (Kay, *et al.*, 2006), consumo de drogas, fraca adesão à terapêutica instituída e determinados eventos negativos na vida do sujeito. O aumento dos episódios agudos da patologia com períodos de psicose acentuada, hospitalizações e altas sucessivas podem também maximizar este efeito (Auquier, *et al.*, 2006). Comparativamente com a restante população, as tentativas suicidas destes indivíduos apresentam-se mais letais, usando métodos mais eficazes e, na maior parte das vezes, são múltiplas. Os sujeitos com sintomas negativos persistentes têm uma menor tendência para esta ação. Em países desenvolvidos, o risco de suicídio é quase tão elevado como o de desenvolver depressão major (Sadock, *et al.*, 2009).

O risco de desenvolver doenças cardiovasculares está também aumentado neste grupo, principalmente devido a três fatores: o estilo de vida (dieta desequilibrada, falta de exercício físico, abuso de álcool e drogas e consumo excessivo de tabaco), a síndrome metabólica e a doença coronária (Ösby, *et al.*, 2000; Auquier, *et al.*, 2006; Tsai, *et al.*, 2012). A síndrome metabólica caracteriza-se por um aumento da gordura abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia e a sua prevalência é mais elevada nesta população do que em qualquer outra (taxas de prevalências entre 24 a 43% nos homens e 27 a 52% nas mulheres (Auquier, *et al.*, 2006; Liao, *et al.*, 2011)). Também se comprovou que nestes indivíduos existe um risco duas vezes superior de desenvolver doença coronária

comparativamente com a restante população, e que a probabilidade de receber o mesmo tratamento standard em caso de episódios agudos, como o enfarte agudo do miocárdio, é menor. A doença coronária afeta entre 50 a 75% dos indivíduos esquizofrénicos (Auquier, *et al.*, 2006).

Estudos recentes concluíram que existe um risco 2,5 vezes acrescido na mortalidade por cada fármaco antipsicótico adicionado ao tratamento de indivíduos com Esquizofrenia (polimedicação). Além disso, os efeitos adversos da medicação antipsicótica (aumento do intervalo QT, aumento da prevalência da síndrome metabólica, tromboembolismo venoso, arritmias) discutidos adiante neste trabalho contribuem também para a mortalidade na Esquizofrenia. No entanto, o peso desta contribuição no excesso de mortalidade apresentada ainda permanece por esclarecer (Auquier, *et al.*, 2006; Liao, *et al.*, 2011).

Co morbilidades

Como dita o povo “um mal nunca vem só”, entre 46 a 80% (Sadock, *et al.*, 2009) dos indivíduos esquizofrénicos internados, e 20 a 43% (Sadock, *et al.*, 2009) dos doentes em ambulatório apresentam outras patologias concomitantes. Destas co morbilidades fazem parte patologias comuns que afetam os indivíduos esquizofrénicos em maior extensão do que seria atribuível ao acaso e condições raras que tendem a coexistir com a Esquizofrenia. Os indivíduos esquizofrénicos têm um maior risco - especialmente, os que vivem na rua ou consomem drogas - de contrair doenças transmissíveis (VIH/SIDA, Hepatite C, tuberculose) (Kay, *et al.*, 2006; Leucht, *et al.*, 2007) e também de desenvolver patologias crónicas não transmissíveis, como a epilepsia, aterosclerose, diabetes e doenças cardiovasculares (Liao, *et al.*, 2011). Algumas doenças genéticas ou idiopáticas podem coexistir com a patologia psiquiátrica, como a leucodistrofia metacromática, a porfiria intermitente aguda e a doença celíaca. Os indivíduos esquizofrénicos, no entanto, tendem a ser subdiagnosticados nas restantes patologias (Kay, *et al.*, 2006; Sadock, *et al.*, 2009). Já o risco de apresentar artrite reumatoide é diminuto neste grupo de sujeitos (Oken, *et al.*, 1999; Kay, *et al.*, 2006).

Geralmente estes indivíduos também apresentam uma saúde física mais deteriorada, face ao parco cuidado consigo próprio (Liao, *et al.*, 2011).

A percentagem de indivíduos com Esquizofrenia que demonstram humor deprimido em algum ponto da patologia é de, aproximadamente, 25% (WHO, 1998; Breetvelt, *et al.*,

2010). A depressão ocorre essencialmente no início da patologia ou após a psicose. Os indivíduos que experienciam humor deprimido, quando em remissão de um episódio psicótico, apresentam um maior risco de ideação e ação suicidas, devido à percepção da sua condição (WHO, 1998).

O abuso de substâncias é também outro dos problemas neste grupo (Schmidt, *et al.*, 2011). Estudos realizados demonstraram que a prevalência do consumo de tabaco, neste grupo, é entre duas a três vezes superior à da população em geral (Leon, *et al.*, 2005; Lichlyter, *et al.*, 2011). No entanto, não se demonstraram efeitos adversos adicionais, além dos que ocorrem na restante população. Num estudo realizado nos EUA concluiu-se que a prevalência do consumo de tabaco nestes doentes é de 50%; de álcool, 30% e substâncias ilícitas 25% (WHO, 1998; Dixon, 1999). O consumo de cannabis, prevalente em 40-60% dos indivíduos esquizofrénicos (Faridi, *et al.*, 2012), aumenta o risco de psicose, numa relação dose dependente, em particular em indivíduos com predisposição genética para o desenvolvimento da patologia, além de precipitar episódios psicóticos em indivíduos em remissão prolongada (WHO, 1998; Kristensen, *et al.*, 2007; McGrath, *et al.*, 2010b; Kuepper, *et al.*, 2011; Rabin, *et al.*, 2011). Infusões de delta-9-tetrahydrocannabinol despoletaram episódios marcadamente psicóticos em indivíduos doentes e saudáveis, corroborando a afirmação anterior (D'Souza, *et al.*, 2004; D'Souza, *et al.*, 2005).

O consumo de estimulantes também exacerba os episódios psicóticos (Lichlyter, *et al.*, 2011). O consumo de drogas injetáveis pode explicar o comportamento violento nestes doentes, no entanto ainda não existem estudos conclusivos acerca deste tópico (WHO, 1998). Existe evidência que demonstra que os indivíduos esquizofrénicos preferem, quando disponíveis, drogas como anfetaminas, cocaína, cannabis e alucinogénios (WHO, 1998). Todos estes fatores levados em consideração podem explicar as alterações neurológicas encontradas em esquizofrénicos, no entanto não se sabe ainda em que extensão. O consumo de substâncias tem um grande impacto na vida destes indivíduos reduzindo, substancialmente, a efetividade do tratamento, exacerbando os sintomas psicóticos e promovendo o isolamento social e a violência (WHO, 1998; Lichlyter, *et al.*, 2011). Em comparação com países desenvolvidos, o consumo abusivo de substâncias, nestes doentes, não se encontra tão disseminado nos países em desenvolvimento.

CAPÍTULO TRÊS

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Kraepelin e Bleuler formularam as bases da Esquizofrenia, no início do século XX. Posteriormente, a meados do século, surgiram várias orientações conceptuais que resultaram em diferentes critérios de diagnóstico, usados pelos psiquiatras. Com a introdução dos novos fármacos antipsicóticos e antidepressivos, nos anos 50, tornou-se necessário discernir os sintomas associados a cada doença, de modo a aplicar-se o tratamento correto e determinar a sua resposta. Para tal, surgiram as escalas de avaliação quantitativas dos sintomas e comportamentos. A ideia inicial seria a de produzir dados estatísticos para formar um diagnóstico correto e aplicar tratamento direcionado (Sadock, *et al.*, 2009).

Em 1962, surgiu a primeira escala de avaliação de sintomas, desenvolvida por Overall e Gorham, designada *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Esta teve como base escalas anteriormente aplicadas e a avaliação de centenas de homens e mulheres. Era uma escala simples, de fácil utilização e fidedigna. A BPRS foi utilizada (e ainda o é) durante muito tempo, após a sua introdução, para avaliar a resposta ao tratamento de distúrbios psicóticos (Sadock, *et al.*, 2009).

Em paralelo, John Wing com alguns colegas tentaram formular outra escala capaz de resolver a fraca consistência dos diagnósticos da altura. Surgiu, então, a *Present State Examination* (PSE), uma escala mais completa, que avalia 140 sinais e sintomas e requer profissionais treinados para a sua utilização. Foram também criados, simultaneamente, algoritmos para facilitar a interpretação computacional dos dados e identificar grupos de indivíduos com os mesmos sintomas. Apesar de ser um instrumento mais extenso e detalhado, que requer maior dispêndio de tempo na aplicação e gera uma grande quantidade de dados, este sistema foi escolhido para vários estudos em larga escala na área da Esquizofrenia (por exemplo, no Projeto Nacional Cruzado EUA - Reino Unido e no *International Pilot Study of Schizophrenia* - IPSS, da OMS). Apesar destes sistemas de avaliação terem sido desenvolvidos para o amplo espectro de perturbações psiquiátricas existente, tiveram um forte impacto no estudo desta patologia (Sadock, *et al.*, 2009).

Apesar da aplicação destas escalas, os clínicos não devem negligenciar as histórias contadas pelos indivíduos, nem limitar a observação dos indivíduos às mesmas (Sadock, *et al.*, 2009).

Devido à imensa quantidade de informação gerada por estes sistemas de avaliação, os investigadores começaram a tentar perceber padrões sintomatológicos. Foi o caso de Strauss, Carpenter e Bartko. No seu estudo da Esquizofrenia verificaram que dois grupos de sintomas se salientavam: os positivos e negativos e um terceiro associado com “distúrbios de relacionamento”. Outros investigadores chegaram à mesma conclusão, verificando que cada subcategoria sintomática se relacionava de forma independente com os fatores epidemiológicos, cognitivos e genéticos. Estudos realizados em todos os continentes demonstraram os mesmos resultados, a existência de três dimensões: positiva, negativa e desorganizada (Sadock, *et al.*, 2009).

Nas escalas mais comumente utilizadas, fatores como a idade, a gravidade de sintomas, a duração da patologia e períodos sem tratamento não afetam a distinção destas três subsíndromes (Sadock, *et al.*, 2009).

Nos dois sistemas de diagnósticos estas dimensões aparecem com limites mais ténues. O CID-10 não agrupa os sintomas em subsistemas (WHO, 1992) e o DSM-IV-TR apresenta a separação dos sintomas em duas categorias fundamentais: positiva e negativa. Agrupando dentro da positiva, os sintomas psicóticos e a desorganização (APA, 2002). É com base na última classificação que será apresentada a sintomatologia da doença.

Sintomas

É um facto, universalmente aceite, que não existe nenhum sintoma que, por si só, justifique o diagnóstico de Esquizofrenia. No entanto, e através dos dados recolhidos pelos sistemas de avaliação foi possível esboçar um padrão sintomatológico o mais característico possível da patologia.

Os sintomas característicos da Esquizofrenia podem ser agrupados em duas categorias principais: sintomas positivos, que traduzem um excesso ou distorção das funções normais, e sintomas negativos, que refletem uma diminuição ou perda destas mesmas funções (APA, 2002).

Os sintomas positivos incluem distorções do conteúdo do pensamento (delírios), da percepção (alucinações), da linguagem e do processo cognitivo (desorganização discursiva) e do autocontrolo do comportamento (desorganização ou catatonia comportamental) (APA, 2002). Deste modo, os sintomas positivos englobam a “dimensão psicótica” e a “dimensão desorganizada”. Os sintomas negativos incluem restrições da variedade e intensidade de expressões emocionais (embotamento afetivo), da fluência e lógica do pensamento e do discurso (alogia) e da “força de vontade” (avolição) (APA, 2002).

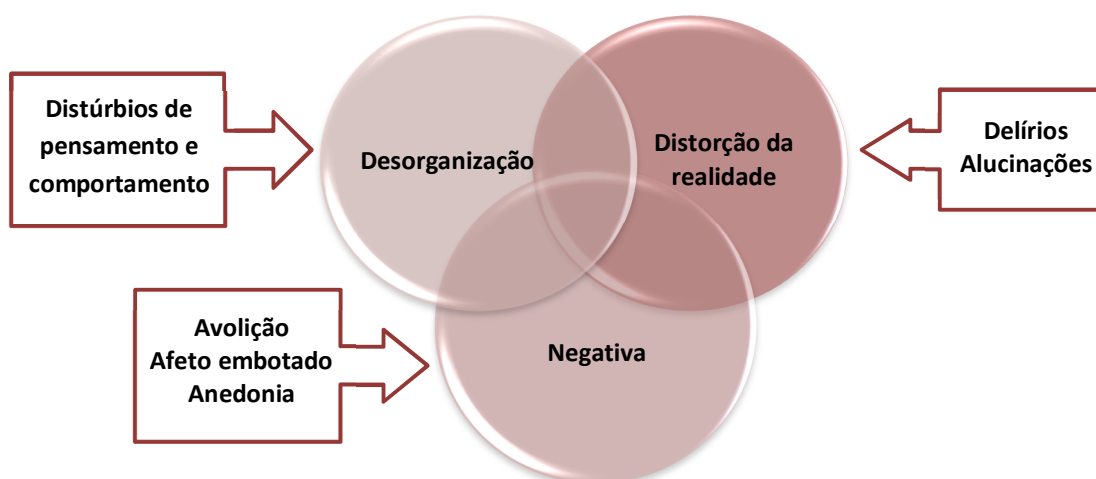


Figura 3.1 Os sintomas da patologia parecem formar três subsíndromes ou dimensões: a positiva ou distorção da realidade, a negativa e a desorganizada.

Adaptado de Stefan, Martin, Travis, Mike e Murray, Robin M. 2002. *An Atlas of Schizophrenia*. Londres : The Parthenon Publishing Group, 2002.

• Sintomas Positivos

Historicamente, o termo psicótico recebeu várias conotações, nenhuma das quais alcançou consenso universal. Neste trabalho leia-se psicose ou psicótico, em referência a certos sintomas da dimensão positiva - os delírios e as alucinações (APA, 2002).

Estes sintomas são, sem dúvida, os mais marcantes do conceito de Esquizofrenia, tendo, ao longo do tempo, sido destacados em detrimento das restantes características fisiopatológicas.

Os delírios ou ideias delirantes são crenças falsamente mantidas (apesar de todas as evidências em contrário) baseadas na interpretação errada de experiências ou percepções e que não estão inseridas na cultura ou subcultura em que o indivíduo se insere, dominando o seu ponto de vista e comportamento (WHO, 1998; APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002). Habitualmente são designados ‘falsas crenças fixas’.

A distinção entre delírios, de ideias fortemente mantidas, pode ser difícil, uma vez que ambas fazem parte de um *continuum* lógico. Além disso, é muito provável que toda a população já tenha experienciado uma ideia deste género ao longo da sua vida. No entanto, o que difere as duas é grau de convicção mantido pelo indivíduo, apesar de toda a evidência em contrário e do impacto deficitário que estas crenças traduzem na vida do sujeito (APA, 2002; Sadock, *et al.*, 2009).

Os delírios podem ser consistentes com o humor dos indivíduos ou não. E designam-se sistematizados quando apresentam um tema comum. Um delírio primário pode formar-se sem qualquer evento ou preocupação precursora, em contraste com os delírios secundários. Uma vez que a percepção da patologia está alterada, podem surgir delírios explicativos das próprias alucinações.

O conteúdo dos delírios é variável e pode ser classificado de acordo com a temática. Os delírios persecutórios são os mais comuns e focam ameaças à segurança pessoal dos indivíduos. Popularmente designado pela “mania da perseguição”, o indivíduo é atormentado pela ideia de que está a ser seguido, envolvido numa armadilha, espiado ou exposto ao ridículo por terceiros ou forças exteriores (APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002; Sadock, *et al.*, 2009). Estes pensamentos podem resultar da interpretação errada de um contexto social ou da intenção de terceiros (Sadock, *et al.*, 2009).

As ideias delirantes de grandeza baseiam-se na ideia de poder ou importância dos sujeitos (por exemplo, possuir poderes especiais ou ser rei) (APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002; Sadock, *et al.*, 2009). Os delírios de autorreferência centram-se na ideia de que determinados gestos, expressões, palavras, letras de músicas ou comportamentos de outros indivíduos ou objetos são especialmente dirigidos a si próprio (APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002). Designam-se delírios somáticos quando se referem ao corpo do indivíduo (Stefan, *et al.*, 2002). Encontram-se também delírios de controlo (ideia de que uma força exterior tem controlo sob o indivíduo) (Wu, 2012), niilismo (noção de que o sujeito está morto ou não existe) e erotomania (crença de que o sujeito tem uma relação com outro indivíduo) (Stefan, *et al.*, 2002).

Os delírios são também divididos em bizarros (delírios implausíveis, de conteúdo incompreensível, não decorrentes da experiência de vida dos sujeitos e considerados fisicamente impossíveis) e não bizarros (uma ideia que, não sendo verdade, é compreensível e tem alguma grau de veracidade). Consideram-se delírios bizarros, aqueles em que o sujeito

crê na perda de controlo sobre si ou os seus pensamentos, por exemplo quando acredita que lhe foram retirados os pensamentos (“roubo do pensamento”) ou que uma ideia lhe foi implantada na mente, “inserção de pensamento” (APA, 2002; Cermolacce, *et al.*, 2010; Wu, 2012). As ideias de controlo também se inserem nesta categoria (APA, 2002). Apesar dos delírios bizarros não serem patognomónicos de nenhuma patologia psiquiátrica, aparecem com mais frequência em doentes esquizofrénicos, diferenciando-os dos restantes. Além disso, pelo DSM-IV-TR, bastam os delírios serem considerados bizarros para isoladamente preencherem o critério A de diagnóstico da patologia (APA, 2002).

As convicções defendidas pelos sujeitos também podem mostrar-se flexíveis e alterar-se de um momento para o outro, pelo processo cognitivo normal, ou devido a uma situação de stress ou preocupação do dia-a-dia (APA, 2002).

Os delírios são comuns em muitas síndromes psiquiátricas, contudo, nesta patologia são mantidos por mais tempo, com maior convicção e traduzem uma perversão cognitiva mais preocupante (Sadock, *et al.*, 2009). Os números apontam para que 80% dos doentes esquizofrénicos apresentem delírios proeminentes em alguma altura da patologia (Andreasen, *et al.*, 1991).

As alucinações definem-se como o processo de perceção sensorial - auditivo, visual, olfativo, gustativo e cenestésico - na ausência de estímulos externos (Andreasen, *et al.*, 1991; WHO, 1998; APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002).

Estas experiências, no entanto, não são exclusivas de indivíduos doentes: um estudo realizado no Reino Unido, Alemanha e Itália, e outro nos Países Baixos concluíram elevadas percentagens de alucinações numa amostra representativa da população geral. Associadas a esta distorção sensorial encontravam-se a ansiedade e algumas drogas (apesar de no último caso não ocorrerem alucinações auditivas) (Sadock, *et al.*, 2009).

Estudos com enfoque na prevalência das alucinações, em diferentes culturas, encontraram números similares, apesar de variar a prevalência de determinado tipo de alucinação (Sadock, *et al.*, 2009).

As alucinações auditivas são as mais frequentes (WHO, 1998; APA, 2002), (o que nem sempre foi o caso (Sadock, *et al.*, 2009)) compreendendo, atualmente, uma prevalência entre 40 a 80% (WHO, 1973; Wu, 2012) nos indivíduos esquizofrénicos. Seguem-se as alucinações visuais, tácteis, olfativas e gustativas, em menor extensão (Thomas, *et al.*, 2007).

As alucinações auditivas são, na grande maioria, percebidas como uma voz (ou vozes), familiar ou não, separada do próprio pensamento do indivíduo (APA, 2002; Wu, 2012). Podem ser descritas como oriundas da mente do indivíduo ou de um qualquer local exterior, podendo ser antecedidas por sentimentos de angústia, ansiedade e, em menor extensão, medo ou raiva. Eventos sociais, doenças físicas e dor crónica também podem aumentar a frequência deste fenómeno (Sadock, *et al.*, 2009).

Apesar deste tipo de alucinações ser, frequentemente, uma voz, também pode tomar a forma de uma canção, ruído, zumbido ou outro som ininteligível (Wu, 2012). Ainda não existe nenhuma explicação plausível para o porquê das vozes alucinatórias serem, geralmente, ameaçadoras ou humilhantes para o indivíduo. No entanto, com o passar do tempo, as alucinações podem mudar de natureza; alguns sujeitos aprendem a viver com a situação e outros experimentam ainda um decréscimo na frequência desta ocorrência. São exceções a este fenómeno, as alucinações que ocorrem ao adormecer (hipnagógicas) ou ao acordar (hipnopômicas) e experiências isoladas de ouvir o próprio nome, situando-se estas dentro dos limites da experiência normal (APA, 2002). Em contextos religiosos, estes fenómenos também não são considerados característicos de perturbações psiquiátricas.

Certos tipos de alucinações auditivas são consideradas particularmente prementes na Esquizofrenia e por isso podem, isoladamente satisfazer o critério A de diagnóstico pelo DSM-IV-TR (APA, 2002). São também estas as que respondem melhor à medicação antipsicótica.

As alucinações visuais são menos comuns que as auditivas, contudo não são raras. Ocorrendo em cerca de 10% dos indivíduos (Stefan, *et al.*, 2002), englobam formas esbatias, flashes coloridos ou orbes brilhantes, podendo mesmo serem percebidas formas completas (animais, figuras humanas, caras ou outras partes do corpo e figuras religiosas, entre outras). Cerca de metade dos esquizofrénicos que sofrem de alucinações auditivas experimentarão também, no curso da patologia, alucinações visuais (o contrário não ocorre com frequência) (Sadock, *et al.*, 2009). Este tipo de alucinação é, geralmente, mais discreto e apresenta uma duração mais limitada que as alucinações auditivas.

Entre 15 a 25% (Sadock, *et al.*, 2009) dos indivíduos esquizofrénicos experimentam alucinações relacionadas com o toque. Sensações como ser tocado por alguém, ou alguma coisa são comuns, assim como a sensação de ter insetos a andar pela pele (ou debaixo

desta), estar a ser queimado, cortado ou electrocutado também podem ocorrer (Sadock, *et al.*, 2009).

As alucinações olfativas e gustativas não têm sido sistematicamente estudadas, mas ocasionalmente os indivíduos relatavam cheiros ou gostos estranhos (Sadock, *et al.*, 2009).

Os indivíduos esquizofrénico apresentam, geralmente, pensamento e /ou comportamento desorganizados (APA, 2002). O primeiro tem de ser inferido, pelo profissional de saúde, através da observação do indivíduo, enquanto o segundo é perceptível pelo seu discurso ou linguagem escrita (WHO, 1998; APA, 2002). Discursos desarticulados e sem um padrão construtivo refletem uma disrupção organizacional do pensamento. Infelizmente, esta área tem sido menos investigada que os restantes sintomas positivos e sintomas negativos, apresentando limites menos definidos (Sadock, *et al.*, 2009). Contudo, a dimensão desorganizada parece ser a característica mais hereditária: estudos familiares e em gémeos demonstraram uma associação entre o grau de parentesco e marcada desorganização na sintomatologia (Sadock, *et al.*, 2009). A desorganização foi também relacionada com a neurocognição, ao contrário dos sintomas positivos, defendendo alguns autores que estas duas dimensões devem ser tratadas em separado (Ventura, *et al.*, 2010).

A desorganização de pensamento (prevalência entre 20 a 50%, aumentando até 75% no primeiro episódio ou exacerbações da patologia) (Sadock, *et al.*, 2009) pode manifestar-se de diversas formas: o “descarrilamento” ou “afrouxamento de associações”, mudança rápida e irracional de um assunto para outro; a “tangencialidade”, quando as respostas às questões são destituídas de qualquer seguimento da conversação; o “discurso circunstancial”, quando a resposta é dada de forma floreada e cheia de rodeios. Esta desorganização pode mostrar-se mais grave com a criação de novas palavras - neologismos - ou tornando-se mesmo incompreensível - “incoerência” ou “salada de palavras” (junção de termos sem qualquer sentido e ligação entre si) (APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002). Os sintomas da dimensão desorganizada são independentes da gravidade dos sintomas psicóticos e tendem a ser mais estáveis ao longo do tempo que os segundos (Sadock, *et al.*, 2009).

No entanto, e como podem ocorrer ligeiras desorganizações discursivas inespecíficas da patologia, estes sintomas têm de ser suficientemente graves para causar défice substancial na capacidade comunicativa e serem inseridos na categoria de diagnóstico da

Esquizofrenia (APA, 2002). Desorganização de pensamento manifestada logo no início da patologia representa um pior prognóstico, assim como a desorganização que não responde ao tratamento (Sadock, *et al.*, 2009). Sintomas mais atenuados de desorganização podem surgir nas fases prodrómica e residual da Esquizofrenia (APA, 2002).

Em relação ao comportamento desorganizado este inclui: estados de agitação e agressão súbitos; gritos ou blasfémias sem qualquer razão aparente; realização de movimentos amplos descoordenados com os membros ou o tronco, enquanto o indivíduo deambula (Sadock, *et al.*, 2009). O indivíduo pode também mover-se como se estivesse a realizar uma qualquer tarefa indecifrável. Estes movimentos podem ser repetitivos, designando-se maneirismos. Os sujeitos também podem mimicar terceiros (ecopraxia) (Stefan, *et al.*, 2002; Sadock, *et al.*, 2009).

A higiene e saúde do sujeito são negligenciadas e a forma de vestir pode mostrar-se errática ou excêntrica (por exemplo, vestir várias camadas de roupa em pleno verão) (APA, 2002). A conduta sexual pública pode ser inadequada e há uma clara despreocupação na realização de tarefas rotineiras (APA, 2002; Sadock, *et al.*, 2009).

Na dimensão desorganizada também se encontra a catatonia, não sendo este traço exclusivo da Esquizofrenia (pode ocorrer em trauma cerebral, noutras perturbações mentais como Perturbações de Humor com Características Catatónicas, em estados físicos gerais: Perturbação Catatónica Secundária a um Estado Físico Geral e Perturbações do Movimento Induzidas por Substâncias) (APA, 2002; Sadock, *et al.*, 2009). Os comportamentos catatónicos englobam um acentuado decréscimo na reatividade ao meio externo e aos estímulos do ambiente, variando desde a resistência ativa a instruções ou tentativas para ser movimentado (negativismo catatónico), manutenção de uma postura rígida (rigidez catatónica), passando pela adoção de posturas inadequadas e bizarras durante longos períodos de tempo (postura catatónica), atividade motora excessiva sem sentido (excitação catatónica) - a mais comum - podendo também atingir graus extremos de inalteração posicional (estupor catatónico) (APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002; Sadock, *et al.*, 2009). Os indivíduos, num estado específico de catatonia, designado flexibilidade cérea, podem manter fixa uma posição “moldada” por outra pessoa (Stefan, *et al.*, 2002).

Um início precoce desta sintomatologia motora está associado com a desorganização de pensamento proeminente e pode predizer um prognóstico pouco favorável (Sadock, *et al.*, 2009).

- **Sintomas Negativos**

Os sintomas negativos dividem-se em primários, se resultam da patologia em si, ou secundários, quando derivam de outras manifestações da doença ou do seu tratamento (APA, 2002; Möller, 2007).

Os sintomas negativos primários ou sintomas “deficitários” (assim designados devido ao seu papel na diminuição das emoções e funcionamento intelectual) (APA, 2002; Möller, 2007) incluem: embotamento afetivo, alogia e avolição (APA, 2002; Winograd-Gurvich, *et al.*, 2006; Möller, 2007).

O embotamento afetivo refere-se a uma restrição na experiência e expressão de emoções (Stefan, *et al.*, 2002). O sujeito apresenta uma aparência imóvel, com contacto ocular e expressão corporal reduzidos (APA, 2002), além de ser incapaz de entender ou reconhecer as emoções de terceiros. Este fator apresenta uma maior predominância em homens, no início precoce e quando ocorre um défice funcional pré-mórbido, sendo um fraco indicador da qualidade de vida dos doentes (Sadock, *et al.*, 2009).

A alogia ou pobreza de discurso é a incapacidade de trabalhar uma conversa: as respostas dos sujeitos são curtas e vazias (de conteúdo). A alogia aparenta uma diminuição de pensamento, traduzida pela restrita fluência e diversidade de discurso (APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002). A prevalência deste sintoma nos indivíduos com Esquizofrenia é de 25% (Sadock, *et al.*, 2009).

Estes indivíduos podem também apresentar uma redução na sua “força de vontade”, energia e interesse - avolição. (APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002)

Outros sintomas como a anedonia e o isolamento social também são encontrados neste âmbito. A anedonia traduz a inaptidão para encontrar ou experimentar prazer nas atividades ou relacionamento com os outros. (APA, 2002; Stefan, *et al.*, 2002; Sadock, *et al.*, 2009). Apesar deste traço ser característico de perturbações depressivas, quando presente na Esquizofrenia considera-se um sintoma negativo. O isolamento social inclui indiferença a relações, diminuição da vontade de socializar, restrição no relacionamento com família e amigos e inaptidão para mostrar intimidade e proximidade a terceiros (Sadock, *et al.*, 2009). Do espectro negativo, os sintomas mais comuns são a avolição e a anedonia. Estima-se que a prevalência de anedonia, nestes indivíduos, seja aproximadamente 50% (Sadock, *et al.*, 2009).

Os sintomas negativos primários são bastante resistentes ao tratamento (Kirkpatrick, *et al.*, 2000a; Kirkpatrick, *et al.*, 2006; Buchanan, *et al.*, 2010) e estão diretamente relacionados com o curso da patologia, predizendo um pior prognóstico com menor probabilidade de remissão funcional (Möller, 2007; Strauss, *et al.*, 2010; Rabinowitz, *et al.*, 2012; Vesterager, *et al.*, 2012). Estima-se que a prevalência dos sintomas negativos (que são independentes dos sintomas positivos (Sadock, *et al.*, 2009)) esteja situada entre 10 a 30%, apresentando taxas mais reduzidas no início e progredindo nos primeiros 5 anos (Möller, 2007; Chang, *et al.*, 2011). Apesar de estarem frequentemente associados ao longo curso, podem preceder o início da patologia (por exemplo, o isolamento social e a anedonia podem prever o início de Esquizofrenia em populações de alto risco (Sadock, *et al.*, 2009)) (Chang, *et al.*, 2011).

Em alternativa, os sintomas negativos podem ser secundários a outras manifestações da doença ou ao próprio tratamento instituído (APA, 2002). Apesar da diferença na etiologia, a expressão clínica é consonante (Möller, 2007). A prevalência destes sintomas é mais difícil de determinar, uma vez que eles aumentam ou diminuem de intensidade de acordo com a causa, podendo também sobrepor-se aos sintomas negativos primários (Möller, 2007).

Os sintomas negativos secundários podem ser consequência de sintomas positivos (por exemplo a paranoia pode resultar em isolamento social, alergia e apatia), de sintomas depressivos (facilitam a anedonia e avolição), desmoralização ou reduzida estimulação do meio. A reduzida expressão facial pode ser um efeito adverso extrapiramidal da medicação, com a bradicinesia a assemelhar-se muito ao embotamento afetivo (APA, 2002; Möller, 2007).

Na distinção de sintomas negativos primários e sintomas negativos secundários a estados depressivos há a ter em conta que na depressão, os doentes experimentam emoções intensas, ao contrário do que é característico na Esquizofrenia onde prevalece uma acentuada diminuição ou ausência de afetos (APA, 2002).

Os sintomas negativos secundários tendem a diminuir no primeiro ano da patologia (exceto os efeitos adversos à medicação) e, com o curso da mesma, fica mais evidente a distinção entre ambos (os sintomas primários não tendem a diminuir com o tempo, nem com o tratamento). No caso de se considerar um sintoma negativo secundário, este não deve ser ponderado no estabelecimento do diagnóstico de Esquizofrenia (APA, 2002).

Os sintomas negativos, no geral, não existem apenas em patologias de foro psiquiátrico, encontrando-se numa forma atenuada em 5 a 10% da população (Winograd-Gurvich, *et al.*, 2006).

As escalas usadas na avaliação deste tipo de sintomatologia são várias: a SANS (*Scale of Assessment of Negative Symptoms* (Rabany, *et al.*, 2011)), a PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) e a NSA-16 (*Negative Symptoms Assessment*), entre outras (Möller, 2007). Estes instrumentos estabelecem a presença e importância de sintomas negativos e documentam a sua alteração com o tempo (Möller, 2007). Estas escalas apresentam vantagens e desvantagens na utilização. Por exemplo, a PANSS permite avaliar, simultaneamente, sintomas positivos e negativos, já as restantes focam em maior extensão os sintomas negativos e têm de ser utilizadas conjuntamente com outras escalas. A SANS apresenta uma história de utilização mais longa, no entanto, clinicamente, a NSA-16 apresenta maior consistência entre culturas. Nenhuma das escalas distingue sintomas negativos primários e secundários, nem separa a sintomatologia negativa da cognição ou sintomas afetivos (Möller, 2007).

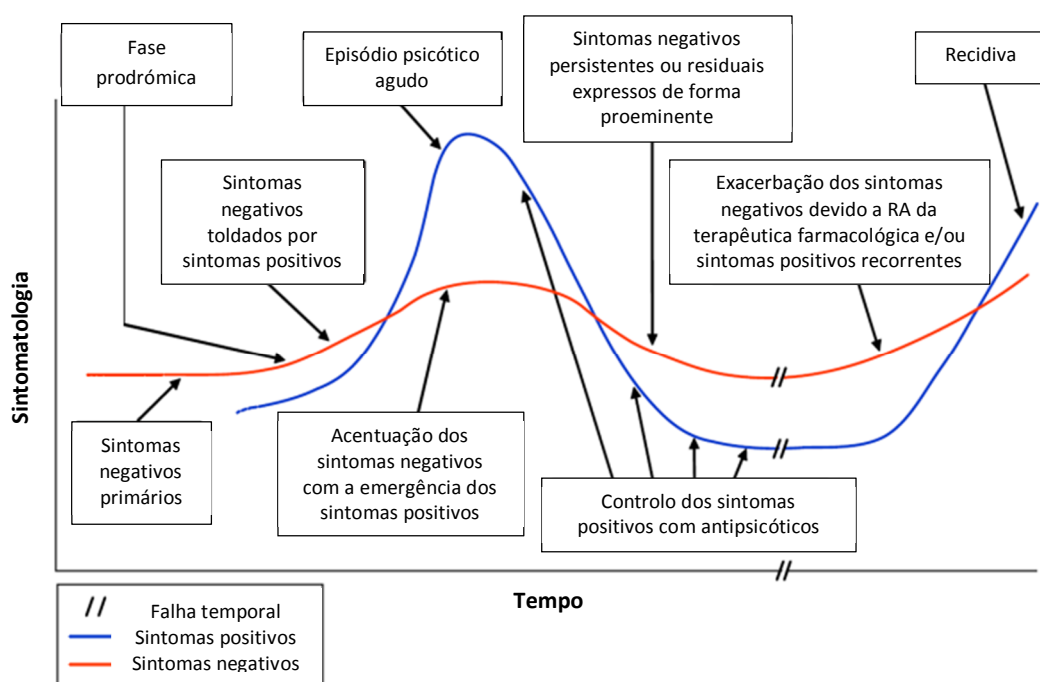


Figura 3.2 Possível expressão dos sintomas positivos e negativos no curso da patologia.

Adaptado de Möller, Hans-Jürgen. 2007. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2007, Vol. 22, pp. 380-386.

A Síndrome Deficitária ou Esquizofrenia Deficitária, não sendo reconhecida como um subtipo característico da patologia, aparenta ser um processo patológico dentro da

síndrome geral – Esquizofrenia - e refere-se aos indivíduos cujos sintomas negativos primários persistem durante pelo menos 12 meses (Kirkpatrick, *et al.*, 2000a; Möller, 2007). Estes indivíduos apresentam menor suscetibilidade para ideias delirantes (com carga emocional), menor ideação suicida e menor taxa de depressão associada em comparação com os que demonstram sintomas psicóticos proeminentes (Kirkpatrick, *et al.*, 1996). Contudo, também apresentam menor probabilidade de recuperação no curso da doença.

Aproximadamente 15 a 20% da população esquizofrénica apresenta esta sub-síndrome, sendo a maioria do sexo masculino (Kirkpatrick, *et al.*, 2000b). Além disso a probabilidade de ter um parente com a mesma patologia é mais elevada comparativamente com a Esquizofrenia não deficitária (Kirkpatrick, *et al.*, 2000b). A síndrome deficitária está associada também a um aumento de nascimentos no verão, revertendo um dos padrões de risco demográficos da Esquizofrenia (Kirkpatrick, *et al.*, 1996; Sadock, *et al.*, 2009).

Depressão e Ansiedade

Muitos, senão a maioria, dos indivíduos com diagnóstico de Esquizofrenia experimentam sintomas depressivos e ansiedade significativos durante o curso da patologia. No entanto, este fenómeno pode passar despercebido à família do doente ou aos clínicos, devido à manifestação geral da Esquizofrenia.

A ansiedade é um dos sintomas comuns nas perturbações do espectro da Esquizofrenia (Esquizofrenia, Perturbação Esquizoafetiva, Perturbação Esquizofreniforme e Perturbação Delirante), especialmente durante a exacerbação aguda dos sintomas psicóticos. Estudos demonstram uma elevada prevalência de ansiedade nestes indivíduos em relação à restante população (14,9% para a fobia social, 12,4% para o stress pós-traumático e 12,1% para o distúrbio obsessivo-compulsivo) (Buckley, *et al.*, 2009). A apresentação de sintomas de ansiedade é frequente por parte dos esquizofrénicos, no entanto estes não costumam satisfazer os critérios de diagnóstico para síndromes de ansiedade completos (Sadock, *et al.*, 2009).

Relativamente às causas deste fenómeno, ainda pouco se sabe. As hipóteses oscilam entre a desregulação de neurotransmissores (dopamina, glutamato, serotonina) e padrões familiares de combinação de perturbações obsessivo-compulsivas (existe evidência que familiares de esquizofrénicos com estas perturbações, têm maior probabilidade de

apresentar ansiedade no curso da Esquizofrenia) (Buckley, *et al.*, 2009; DeVlyder, *et al.*, 2012).

O termo ansiedade descreve diferentes fenómenos, podendo aludir a uma reação psicológica natural a determinado evento, um sintoma ou uma síndrome completa (por exemplo, Distúrbio Obsessivo-Compulsivo, Ataque de Pânico, Stress Pós-Traumático, Fobia Social e Perturbação de Ansiedade Generalizada) (Buckley, *et al.*, 2009).

A ansiedade no curso da Esquizofrenia pode ser causada pelos próprios sintomas da patologia, pelo seu tratamento (por exemplo, os antipsicóticos de segunda geração), ser um efeito da toma de uma substância ou a consequência de outra patologia subjacente. Além disso, pode manifestar-se juntamente com os sintomas do período prodrómico ou constituir uma síndrome independente (Buckley, *et al.*, 2009).

Estudos epidemiológicos sugerem a primeira posição: ansiedade como seguimento dos sintomas da patologia. No entanto, elevados níveis de ansiedade também se encontram associados a exacerbação dos sintomas positivos, além de isolamento social, depressão e ideação suicida (Buckley, *et al.*, 2009). A ansiedade na ausência de psicose é um fator prognóstico negativo e, como parte da fase prodrómica, é mais frequente nos casos de início precoce. De acordo com o estudo ECA, a ocorrência de comportamento obsessivo-compulsivo, fobia social e ataques de pânico aumentam entre 2,6 a 3,5 vezes a probabilidade de desenvolver Esquizofrenia (Buckley, *et al.*, 2009).

Os clínicos devem realizar um historial médico, exame físico, revisão da terapêutica e adesão ao tratamento, além de análises laboratoriais para excluir eventuais fatores orgânicos que possam estar na base dos sintomas ansiosos nestes indivíduos (Buckley, *et al.*, 2009). Para estes sintomas não existe nenhum critério de exclusão formalizado pelo DSM-IV-TR (APA, 2002).

Apesar da tendência para considerar que a depressão não pode ocorrer em simultâneo na Esquizofrenia (devido ao critério de exclusão de Depressão Major preconizado no DSM-IV-TR (APA, 2002)), estima-se que 25% dos indivíduos esquizofrénicos apresentem algum sintoma depressivo no seu período de vida.

A depressão pode ser inerente à psicopatologia característica da Esquizofrenia ou apresentar-se como uma condição coexistente (Subotnik, *et al.*, 1997; Morissette, *et al.*, 2011). O prognóstico varia de acordo com a causa dos sintomas depressivos, a medicação previamente instituída e a exposição a determinados fatores ambientais. Os sintomas

depressivos podem ocorrer durante os episódios psicóticos ou derivarem destes. No primeiro caso a apresentação é menos evidente que a psicose, podendo passar despercebida. Além disso, com a introdução de fármacos antipsicóticos, estes sintomas podem desaparecer (ou persistir no caso de síndromes depressivos) (Buckley, *et al.*, 2009).

Os fatores de risco para o aparecimento dos sintomas depressivos são semelhantes aos da restante população. Adicionalmente também as hospitalizações e altas sucessivas, falta de apoio psicossocial, estigma associado à condição psiquiátrica e conhecimento da própria patologia e das suas limitações aumentam a probabilidade de sintomas depressivos (Buckley, *et al.*, 2009; Subotnik, *et al.*, 1997; Morissette, *et al.*, 2011).

O diagnóstico de uma síndrome depressiva, no contexto da Esquizofrenia, requer outras considerações com traços sobreponíveis: (1) fatores orgânicos (Awad, 1993; Dalack, *et al.*, 1998); (2) disforia induzida por antipsicóticos (Awad, 1993); (3) sintomas negativos (distinguem-se das síndromes depressivas pela inexistência de certas características: culpa, vergonha, sensação de inutilidade, baixa autoestima, pessimismo e manifestação de humor deprimido); (4) depressão como um sintoma da fase prodrómica (cerca de metade experimenta algum sintoma depressivo nesta fase (Rosen, *et al.*, 2006)); (5) Síndrome Depressiva Pós-Psicótica (a depressão surge no decurso de um episódio psicótico, devido ao reconhecimento deste e da patologia, por parte do indivíduo (Sadock, *et al.*, 2009)), (6) estado de desânimo geral ou Perturbação Depressiva (Buckley, *et al.*, 2009). Este último diagnóstico pode ser feito, neste contexto, ao sujeito que apresentando o diagnóstico prévio de Esquizofrenia, não se encontra no meio de um episódio psicótico e manifesta uma síndrome depressiva (preenchendo os critérios para a Perturbação Depressiva do DSM-IV-TR), tendo sido excluído os restantes diagnósticos diferenciais acima referidos (Buckley, *et al.*, 2009).

A depressão está associada a vários prognósticos negativos (Conley, *et al.*, 2007) no decurso da Esquizofrenia: elevado número de re-hospitalizações, fraca resposta ao tratamento psicofarmacológico, maior disfunção cognitiva e social, aumento do encargo familiar e comunitário e aumento das tentativas/taxa de suicídio (Sinclair, *et al.*, 2004; Buckley, *et al.*, 2009; Morissette, *et al.*, 2011; Acosta, *et al.*, 2012).

Como este diagnóstico pode ser difícil de concretizar, existe uma escala, a Escala Depressiva de Calgary, que é útil na deteção de mudanças de humor na Esquizofrenia e pode ser utilizada na avaliação da depressão e do seu tratamento na Esquizofrenia.

Violência

Existe a ideia generalizada que Esquizofrenia é sinónimo de violência irrazoável. A evidência atual suporta esta ideia, mas em pequena extensão, mostrando que uma pequena percentagem dos indivíduos - no entanto, quatro vezes superior à da população em geral (Sadock, *et al.*, 2009) - poderá envolver-se em atos de violência (Bragado-Jimenez, *et al.*, 2012).

O consumo de substâncias (Elbogen, *et al.*, 2009), como o álcool, a não adesão à terapêutica, o desenvolvimento de uma perturbação comportamental na infância e a intensidade e natureza dos sintomas psicóticos (principalmente, episódios psicóticos agudos e de natureza persecutória) são alguns dos fatores predisponentes (Sadock, *et al.*, 2009). O estilo de vida do indivíduo antes do início da patologia também é importante no estudo dos padrões de violência na Esquizofrenia e pode mesmo explicá-los (Taylor, *et al.*, 2008).

Os efeitos violentos do consumo abusivo de substâncias assemelham-se aos valores da restante população, sendo a taxa de violência nestes casos duas a sete vezes superior relativamente aos esquizofrénicos sem co morbilidades (Taylor, *et al.*, 2008; Elbogen, *et al.*, 2009).

Ao contrário do que seria de prever, a preservação da função cognitiva aumenta o consumo de substâncias e, conseqüentemente, o número de ações violentas. Já as alucinações auditivas de comando, uma preocupação do público em geral, não demonstram evidência de aumentar o risco de violência na ausência dos outros fatores (Sadock, *et al.*, 2009).

Perceção da patologia

No estudo IPSS, a falta de perceção da patologia, por parte dos doentes, mostrou-se um sintoma comum (WHO, 1973).

A falta de perceção é patenteada pela reduzida consciencialização da patologia, limitação funcional e ideia de desnecessidade do tratamento (Sadock, *et al.*, 2009). Não resulta de nenhum processo subjacente e requer apenas a capacidade de refletir sobre o próprio e a sua existência. Neste processo, participam determinadas funções cognitivas que, na Esquizofrenia, poderão encontrar-se deficitárias. Complementando esta situação, os

indivíduos baseiam os seus julgamentos, não em evidências, mas em “teimas” infundadas, como o caso dos delírios (Sadock, *et al.*, 2009; Ouzir, *et al.*, 2012).

A baixa perceção da patologia encontra-se associada a sintomas negativos, falta de emotividade, desorganização psicológica e delírios, baixa cooperação dos doentes, decréscimo funcional geral, episódios recorrentes e pior resultado (Ouzir, *et al.*, 2012).

Seria de pressupor que aumentando a perceção da patologia, melhoraríamos a adesão ao tratamento e o prognóstico. No entanto, também foi demonstrado que a tomada de consciência dos sujeitos em relação à sua condição e consequentes implicações pode não ter o resultado final pretendido, aumentando a ideação/ação suicidas (Delaney, *et al.*, 2012), depressão e ansiedade (Sadock, *et al.*, 2009; Ouzir, *et al.*, 2012).

Funcionamento Cognitivo

Ao longo do tempo têm sido realizados diversos estudos no sentido de caracterizar as principais alterações cognitivas na Esquizofrenia, identificar as suas bases neurobiológicas e desenvolver novos alvos terapêuticos (Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010).

Apesar da ênfase atribuída a estas disfunções no passado, por Emil Kraepelin (Kraepelin, 1919) e Bleuler, as classificações atuais não incluem fenómenos cognitivos nos critérios de diagnóstico (Schuepbach, *et al.*, 2002; Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010).

Estudos realizados em 150 indivíduos esquizofrénicos concluíram que 98% destes apresentavam algum tipo de défice cognitivo. Adicionalmente, estudos em gémeos monozigóticos (um doente e um saudável) revelaram um pior desempenho dos indivíduos afetados, nestes testes, em relação aos irmãos saudáveis. Comparando o desempenho em testes de funcionamento cognitivo de indivíduos doentes e saudáveis, os primeiros apresentam um desvio na performance bem abaixo dos indivíduos saudáveis (Heaton, *et al.*, 2001; Kraus, *et al.*, 2007; Gold, *et al.*, 2009). Não se sabe ainda se as disfunções na cognição são ocorrências múltiplas independentes ou fazem parte de um défice generalizado que afeta várias áreas da cognição.

Na literatura encontram-se como principais funções cognitivas afetadas: a velocidade de processamento, atenção/vigilância, memória, processo de aprendizagem verbal e visual, raciocínio/resolução de problemas, compreensão verbal, linguagem e cognição social (Nuechterlein, *et al.*, 2004; Gur, 2011). Deste espectro, os campos com maior prejuízo

funcional são a atenção/vigilância, a aprendizagem/memória verbal, a velocidade de processamento, a fluência verbal e o funcionamento executivo (o último refere-se às funções neurológicas que ativam, organizam, integram e regulam outras funções) (Gur, 2011).

A atenção/vigilância refere-se à capacidade de manter atenção numa tarefa durante um determinado período de tempo. Défices neste campo traduzem dificuldades em perceber uma conversa, seguir instruções (terapêuticas ou no emprego) ou manter um passatempo por algum tempo (por exemplo, ver televisão ou ler) (Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). Um teste padrão utilizado para a sua avaliação é o *Continuous Performance Test* (CPT), em que os indivíduos têm de identificar se os números (de dois a quatro algarismos) que aparecem no ecrã se repetem (Zimmer, *et al.*, 2008).

A aprendizagem/memória verbal inclui, entre outras, a capacidade de apreender e reter a informação verbalizada (Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). Nos indivíduos esquizofrénicos denota-se uma maior dificuldade em recordar a informação recente, comparativamente com a memorizada há mais tempo (Gur, 2011). Os testes usados para avaliar este parâmetro (por exemplo, o *California Verbal Learning Test*) são constituídos por listas de palavras que o indivíduo deve memorizar e repetir logo de seguida. Permitem avaliar a interação entre memória verbal e a capacidade para formar conceitos, através da associação semântica (Zimmer, *et al.*, 2008). Quando este teste é efetuado em estudos de ressonância magnética funcional (RMf), são descritas anomalias durante a fase de aprendizagem nos circuitos fronto-temporais (Gur, 2011).

Em contraste com a anterior, a aprendizagem/memória visual não se encontra tão afetada, referindo-se à capacidade de gerar, reter e manipular imagens visuais (Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). Geralmente é pedido ao indivíduo que desenhe uma figura de memória ou são-lhe mostradas imagens, à semelhança do CPT, e aquele deve identificar quais as que já viu anteriormente (Sadock, *et al.*, 2009).

O raciocínio/resolução de problemas traduz-se pela aptidão para solucionar um novo problema/situação, minimamente dependente dos conhecimentos já adquiridos (Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). Relativamente a este parâmetro podem realizar-se inúmeros testes. O mais utilizado é o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). Desenvolvido para avaliar a capacidade de raciocínio abstrato e estratégia em resposta a mudanças, (Zimmer, *et al.*, 2008) é apresentado ao indivíduo um conjunto de cartas com diferentes formas

geométricas, cores e números de figuras, que têm de ser emparelhadas, com quatro cartas “chave”, de acordo com um destes três princípios. Não é dito ao indivíduo qual o princípio pelo qual deve emparelhar as cartas, mas é-lhe dito se o que utilizou está ou não correto. Quando o indivíduo descobre o princípio pelo qual se deve reger para agrupar as cartas, este é alterado sem aviso. O tempo de aprendizagem da nova regra, a sua aplicação e os erros cometidos são avaliados e quantificados (Zimmer, *et al.*, 2008). Os esquizofrénicos, habitualmente, fazem mais tentativas repetidas de emparelhamento errado, utilizando a regra anterior, assim como indivíduos com danos no lobo frontal, comparativamente com os controlos saudáveis. A baixa performance nestes testes, em conjunto com a reduzida atividade do córtex pré-frontal dorsolateral durante aos mesmos, conduziu à hipótese da hipoativação frontal na Esquizofrenia. Resolver problemas deste género mostra a capacidade adaptativa dos indivíduos às situações volantes do quotidiano, função essa que se encontra deficitária na patologia (Sadock, *et al.*, 2009).

A velocidade de processamento está relacionada com a destreza do indivíduo para acompanhar as tarefas que lhe são atribuídas (Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). Uma escala comumente usada na sua avaliação é a *Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol Test* (constituída por 14 subtestes, que avaliam a capacidade intelectual de adultos entre os 16 e 89 anos de idade (Zimmer, *et al.*, 2008)). Tem-se discutido a hipótese deste ser o campo onde existe maior prejuízo cognitivo, comparativamente com os indivíduos saudáveis, no entanto são necessários mais estudos neste sentido (Sadock, *et al.*, 2009).

Outro dos campos da neurocognição alterado é a fluência verbal. Para testar este aspeto são efetuados dois tipos de avaliações: primeiro é pedido ao indivíduo que pense e verbalize, num minuto, o máximo de palavras iniciadas por determinada letra. Posteriormente, numa segunda avaliação, apresenta-se-lhe uma categoria aleatória (por exemplo, animais, comida), e o indivíduo deve tentar lembrar-se do maior número de palavras pertencentes a essa categoria. Não só os indivíduos esquizofrénicos produzem menos palavras que os controlos, como por vezes escolhem palavras não relacionadas com a categoria apresentada (Sadock, *et al.*, 2009).

A memória imediata é a capacidade do indivíduo reter informação por um pequeno período de tempo (apenas alguns segundos) (Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). Estudos sugerem o envolvimento do córtex pré-frontal dorsolateral nesta tarefa, o que pode estar na base do défice apresentado (Anticevic, *et al.*, 2012).

Já no âmbito da cognição social, os indivíduos esquizofrénicos demonstram uma maior dificuldade em inferir as intenções de terceiros ou compreender o seu estado psicológico (especialmente emoções negativas: medo, raiva e aversão) (Smith, *et al.*, 2002; Gur, 2011), resultando em isolamento social e inadaptação (Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). A cognição social está relacionada com a aprendizagem e compreensão das regras sociais, fazendo parte deste parâmetro processos como a empatia e julgamentos éticos (Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). Este parâmetro é visto, por alguns autores, como uma construção separada do domínio neurocognitivo (Sergi, *et al.*, 2007).

Foi estudado o papel do sistema límbico na identificação das expressões faciais e a sua relação com os sintomas da Esquizofrenia (Gur, 2011). Os resultados mostram que a ativação desta região cerebral se encontra diminuída nos esquizofrénicos. No entanto, aquando do aparecimento de expressões “ameaçadoras”, o medo e a raiva, ocorre uma sobreativação do sistema límbico. Adicionalmente relacionou-se a ativação da amígdala (em resposta à expressão medo) em sujeitos com marcado embotamento afetivo, com a incapacidade de identificar a mesma emoção (Gur, 2011). A ativação da amígdala vai causar a ativação disfuncional de outras regiões do processamento da informação e interromper o processamento nas regiões posteriores, envolvendo uma complexidade de comportamentos, que podem resultar em défices cognitivos (Gur, 2011). Estudos neurobiológicos confirmaram que o processamento da informação adquirida socialmente implica interações complexas e sinérgicas, entre várias regiões neuronais, englobando desde a perceção de estímulos básicos à sua posterior avaliação e reação (Gur, 2011).

A importância da alteração cognitiva, na Esquizofrenia, é suportada pela sua proeminência na fase inicial da patologia, pequena alteração com a redução dos sintomas positivos (Schuepbach, *et al.*, 2002), relação com o prognóstico funcional, evidência de anomalias nos circuitos neurológicos e a sua utilidade como endofenótipo em estudos genéticos que refletem a potencial vulnerabilidade de determinado genótipo na Esquizofrenia (Jablensky, 2005; Gur, 2011).

Embora exista pouca discórdia em relação à existência de alterações cognitivas em indivíduos esquizofrénicos, falta unanimidade no que diz respeito aos aspetos qualitativos e quantitativos desses défices, devido à grande variedade de abordagens metodológicas utilizadas nos estudos avaliadores (Nuechterlein, *et al.*, 2004; Zimmer, *et al.*, 2008). Um em cada três estudos apresenta uma nova escala de avaliação não publicada previamente

(Zimmer, *et al.*, 2008). Da necessidade de criar um padrão para os testes cognitivos, surgiu o programa *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) do Instituto Nacional de Saúde Mental (*National Institute of Mental Health - NIMH*) nos EUA (Nuechterlein, *et al.*, 2004; Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). Este sistema, apesar de específico e sensível, é muito extenso, pouco prático e requer pessoal especializado, não sendo, por esse motivo, usado na prática clínica diária. Foram desenvolvidos outros sistemas, no entanto, todos apresentam uma limitação comum: a dificuldade na extrapolação dos resultados dos testes para o desempenho quotidiano do indivíduo (Nuechterlein, *et al.*, 2004; Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010).



Figura 3.3 Exemplo de testes cognitivos do programa MATRICS.

Adaptado de Burne, T. H. J. 2012. *Schizophrenia in the 21st Century*. Rijeka, Croatia : InTECH, 2012.

Várias teorias causais para as alterações na cognição têm sido simuladas. Na maioria dos doentes o défice cognitivo precede a medicação antipsicótica, podendo mesmo surgir antes do início da patologia (Schuepbach, *et al.*, 2002; Rodríguez-Sánchez, *et al.*, 2008; Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). O défice aumenta após o primeiro episódio psicótico, antes mesmo da instituição de tratamento. Após o tratamento pode haver melhoria de algumas funções ou não (Schuepbach, *et al.*, 2002; Gur, 2011), no entanto, na maioria das vezes, os défices cognitivos mantêm-se relativamente estáveis durante o curso da doença (Heaton, *et al.*, 2001).

Num estudo realizado para avaliar os sintomas positivos e negativos e a cognição após tratamento do primeiro episódio, foi demonstrado que funções cognitivas, como a fluência verbal e a atenção, melhoraram aquando da diminuição dos sintomas negativos. Já

os domínios da cognição que envolvem a aprendizagem/memória verbal mostraram um agravamento após o tratamento (Schuepbach, *et al.*, 2002).

Os problemas cognitivos estão associados, em maior grau, a disfunções cerebrais, do que o resto dos sintomas. Além disso, explicam melhor o prognóstico funcional (Addington, *et al.*, 1999; Ventura, *et al.*, 2009) e a qualidade de vida futura dos indivíduos, que os sintomas positivos ou negativos (Cruz, *et al.*, 2010).

Ainda não foi possível estabelecer uma relação concreta entre os défices neurocognitivos e os sintomas da Esquizofrenia, talvez devido ao reduzido número de estudos que englobem um período de seguimento dos indivíduos superior a 5 anos (Hughes, *et al.*, 2002; Schuepbach, *et al.*, 2002). Em relação aos sintomas positivos, a transitoriedade dos mesmos não deixa avaliar corretamente a neurocognição e a exclusão dos que experimentam um episódio psicótico agudo pode enfraquecer a relação entre ambos. No entanto, graças a estudos previamente efetuados a presença de psicose parece não afetar o desempenho psicológico em testes de cognição. (Heaton, *et al.*, 2001). Quanto aos sintomas negativos, a sobreposição com as funções cognitivas debilitadas, dificulta o estabelecimento de uma associação coerente (Smith, *et al.*, 2002). Existem apenas alguns estudos que relacionam ambos os parâmetros em avaliações transversais (Rodríguez-Sánchez, *et al.*, 2008; Ventura, *et al.*, 2009). Num desses estudos, demonstrou-se que existiria uma relação entre sintomas negativos, prognóstico funcional e avaliação da capacidade cognitiva dos indivíduos. Apesar de a neurocognição ser a principal variável de causalidade na avaliação do prognóstico funcional, parte desse efeito seria mediado por sintomas negativos (Ventura, *et al.*, 2009). Os défices cognitivos aparentam um início e desenvolvimento semelhante aos sintomas negativos, além de estarem relacionados com outros aspetos da Esquizofrenia, como o prognóstico funcional (Ventura, *et al.*, 2009).

Outro estudo realizado em esquizofrénicos evidenciou alterações neurológicas aquando da realização de testes cognitivos: diminuição da atividade do córtex pré-frontal, no lado esquerdo (Curtis, *et al.*, 1998), no desempenho de fluência verbal e redução do volume cerebral do hipocampo e do lobo temporal esquerdo, que explicariam os défices na memória verbal (Wright, *et al.*, 2000). Apesar destes achados, os problemas na cognição não foram associados aos sintomas negativos da Esquizofrenia (na maior parte dos estudos) (Mahurin, *et al.*, 1998; Addington, *et al.*, 1999), os quais estão, por sua vez, relacionados com anomalias no lobo frontal e temporal (Sigmundsson, *et al.*, 2001). Existem evidências

consideráveis que mostram que a amígdala interage com o hipocampo na construção da memória episódica. No entanto este campo necessita de ser ainda investigado (Gur, 2011).

O estudo da neurocognição tem apresentado uma importância crescente, sendo considerado um dos possíveis alvos terapêuticos primários. O funcionamento neurocognitivo aparece também relacionado com a adesão à terapêutica, diminuindo a capacidade dos indivíduos de cumprir as recomendações clínicas.

Etiologia

Apesar de apontados vários fatores de risco para o desenvolvimento da patologia (genes, vírus, fatores ambientais, fatores perinatais, consumo de substâncias e outros) (McDonald, *et al.*, 2000; Cannon, *et al.*, 2003; Goldsmith, *et al.*, 2008), as causas da Esquizofrenia permanecem ainda uma incógnita (Goff, *et al.*, 2010).

Genética

Estudos em gémeos demonstraram que existe uma forte componente genética na base da Esquizofrenia. Observa-se uma concordância em gémeos monozigóticos para Esquizofrenia entre 50 a 60% e em gémeos dizigóticos entre 10 a 15%. No entanto, caso a etiologia fosse apenas atribuída à genética, a concordância para a Esquizofrenia, em gémeos monozigóticos, seria 100% e, se fosse geneticamente independente, o risco seria o mesmo que o da população em geral, cerca de 1% (Cardno, *et al.*, 1999; Kringlen, 2000; Sullivan, *et al.*, 2003).

Existe unanimidade também no que diz respeito ao risco dos familiares em primeiro grau de indivíduos esquizofrénicos. Em comparação com os grupos controlo, aqueles indivíduos apresentam um risco entre cinco a dez vezes superior de desenvolver a patologia, o qual vai decrescendo em parentes mais afastados (Tsuang, *et al.*, 2001). Em familiares em 2º e 3º grau, o risco aumenta seis ou duas vezes, respetivamente.

Estudos de *linkage* e associação encontraram *loci* (Levinson, *et al.*, 2003) possivelmente associados à patologia. Foram identificados alguns genes, principalmente envolvidos na neurotransmissão dos impulsos nervosos – genes que codificam recetores, enzimas e neurotransmissores, e mais recentemente genes envolvidos na plasticidade sináptica - com possível significado para a etiologia da Esquizofrenia (Prasad, *et al.*, 2002;

Wong, *et al.*, 2003; Henquet, *et al.*, 2006; Dwyer, *et al.*, 2010; O'Connell, *et al.*, 2011; Corvin, 2012; Zhang, *et al.*, 2012). Estes estudos excluíram a hipótese da Esquizofrenia ser causada por um único gene (Olgiati P, *et al.*, 2009).

Estudos realizados em indivíduos adotados e nas suas famílias (biológica e adotiva) constituem uma estratégia interessante de comparação entre fatores genéticos e fatores ambientais. A investigação realizada neste campo demonstrou um risco acrescido de desenvolver a patologia em crianças adotadas com pais biológicos esquizofrénicos (ou pelo menos um deles), mas apenas em ambientes familiares adotivos problemáticos (Tienari, *et al.*, 2004; Olgiati P, *et al.*, 2009).

Apesar dos avanços nas técnicas de investigação, os resultados neste campo são variáveis e pouco reprodutíveis. Mais de metade dos indivíduos esquizofrénicos não apresenta história clínica da patologia e a semelhança de fenótipos pode ser causada por inúmeras mutações.

Fatores ambientais

- Perinatal

Uma variedade de fatores ambientais pode influenciar o curso e prognóstico da patologia. Algumas complicações durante a gravidez (Boog, 2004; Byrne, *et al.*, 2007) podem aumentar o risco de desenvolvimento de Esquizofrenia: hemorragia, partos antecipados, incompatibilidade sanguínea, hipoxia fetal, infeção materna, crescimento fetal anormal, complicações no parto (Cannon, *et al.*, 2002; Clarke, *et al.*, 2006; Byrne, *et al.*, 2007; Olgiati P, *et al.*, 2009). A má-nutrição da mãe pode também afetar o feto: estudos realizados em períodos de escassez de alimentos nos Países Baixos e na China foram associados a um risco duas vezes superior de desenvolvimento de Esquizofrenia nas crianças (Susser, *et al.*, 1996; Clair, *et al.*, 2005; Xu, *et al.*, 2009). Outros fatores, associados a este risco, incluem crianças de gravidezes não desejadas e a morte do pai antes do nascimento (Myhrman, *et al.*, 1995; Herman, *et al.*, 2006). No entanto, estas hipóteses estão a perder força perante novas evidências.

- Infeção

Vários agentes infecciosos (Dickerson, *et al.*, 2003; Leweke, *et al.*, 2004; Fruntes, *et al.*, 2008; Meyer, *et al.*, 2009) estão inseridos no estudo da Esquizofrenia: estudos

epidemiológicos denotaram um aumento da prevalência de Esquizofrenia em indivíduos nascidos durante epidemias de *H. influenza* (Brown, *et al.*, 2010) e em nascimentos durante os meses de Inverno/início da Primavera (o que pode estar associado à exposição materna acrescida nessa época ao vírus da influenza); uma elevação nos anticorpos IgG para *toxoplasma gondii* parece aumentar o risco de Esquizofrenia entre 60 a 70% (Brown, *et al.*, 2005; Mortensen, *et al.*, 2007); foi sugerida uma associação entre o citomegalovírus (CMV) e a Esquizofrenia, devido a níveis elevados de IgG contra o CMV no plasma sanguíneo e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos esquizofrénicos em 1º episódio psicótico; encontram-se achados mistos em relação à influência do vírus herpes *simplex* tipo 2 e o risco de desenvolver a patologia, enquanto uns estudos alertam acerca do risco acrescido na infeção materna (Buka, *et al.*, 2008), outros não encontram relação entre ambos (Buka, *et al.*, 2001).

- Inflamação

A ativação do sistema imunitário resulta num aumento de citocinas em circulação, e esse aumento tem sido observado em indivíduos esquizofrénicos (Miller, *et al.*, 2011). As citocinas atravessam a barreira hemato-encefálica ou podem ser produzidas localmente no SNC por microglia ativada, podendo ser responsáveis pela psicose, a sua exacerbação ou défices cognitivos (Monji, *et al.*, 2009).

Algumas patologias autoimunes estão associadas a uma maior prevalência nestes indivíduos, como a anemia hemolítica adquirida, doença celíaca, cistite intersticial e tirotoxicose (Eaton, *et al.*, 2006). Uma exceção, neste caso, é a artrite reumatoide, a qual apresenta uma prevalência entre indivíduos esquizofrénicos menor que a da restante população (Oken, *et al.*, 1999).

Ensaio clínicos investigam agora a capacidade anti-inflamatória de determinados agentes no tratamento e prevenção da psicose, incluindo: ácidos gordos Ω -3 (Amminger, *et al.*, 2010; Zemdegs, *et al.*, 2010; Akter, *et al.*, 2012; Gama, *et al.*, 2012), minociclina, estatinas e anti-inflamatórios não esteróides (Akhondzadeh, *et al.*, 2007).

A inflamação, na Esquizofrenia, pode também ser responsável por parte das doenças cardiovasculares (devido à diminuição da elasticidade dos vasos sanguíneos inflamados) (Hennekens, *et al.*, 2005) e diabetes (Kohen, 2004).

- Consumo de substâncias

Dados epidemiológicos apontam para um elevado consumo de substâncias e dependência na Esquizofrenia (30-60%) (Olgati P, *et al.*, 2009). Em adolescentes o consumo regular de cannabis duplica o risco de desenvolver episódios psicóticos (Moore, *et al.*, 2007) e este efeito é dose-dependente, sendo particularmente perigoso em indivíduos com predisposição genética (Henquet, *et al.*, 2004). Histórias familiares de Esquizofrenia são mais frequentes em indivíduos com episódios psicóticos e dependência, comparativamente com indivíduos com psicose, mas sem qualquer consumo de substâncias (Henquet, *et al.*, 2004).

É, no entanto, necessário estabelecer uma relação genético-ambiental que explique o desenvolvimento de psicose em resposta ao consumo de cannabis. O gene *COMT* parece relacionado com este fator (Caspi, *et al.*, 2005).

- Eventos de vida

Algumas ocorrências na vida dos indivíduos podem facilitar o desenvolvimento do primeiro episódio psicótico e aumentar a suscetibilidade do aparecimento de sintomas depressivos em indivíduos esquizofrénicos (Olgati P, *et al.*, 2009). Além disso, estes indivíduos parecem afetados em maior extensão por eventos problemáticos e stressantes do quotidiano (Myin-Germeys, *et al.*, 2001; Kesting, *et al.*, 2013).

Fisiopatologia

A fisiopatologia refere-se ao processo anormal que medeia a manifestação clínica da patologia (Porth, 2011), o que no caso da Esquizofrenia parece ainda incerto. No entanto, hipóteses têm sido formuladas.

Teorias Neuroanatômicas

- Aumento ventricular

O aumento ventricular é um dos campos em estudo, constituindo a alteração morfológica mais consistente em estudos de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).

Os ventrículos constituem cavidades cerebrais onde se encontram células endimárias especializadas produtoras de LCR (Seeley, *et al.*, 2003). Estas estruturas dividem-se em ventrículos laterais, terceiro e quarto ventrículos (Seeley, *et al.*, 2003).

Aproximadamente 79% (Kay, *et al.*, 2006) dos estudos reportam um aumento ventricular nas suas conclusões. No estudo de Raz (1990), o efeito da ventriculomegália apresentada foi de 0,7 e no de Lawrie (1998) (Kay, *et al.*, 2006), concluiu-se uma diferença de 40% no volume ventricular (Harrison, 1999). Em várias análises de estudos anteriores denotou-se uma conclusão comum: o volume cortical em indivíduos esquizofrénicos apresenta-se menor e o volume ventricular superior ao do grupo controlo (Wright, *et al.*, 2000; Pantelis, *et al.*, 2005; Vita, *et al.*, 2006; Sayo, *et al.*, 2012). O aumento ventricular é também acompanhado por uma perda de tecido cerebral que ronda os 3% (Kay, *et al.*, 2006).

Apesar da diferença de volume ventricular, entre os grupos observados, ser estatisticamente significativa, o aumento ventricular não é excessivamente anormal. Radiologistas habitualmente consideram os exames de indivíduos esquizofrénicos dentro do limite da normalidade (Seidman, *et al.*, 2003). Além disso, nas conclusões destes estudos existe uma sobreposição de indivíduos doentes e controlos (tal como nos restantes parâmetros analisados neste ponto), o que indica que muitos destes indivíduos apresentam um volume ventricular normal. A importância desta conclusão ainda não foi totalmente estabelecida (Harrison, 1999).

O aumento ventricular pode, provavelmente, ser uma manifestação secundária de atrofia cerebral ou o resultado de outro processo de decréscimo local/generalizado da massa cerebral. Esta disfunção no tamanho ventricular foi encontrada também em parentes (de primeiro grau) de indivíduos esquizofrénicos (Seidman, *et al.*, 1997; Cannon, *et al.*, 1998; Haren, *et al.*, 2012) e em sujeitos com Perturbação Esquizotípica da Personalidade (Buchsbaum, *et al.*, 1997).

Estudos realizados em gémeos mostraram também evidência interessante neste campo. Um estudo em gémeos monozigóticos discordantes para Esquizofrenia mostrou que os irmãos afetados apresentam ventrículos aumentados (Suddath, *et al.*, 1990) e uma menor extensão cortical e hipocampal (Noga, *et al.*, 1996). Outro estudo em gémeos salientou que existem genes que potenciam o risco de desenvolver Esquizofrenia e que estes estão provavelmente envolvidos em processos de desenvolvimento neuronal (Haren, *et al.*, 2012).

Questiona-se agora se o aumento ventricular poderá ser um indicador de risco do desenvolvimento da Esquizofrenia (Seidman, *et al.*, 1997; Francis, *et al.*, 2012).

- Sistema Límbico

O sistema límbico engloba partes do cérebro hemisférico e do diencefalo. Este sistema associa-se aos instintos de sobrevivência básica, como a memória, a reprodução e a nutrição, estando também envolvido no processo emocional (Seeley, *et al.*, 2003). Várias regiões do sistema límbico - o hipocampo (associado à memória), o córtex entorrinal (atenção), o cíngulo ou circunvolução cingulada e a amígdala (relacionada com a expressão das emoções e afiliação social) - encontram-se associadas a estudos em esquizofrénicos (Harrison, 1999).

Num estudo realizado em indivíduos, com um início de patologia recente, foram demonstradas algumas diferenças em relação a indivíduos com um curso crónico. O volume do hipocampo apresentou-se reduzido em ambos, no entanto não foi encontrada redução do volume da amígdala aquando de indivíduos em 1º episódio (Vita, *et al.*, 2006), contrastando com os estudos anteriores (Wright, *et al.*, 2000).

Estudos baseados em RMf demonstraram alterações metabólicas em repouso e durante a realização de testes de atenção, no cíngulo anterior, em sujeitos com Esquizofrenia. Além disso, foi descrita nesta região, uma redução dos interneurónios GABA (neurónios inibitórios que libertam ácido γ -aminobutírico (GABA), regulando os neurónios excitatórios que existem nos principais circuitos do hipocampo e córtex) em estudos com cadáveres.

Trinta e um estudos encontraram 77% de alterações nas estruturas medianas do lobo temporal – hipocampo (Nelson, *et al.*, 1998), amígdala, giro parahipocampal, córtex entorrinal (Harrison, 1999; Seidman, *et al.*, 2003; Vita, *et al.*, 2006) – apresentando uma das maiores percentagens de anomalias cerebrais relacionadas com algum sintoma da Esquizofrenia (Harrison, 1999; Wright, *et al.*, 2000). Dois estudos sobre a complexidade anatómica do córtex entorrinal, no entanto, não encontraram qualquer evidência de alterações citoarquitectónicas nesta estrutura em indivíduos afetados (Akil, *et al.*, 1997; Krimer, *et al.*, 1997).

A substância cinzenta - constituída por conjuntos de corpos celulares e axónios não mielinizados (local de integração do sistema nervoso) (Seeley, *et al.*, 2003) - aparece

reduzida em maior extensão que a substância branca - axónios mielinizados responsáveis pela propagação dos potenciais de ação (Seeley, *et al.*, 2003) - em estudos realizados em indivíduos esquizofrénicos com primeiro episódio psicótico não afetivo (Kay, *et al.*, 2006). Este estudo suporta a hipótese que as anomalias no cérebro destes indivíduos já existem aquando do primeiro episódio psicótico (Zipursky, *et al.*, 1998).

- Córtex pré-frontal

O lobo frontal é importante na função motora voluntária, motivação, agressão, sentido de olfato e humor. Este elemento é responsável pela integração da informação proveniente das restantes regiões corticais e algumas regiões subcorticais, para a execução de comportamentos objetivos, assim como é responsável pela memória de trabalho, atenção e bloqueio de interferências (externas e internas) (Anticevic, *et al.*, 2012; Strauss, *et al.*, 2012). A região inferior do córtex pré-frontal engloba a expressão de emoções (Seeley, *et al.*, 2003). Dado o seu papel único, não admira que este campo esteja envolvido na etiologia da Esquizofrenia.

A análise de TC, em alguns estudos, resultou na visualização de atrofia na região pré-frontal, enquanto em outros estudos com RM foram descritas diminuições do volume desta estrutura (Wright, *et al.*, 2000; Pantelis, *et al.*, 2005). Nos primeiros estudos realizados com RMf observou-se uma diminuição da perfusão nos lobos frontais. Este estudo foi reproduzido usando PET-CT (Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computorizada) sugerindo uma diminuição na utilização de glucose e um decréscimo no fluxo sanguíneo na região frontal (Knable, *et al.*, 1996). Noutros estudos foi detetada uma menor ativação dos lobos frontais, em esquizofrénicos, a realizar tarefas relacionadas com a função cognitiva, quando em comparação com os controlos. Questiona-se esta conclusão, uma vez que os indivíduos esquizofrénicos mostram um desempenho marcadamente inferior em testes cognitivos, não se percebendo se a ativação em menor extensão da região frontal é um défice primário ou secundário à cognição deficitária (Weinberger, *et al.*, 2001).

As alucinações auditivas foram associadas com o aumento na região Broca (uma porção do córtex pré-frontal responsável pela produção de linguagem, o que suporta a hipótese deste sintoma ser semelhante a um “discurso interno anormal”) (Hugdahl, *et al.*, 2012). Estudos de RM mostraram alterações consistentes com anomalias na conectividade da matéria branca possivelmente devido à desmielinização fibrosa em esquizofrénicos

(Buchsbaum, *et al.*, 1998; Bora, *et al.*, 2012; Lee, *et al.*, 2012). Apesar de por vezes contraditórios, os estudos de neuroimagem evidenciam anomalias na região orbitofrontal. Na maioria, estas alterações relacionam-se com a sintomatologia da Esquizofrenia, mostrando diferenças na localização de acordo com o sexo dos sujeitos e diferenças de acordo com a duração da patologia: os défices na matéria cinzenta apresentam-se mais generalizados em indivíduos com curso crónico, comparativamente com indivíduos não tratados em primeiro episódio (Bora, *et al.*, 2012). Parece haver também evidências da diminuição da espessura cortical (Edgar, *et al.*, 2012), perda de células piramidais, malformações celulares, perda de interneurónios GABA e falência nos processos que envolvem a migração neuronal (Benes, *et al.*, 2001; Nakazawa, *et al.*, 2012).

A maioria das anomalias anteriores traduziu-se num declínio funcional sugerindo um défice global na expressão genética, mais especificamente na glicoproteína Reelin. Segregada pelos interneurónios GABA, esta glicoproteína encontra-se presente na matriz extracelular, e pondera-se que seja necessária para a transcrição de determinados genes importantes para plasticidade sináptica e mudanças morfológicas associadas com a aprendizagem (Kay, *et al.*, 2006).

- Lobo temporal

O lobo temporal recebe e avalia os estímulos olfativos e auditivos e desempenha um papel importante na memória. As porções anterior e inferior designam-se por “córtex psíquico” e estão associadas a funções cerebrais como o pensamento abstrato e o juízo crítico (Seeley, *et al.*, 2003).

Devido ao seu papel na audição, colocou-se a hipótese de estar relacionado com as alucinações auditivas. De facto, estudos baseados em RM demonstraram uma diminuição no tamanho do giro temporal superior na Esquizofrenia. No entanto, este achado não é transversal aos estudos conhecidos (Vita, *et al.*, 2006). De modo semelhante, foi questionado se a região de Wernicke, importante para a construção e organização do discurso, mediará a desorganização de pensamento no processo patológico. Suportando esta suposição, surgiram relatos de sujeitos com lesões vasculares e outras, na região em questão, com conseqüente desenvolvimento de afasia de Wernicke, uma disrupção no discurso que se assemelha à desorganização de pensamento presente na Esquizofrenia.

Estudos com RM relacionaram prejuízo morfológico, nesta região, com a desorganização conceptual da Esquizofrenia (McCarley, *et al.*, 1999).

O hipocampo é uma estrutura do lobo temporal essencial na consolidação de memórias de longa-duração. Défices na sua estrutura e funcionamento são consistentes com a observação de estudos imagiológicos (Heckers, 2001) e *postmortem* em indivíduos esquizofrénicos (Tamminga, *et al.*, 2010). Constitui um dos achados do envolvimento desta área, a incapacidade para recrutar o hipocampo durante tarefas cognitivas que envolvam a memória, como recordar um acontecimento (Heckers, 2001; Weiss, *et al.*, 2003). Outros estudos corroboraram esta afirmação ao demonstrarem, nas suas conclusões, diferenças anatómicas consistentes (por exemplo, diminuição do volume hipocampal) nos cérebros destes sujeitos (Noga, *et al.*, 1996; Nelson, *et al.*, 1998; Harrison, 1999; Heckers, 2001; Heckers, *et al.*, 2002; Bast, 2011; Lodge, *et al.*, 2011).

- Corpo estriado

O corpo estriado engloba os dois núcleos do cérebro hemisférico (Seeley, *et al.*, 2003) e foi tradicionalmente ligado à execução de programas motores. O seu interesse para o estudo da Esquizofrenia adveio da sobreposição de manifestações clínicas (psicose e outro comportamento tipicamente esquizofrénico) entre a patologia psiquiátrica e doenças primárias do corpo estriado, como a Doença de Parkinson e a Doença de Huntington (Glenn, *et al.*, 2010).

Os fármacos antipsicóticos antagonizam os recetores D₂, os quais estão localizados no cérebro, maioritariamente, no corpo estriado dorsal. Surgiu então a hipótese dos recetores D₂ estarem na base da fisiopatologia da Esquizofrenia. Adicionalmente foram também encontrados, em estudos *postmortem*, recetores D₂ com densidade superior nestes sujeitos. No entanto, a exposição a fármacos neurolépticos causa sobrerregulação dos recetores D₂, o que pode explicar este achado.

Atualmente pensa-se que o corpo estriado dorsal medeia os efeitos secundários extrapiramidais dos fármacos antipsicóticos, e com base em estudos realizados em ratinhos sobre o mecanismo destes fármacos, concluiu-se que o corpo estriado ventral (núcleo *accumbens*) pode estar envolvido na eficácia da farmacoterapia antipsicótica (Esslinger, *et al.*, 2012).

- Tálamo

O tálamo é a maior porção do diencéfalo e engloba um conjunto de núcleos pares e simétricos. Esta região influencia o humor e os movimentos globais do corpo associados com emoções fortes, como o medo ou a raiva e está envolvida na integração sensorial (Seeley, *et al.*, 2003).

O tálamo recebe informação da região subcortical, passando-a para o córtex. Uma teoria defende que esta região atua como um filtro da informação sensorial que segue para o córtex. Um défice nesta região poderia explicar parte do fenómeno retratado pelos esquizofrénicos acerca do excesso de estímulos sensoriais (alucinações). Vários estudos de RM mostraram uma redução do volume e funcionamento anormal do tálamo em sujeitos com Esquizofrenia. Estudos *postmortem* sugerem perda celular e redução do volume desta estrutura (Harrison, 1999; McCarley, *et al.*, 1999).

- Circuitos neuronais

Será possível que uma lesão isolada num circuito neuronal resulte na disfunção de toda a rede?

Bleuler, na sua teoria acerca da Esquizofrenia, havia afirmado “*the thousands of associations guiding our thought are interrupted by this disease... The thought processes, as a result, become strange and illogical, and the associations find new paths*” (“As centenas de associações que conduzem o nosso pensamento estão interrompidas pela patologia... Como resultado, os processos lógicos tornam-se estranhos e irracionais e as associações encontram novos caminhos”) (Harrison, 1999). No entanto, apenas recentemente a sua teoria acerca da interrupção na linha de pensamento dos indivíduos esquizofrénicos, encontrou uma justificação. Os atuais modelos neuropsicológicos e imagiológicos reportam que alterações na ligação entre as diferentes áreas neuronais podem encontrar-se disfuncionais, explicando o mecanismo fisiopatológico da psicose (Friston, *et al.*, 1995; Bullmore, *et al.*, 1998).

Apesar da opinião não ser unânime, em relação ao tema, e a evidência ser ainda circunstancial, a Esquizofrenia aparece associada a uma diminuição da atividade sináptica no córtex pré-frontal dorsolateral. Foi proposto um modelo, *Developmentally Reduced Synaptic Connectivity* (DRSC), que suportava que défices na matéria cinzenta poderiam resultar de densidade sináptica reduzida de base (devido a fatores genéticos e/ou perinatais) ou a um

processo de regulação neurológica de alteração da estrutura neuronal com consequente redução do número de neurónios e sinapses, durante a adolescência ou início da idade adulta. Outros estudos reportam que a principal anomalia na Esquizofrenia seria a ligação entre as diferentes áreas, em vez do tamanho da rede ou do número de neurónios. Os mesmos autores sugerem que uma “falha na inibição” ao nível celular está presente na Esquizofrenia e pode estar associada a uma “falha na inibição” ao nível cognitivo. De acordo com Lafargue e Brasic (Lafargue, *et al.*, 2000), anomalias envolvendo o circuito fronto-temporo-límbico explicariam os défices na memória e organização comumente observados em esquizofrénicos. Estes autores conceptualizaram uma hipótese na qual um dano nos mecanismos gabaérgico e glutamérgico, durante a formação do córtex, poderia contribuir para a manifestação posterior da sintomatologia da Esquizofrenia.

- Eletrofisiologia

O eletroencefalograma (EEG) é o registo das ondas rítmicas provocadas por uma alteração do potencial elétrico que ocorre principalmente no córtex cerebral. A amplitude e a frequência das ondas são proporcionais aos potenciais elétricos produzidos pela propagação do impulso nervoso no cérebro. Na repetição de EEGs com um determinado estímulo, podem surgir potenciais elétricos relacionados com o seu processamento específico, designando-se estes por potenciais relacionados com eventos (PREs). Na Esquizofrenia, o PRE P300, que ocorre aproximadamente 300 milisegundos após a introdução de um estímulo é considerado um marcador biológico de risco da patologia (Blackwood, *et al.*, 1991; Decoster, *et al.*, 2012).

Teorias Neuroquímicas

- Dopamina

Uma excessiva atividade sináptica de dopamina (Harrison, 1999) - um neurotransmissor (geralmente excitatório) (Seeley, *et al.*, 2003) precursor de adrenalina e envolvido na sensação de recompensa - pode estar envolvida na fisiopatologia da Esquizofrenia (Kapur, *et al.*, 2000; Katsung, *et al.*, 2009; Lodge, *et al.*, 2011). Esta hipótese é suportada por várias evidências: o efeito antagonista dos fármacos antipsicóticos nos recetores pós sinápticos de dopamina D₂ do SNC, particularmente no sistema fronto-mesolímbico; substâncias que aumentam a atividade dopaminérgica, como a levodopa

(precursor), anfetaminas (aumentam a libertação de noradrenalina nos terminais pré-sinápticos, bloqueiam a recuperação de noradrenalina da fenda sináptica pelos terminais pré-sinápticos e inibem a ação da monoamina oxidase (MAO) (Seeley, *et al.*, 2003)), ou apomorfina (um agonista direto), exacerbam os sintomas psicóticos na Esquizofrenia; evidências em indivíduos esquizofrénicos que não receberam qualquer tratamento (em estudos *portmortem*) sugerem um aumento do número de recetores D₂ no corpo estriado; estudos com PET demonstraram um aumento dos recetores de dopamina em indivíduos esquizofrénicos tratados e não tratados, em comparação com indivíduos saudáveis; o sucesso da terapia antipsicótica resulta na alteração da quantidade de ácido homovanílico (HVA), um metabolito da dopamina, no LCR, plasma e urina (Katsung, *et al.*, 2009) (Harrison, 1999; Katsung, *et al.*, 2009; Lodge, *et al.*, 2011).

Apesar das evidências anteriores, esta teoria apresenta ainda muitas lacunas, nomeadamente no que diz respeito à eficácia dos antipsicóticos. Além disso, o efeito dos antipsicóticos no sistema dopaminérgico torna indistintas as conclusões retiradas dos estudos em sujeitos medicados (Harrison, 1999).

A introdução da clozapina no tratamento desta patologia levantou algumas questões pertinentes. A clozapina, um antipsicótico atípico, provou ser o fármaco mais eficaz no tratamento da Esquizofrenia crónica, apesar de apresentar uma das mais baixas taxas de ocupação dos recetores (Infarmed, 2010). No entanto, novas imagens PET salientaram a importância destes recetores, mostrando que os fármacos antipsicóticos típicos e atípicos são efetivos, quando a taxa de ocupação daqueles é superior a 65% (Kapur, *et al.*, 2000; Yilmaz, *et al.*, 2012). Uma diferença importante entre os antipsicóticos típicos e atípicos é a sua afinidade para os recetores D₂: fármacos como a clozapina demonstram menor afinidade para estes recetores, dissociando-se mais rapidamente, comparativamente com os antipsicóticos típicos, como o haloperidol, que demonstram uma afinidade elevada para estes locais (Sayo, *et al.*, 2012).

Os recetores de dopamina não se restringem a um só tipo - D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ – e o interesse em relação os restantes tem aumentado gradualmente, aumentando o número de hipotéticos locais disfuncionais com interesse para a Esquizofrenia (Harrison, 1999). Um número reduzido de recetores D₁, no córtex pré-frontal de indivíduos esquizofrénicos não expostos a antipsicóticos, foi uma das evidências relatada (Knable, *et al.*, 1996; Kapur, *et al.*, 2000).

Outro modelo em investigação defende que a disfunção dopaminérgica no corpo estriado (ao nível do controlo da libertação de dopamina pré-sináptica) pode ser a causa dos sintomas positivos da Esquizofrenia, enquanto que défices de dopamina no córtex pré-frontal podem resultar nos sintomas negativos da patologia (alguns ensaios clínicos mostram uma melhoria dos sintomas negativos com a utilização de agonistas dopaminérgicos) (Kay, *et al.*, 2006).

- Serotonina

A hipótese do envolvimento da serotonina na fisiopatologia da Esquizofrenia surgiu da relação entre o LSD (dietilamina do ácido lisérgico), uma substância alucinogénica, e o seu efeito como agonista dos recetores da serotonina (Harrison, 1999). A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) uma amina, geralmente inibitória, está implicada nas alterações de humor, na ansiedade e indução de sono (Seeley, *et al.*, 2003).

Alterações em ambos os recetores, 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, são encontradas em sujeitos não tratados com antipsicóticos, em estudos *postmortem*, mas estudos usando PET, em indivíduos esquizofrénicos com diagnóstico recente e não medicados, mostraram recetores inalterados (Trichard, *et al.*, 1998), o que sugere que estas alterações possam ocorrer no decurso da patologia (Harrison, 1999).

O interesse atual centra-se no papel do recetor 5-HT_{2A}, uma vez que uma elevada afinidade para este recetor explicaria as diferenças na resposta à terapêutica e efeitos secundários manifestados pelos novos antipsicóticos; e polimorfismos no gene do recetor constituem um fator de risco (minor) no desenvolvimento da Esquizofrenia (Anttila, *et al.*, 2007).

A clozapina apresenta uma afinidade relativamente elevada para recetores específicos deste neurotransmissor (5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}). Os novos antipsicóticos - atípicos - apresentam uma razão de afinidade para os recetores 5-HT_{2A}/D₂ superior, o que poderia sugerir um desequilíbrio químico serotonina/dopamina, na Esquizofrenia. A ligação aos recetores serotoninérgicos, dependendo da região cerebral, pode resultar num aumento do desempenho cognitivo, diminuição dos sintomas depressivos e a ligação aos recetores D₂ poderia minorar os efeitos secundários extrapiramidais dos antipsicóticos. Outros dois recetores, 5-HT₆ e 5-HT₇, foram propostos no desenvolvimento de novos fármacos,

formando, por isso, novos candidatos para o estudo da fisiopatologia da Esquizofrenia (Lieberman, *et al.*, 1998).

Têm surgido várias evidências (em estudos comportamentais, neuroquímicos e eletrofisiológicos) sobre a interação funcional entre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, podendo a desregulação de um ou ambos estar na base fisiopatológica da Esquizofrenia (Lieberman, *et al.*, 1998).

- Recetor N-Metil-D-Aspartato e Glutamato

O aminoácido glutamato é um neurotransmissor geralmente excitatório envolvido no processo de aprendizagem, memória e desenvolvimento cerebral (Seeley, *et al.*, 2003). O interesse neste recetor surgiu devido à semelhança entre a psicose induzida pela fenilciclina e outros antagonistas não competitivos deste recetor e a psicose esquizofrénica. A fenilciclina é um antagonista não competitivo do recetor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e produz um estado de psicose que inclui desorganização conceptual, alucinações auditivas, delírios e sintomas negativos (Malhotra, *et al.*, 1996; Harrison, 1999; Charych, *et al.*, 2009). A fenilciclina e outros inibidores potentes dos recetores NMDA provocam danos neuronais, não sendo, por este motivo, usados em investigação nestas populações (Malhotra, *et al.*, 1996).

Uma estratégia usada para contornar este problema e estudar o papel do recetor NMDA na Esquizofrenia passa pela administração de doses subterapêuticas do anestésico cetamina. Tal como a fenilciclina, esta liga-se ao recetor NMDA inibindo o influxo de cálcio, no entanto, ao contrário da fenilciclina, produz efeitos clínicos menos marcados e apenas temporários. Os efeitos da cetamina incluem disrupção do estado de atenção e incapacidade de lembrar acontecimentos recentes, produzindo sintomas positivos (por exemplo, desorganização de pensamento e distorções percetuais) e sintomas negativos (como o embotamento afetivo). Apesar de não produzir alucinações e delírios, o antagonismo dos recetores NMDA interfere diretamente com capacidades cognitivas específicas (Malhotra, *et al.*, 1996).

Pensa-se que o recetor NMDA seja necessário na condução dos axónios ao seu destino final durante o desenvolvimento neuronal. Têm sido também reportadas várias anomalias na transmissão glutamérgica ao nível do córtex frontal, hipocampo, sistema

límbico, corpo estriado e tálamo, tudo áreas envolvidas no estudo da fisiopatologia da Esquizofrenia (Kay, *et al.*, 2006).

- GABA

O ácido γ -aminobutírico é responsável pela maioria da inibição pós-sináptica no cérebro e alguma inibição pré-sináptica na medula (Seeley, *et al.*, 2003; Charych, *et al.*, 2009). O seu papel na fisiopatologia da Esquizofrenia advém de evidência reportada em ensaios clínicos que as benzodiazepinas (BDZ) – agonistas dos recetores GABA – administradas em conjunto com fármacos antipsicóticos, ou como tratamento único, são efetivas na redução dos sintomas esquizofrénicos em alguns subgrupos em teste. Em segundo lugar estudos *postmortem* denotaram um défice nos interneurónios GABA ao nível do cíngulo anterior e do córtex pré-frontal e uma diminuição da recaptção GABA no hipocampo (Benes, *et al.*, 2001). Os neurónios gabaérgicos são especialmente suscetíveis a hormonas glucocorticóides e a excitotoxicidade glutamérgica (Nakazawa, *et al.*, 2012).

- Neuropéptidos

Colocou-se a hipótese de alguns péptidos poderem participar na fisiopatologia da Esquizofrenia. A neurotensina, um péptido encontrado no SNC, trato gastrointestinal e no sistema circulatório, mostrou interesse, após a descoberta em alguns neurónios dopaminérgicos e devido à sua ação moduladora na neurotransmissão de dopamina (Binder, *et al.*, 2001; Katsung, *et al.*, 2009). Em estudos pré-clínicos, denotaram-se efeitos semelhantes da neurotensina, ao de fármacos antipsicóticos (Binder, *et al.*, 2001). Adicionalmente demonstrou-se que os indivíduos esquizofrénicos teriam uma redução dos níveis de neurotensina no LCR, comparativamente com os controlos saudáveis e indivíduos com outras perturbações neuropsiquiátricas (Widerlöv, *et al.*, 1982; Sharma, *et al.*, 1997). Baixos níveis de neurotensina no LCR têm sido associados com um aumento da desorganização de pensamento, delírios e alucinações (Binder, *et al.*, 2001).

Existem outros péptidos, como a somatostatina, a dinorfina, a substância P (neurotransmissor excitatório nas vias de transmissão da dor) (Seeley, *et al.*, 2003) e o neuropéptido Y, em estudo nesta área (Kay, *et al.*, 2006).

- Noradrenalina

Alguns indícios mostram que um aumento da função noradrenérgica pode estar relacionado com a recorrência de episódios psicóticos em alguns subgrupos de indivíduos esquizofrénicos. Além disso apenas a clozapina provoca um aumento da função noradrenérgica central e periférica. Houve também um estudo a demonstrar uma melhoria nos sintomas positivos relacionada com o aumento dos níveis de noradrenalina plasmática (Kay, *et al.*, 2006).

Teoria Bioquímica

O estudo do sistema glutamérgico, nesta patologia, sugere que o antagonismo dos recetores NMDA aumenta a libertação espontânea e induzida de dopamina, intensificando a hipótese da hipoglutamergia, encontrada na Esquizofrenia, relacionar-se com a hiperdopaminergia. Carlsson e colegas puseram a hipótese do desenvolvimento de psicose depender da interação entre as vias dopaminérgicas e glutamérgicas no corpo estriado (Kay, *et al.*, 2006).

É interessante a relação entre o glutamato e a serotonina. A serotonina apresenta-se mais importante, aparentemente, que a dopamina na estimulação comportamental induzida pela hipoglutamergia (Kay, *et al.*, 2006).

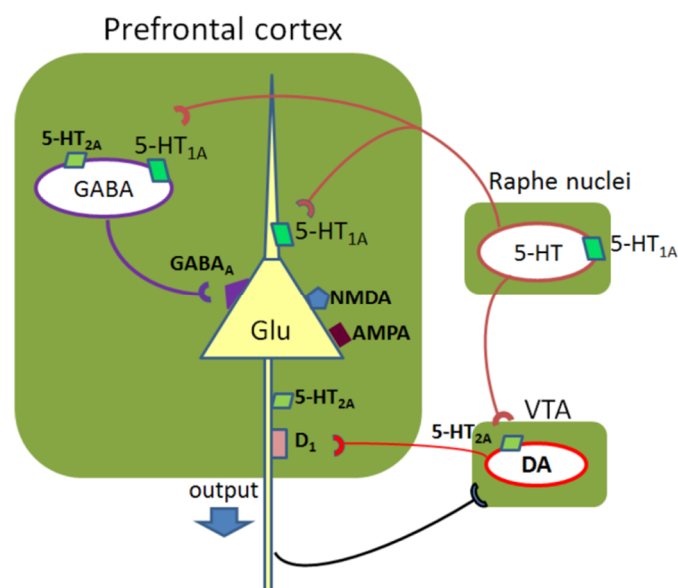


Figura 3.4 Envolvimento neuronal no córtex pré-frontal envolvendo neurónios glutamérgicos, GABA, 5-HT e dopaminérgicos.

Fonte: Burne, T. H. J. 2012. *Shizophrenia in the 21st Century*. Rijeka, Croatia : InTECH, 2012.

Desenvolvimento Neuronal versus Processo Neurodegenerativo

Teorias sobre o desenvolvimento neuronal defendem que uma disrupção neste processo possa estar na origem da patologia. Neste sentido, o prejuízo neuronal ocorre muito antes do início da patologia, interagindo com processos celulares normais: maturação celular, proliferação, migração, apoptose, alterações sinápticas, e pressupõe a não progressão do processo patológico (Pantelis, et al., 2005).

Existe alguma evidência a corroborar esta teoria: (1) a Esquizofrenia não apresenta, geralmente, uma deterioração progressiva, como observado na demência; (2) as anomalias morfológicas presentes no cérebro dos indivíduos esquizofrénicos (aumento ventricular, redução das estruturas mesolímbicas) estão presentes no início da patologia e não evoluem com o tempo; (3) a gliose (processo que ocorre na patologia ativa como parte da reparação celular com produção de células da glia - células não neuronais que dão suporte e proteção aos neurónios (Seeley, et al., 2003)) não é geralmente encontrada em estudos *postmortem* em sujeitos esquizofrénicos (Harrison, 1999; Pantelis, et al., 2005).

O porquê da Esquizofrenia manifestar-se apenas na adolescência/início da idade adulta pode ser explicado pelo facto das estruturas envolvidas na anomalia ainda estarem em desenvolvimento até esta fase, silenciando a sintomatologia (Pantelis, et al., 2005). Esta teoria é, apesar das evidências referidas, controversa e encontra-se ainda sob investigação (Kay, et al., 2006).

CAPÍTULO QUATRO

DIAGNÓSTICO

Critérios de diagnóstico

Consenso nunca pertenceu à história do conceito de Esquizofrenia. No entanto, os atuais sistemas de classificação utilizados para o diagnóstico desta patologia: o *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais*, Revisão Textual, 4ª edição (DSM-IV-TR), da Associação Americana de Psiquiatria (APA, 2002) e a *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde* (CID-10) da OMS (WHO, 1992), apresentam entre si um elevado grau de concordância (Sadock, *et al.*, 2009).

Ambos os sistemas expõem uma definição mais reduzida do termo em comparação com os seus predecessores. E a maior diferença entre ambos surge no padrão de curso da patologia. Em anexo apresentam-se em detalhe os critérios de diagnóstico de cada classificação.

Comparando ambos os sistemas de classificação, conclui-se que o CID-10 explora em maior extensão e com mais detalhe os sintomas da Esquizofrenia, dando ênfase à classificação dos sintomas feita por Schneider (Shorter, 2005).

Enquanto o DSM-IV-TR requer seis meses de duração dos sintomas (incluindo um mês de sintomas de fase ativa ou psicóticos, ou menos se for instituído tratamento efetivo), o CID-10 engloba apenas um. No entanto, os seis meses requeridos pelo DSM-IV-TR, além de englobarem a primeira fase de sintomas psicóticos – fase ativa – incluem também os sintomas atenuados, residuais ou negativos. No CID-10, estes últimos não fazem parte do critério de diagnóstico. Caso o diagnóstico seja feito pelo DSM-IV-TR e não se totalizarem os seis meses, o diagnóstico será Perturbação Esquizofreniforme. No CID-10, caso os sintomas psicóticos tenham uma duração inferior a um mês, diagnostica-se Perturbação Esquizofrénica Aguda.

Além disso, o DSM-IV-TR exige deterioração social e ocupacional para a conclusão do diagnóstico, contrastando com o CID-10, que não expressa essa exigência e declara que esta pode não ser inevitável. O CID-10 também inclui uma categoria, a Esquizofrenia simples, a qual não figura no DSM-IV-TR, e que não requer a presença de sintomas psicóticos para o diagnóstico da patologia (WHO, 1992; APA, 2002; Sadock, *et al.*, 2009).

Os critérios de exclusão são algo semelhantes, tendo, em ambos, de ser descartada a hipótese dos sintomas serem o efeito fisiológico de outra patologia pré-existente ou substância ilícita ou medicamentosa.

No DSM-IV-TR é exigido que se excluam perturbações esquizoafetivas e de humor, não podendo ocorrer, concomitantemente, com os sintomas psicóticos (e fase residual), depressão, mania ou alterações de humor ou, caso estes ocorram, a sua duração deve ser inferior à dos primeiros. O CID-10 defende que podem ocorrer episódios maníacos e depressivos, aquando do diagnóstico, se estes sucederem ao início dos pressupostos pelos critérios de diagnóstico (WHO, 1992; APA, 2002; Sadock, *et al.*, 2009).

Subtipos

Os subtipos, defendidos nos dois sistemas de classificação, são duas faces da mesma moeda, apresentado apenas pequenas diferenças da classificação original de Kraepelin. No entanto, estas construções idealizadas são bastante controversas, uma vez que não têm em consideração variantes biológicas, apresentam pouca coerência, a longo prazo e frequentemente variam durante o curso da patologia. Por essas razões os subtipos da Esquizofrenia - paranóide, desorganizado, catatónico, indiferenciado e residual - são considerados pouco úteis, do ponto de vista clínico e maus indicadores da resposta ao tratamento e evolução da patologia (Sadock, *et al.*, 2009). Hoje em dia estão a ser ativamente investigados esquemas alternativos de subtipificação. A alternativa que atualmente dispõe de melhor fundamentação empírica propõe que as 3 dimensões da psicopatologia (psicótica, desorganizada e negativa) possam combinar-se de formas diferentes nos indivíduos com Esquizofrenia (APA, 2002).

O diagnóstico de um subtipo baseia-se no quadro clínico (sintomatologia predominante) que o sujeito apresenta aquando da sua avaliação psiquiátrica ou admissão a uma unidade de saúde, podendo, assim, variar no decurso da doença (APA, 2002).

A Esquizofrenia paranóide é, de todos os subtipos, a que tem um prognóstico mais favorável (um facto algo interessante já que é a mais comum). Os sintomas característicos incluem: delírios - podem ser múltiplos, mas, normalmente são construídos em torno de um tema coerente - e alucinações auditivas, geralmente relacionadas com os delírios. Apesar de paranóide significar, noutros contextos, persecutório, isto não significa que as alucinações

ou delírios tenham, obrigatoriamente, esse carácter. Estão excluídos deste subtipo sintomas como: discurso desorganizado ou inapropriado, comportamento catatónico ou disfuncional, afeto embotado, avolição e distúrbio afetivos, preservando, o doente, um certo grau de funcionalidade cognitiva e emocional. O início tende a ser tardio, em relação aos restantes subtipos (WHO, 1992; APA, 2002).

No subtipo desorganizado - ou hebefrénico (termo apenas usado no CID-10) - existe uma desorganização do pensamento no geral: o discurso é incoerente e muitas vezes acompanhado de risos, caretas, repetições e outros trejeitos e maneirismos. Os indivíduos apresentam distúrbios emocionais e comportamentais, não demonstrando quaisquer objetivos, o que torna difícil a realização de tarefas quotidianas. Os delírios e alucinações são acessórios ao diagnóstico e apresentam-se fragmentados ou pouco sistematizados. O início dos sintomas ocorre geralmente cedo, entre os 15-25 anos de idade, e o prognóstico é desanimador, com rápida progressão de sintomas negativos, principalmente a perda de volição e emotividade e uma baixa percentagem de remissão (WHO, 1992; APA, 2002).

O subtipo catatónico é, especialmente, caracterizado por distúrbios psicomotores, que variam ao extremo, incluindo: (1) imobilidade motora - rigidez muscular e postura fixa - ou o excesso desta, através de movimentos involuntários peculiares e aleatórios, não influenciados por nenhum estímulo externo; (2) negativismo extremo (ato de contrariar: manter uma postura rígida, para contrariar as tentativas de ser movido da mesma posição ou resistir a instruções); (3) mutismo; (4) maneirismos; (5) ecolalia – “papaguear”, repetição de sons, palavras ou frases ditas por terceiros - e (6) ecopraxia – imitação repetida dos movimentos de outra pessoa, como se tratasse de um mimo. Estas características expõem o doente a um maior risco de desnutrição, exaustão, hiperpirexia ou autoagressão (WHO, 1992; APA, 2002).

A catatonia pode ser encontrada noutras patologias, como encefalopatias e em distúrbios emocionais e, atualmente ocorre (talvez devido à instituição precoce de medicação) com menor frequência nos países desenvolvidos, comparativamente com as estimativas do passado. O fenómeno catatónico pode também ser combinado com um estado de sonho vivido, acompanhado de alucinações (WHO, 1992; APA, 2002).

No subtipo indiferenciado inserem-se os sujeitos que cumprem os requisitos gerais do diagnóstico da patologia (ou critério A, pelo DSM-IV-TR), mas não os critérios específicos para os subtipos paranóide, desorganizado e catatónico. Ou que exibam as características

destes três subtipos, mas sem nenhuma predominância particular. Este diagnóstico é, em suma, feito pela exclusão dos restantes subtipos (WHO, 1992; APA, 2002).

A Esquizofrenia residual é o subtipo utilizado para caracterizar aqueles indivíduos que no passado sofreram episódios psicóticos, mas cujo quadro clínico atual não apresenta sintomas psicóticos positivos dominantes - delírios, alucinações, discurso e comportamento desorganizado e incoerente. No entanto, estes podem apresentar, ainda, sintomas negativos (por exemplo, distúrbios emocionais, embotamento afetivo, discurso pobre ou avolição) ou sintomas positivos atenuados (comportamento excêntrico, crenças peculiares e discurso pouco coerente). Se ainda existirem delírios ou alucinações, estes não predominam no quadro clínico, nem são acompanhados de grandes distúrbios emocionais (WHO, 1992; APA, 2002).

Esta fase pode ser limitada e representar a transição entre um episódio psicótico e remissão completa. Contudo, se o curso da patologia for crónico, este período estender-se-á, com ou sem exacerbações (WHO, 1992; APA, 2002; Sadock, *et al.*, 2009).

O CID-10 descreve, ainda, um sexto subtipo, a Esquizofrenia Simples. Esta caracteriza-se por um desenvolvimento rápido - aparentemente inofensivo - e progressivo de distúrbios comportamentais, incapacidade de responder às exigências da sociedade e declínio social. As alucinações e os delírios - psicose - não são necessários para formalizar o diagnóstico de Esquizofrenia Simples, assim como o surgimento dos sintomas negativos, não é, necessariamente, precedido por aqueles (WHO, 1992; Sadock, *et al.*, 2009).

Apesar do prognóstico e tratamento dos diferentes subtipos variar, a Esquizofrenia paranóide e a Esquizofrenia desorganizada representam os subtipos com menor e maior severidade, respetivamente (WHO, 1992; APA, 2002).

Pelo DSM-IV-TR, o código de diagnóstico da patologia representa-se, especificando o subtipo e o padrão de curso: por exemplo – 295.30 Esquizofrenia, Tipo Paranóide, Com Sintomas Residuais Interepisódicos de Sintomas Residuais, e Com Sintomas Negativos Dominantes (APA, 2002).

Diagnóstico Diferencial

Como discutido, anteriormente, é necessário excluir algumas patologias, de modo a efetuar-se um diagnóstico o mais completo e preciso possível e a antecipar e administrar o

tratamento correto. Apresentam-se como diagnósticos diferenciais para a Esquizofrenia patologias como a Doença de Addison, Distúrbio Bipolar, Doença de Behcet, Síndrome Churg-Strauss, Citomegalovírus, várias Encefalopatias, Défice de ácido fólico, Demência secundária à doença de Huntington, Síndrome Wernicke-Korsakoff, Doença de Wilson, entre outras.

No entanto, psiquiatras e outros profissionais de saúde apresentam mais dificuldades, quando a diferenciação se faz em relação a outras patologias psiquiátricas, uma vez que são várias as condições físicas que apresentam sintomas psicóticos e outros, sobrepostos com os apresentados pelos doentes esquizofrénicos. Adiante, faz-se a sua distinção baseada em algumas das características fulcrais das patologias psiquiátricas mais relevantes.

A Perturbação Psicótica Secundária a Um Estado Físico Geral, um *delirium* ou uma demência são diagnosticados quando existe evidência através da história clínica, exame físico (com a realização de TC ou RM e punção lombar), ou análises laboratoriais (à função tiroideia, despiste de doenças sexualmente transmissíveis, como a sífilis, níveis de folatos e vitamina B12), que indiquem que os delírios ou alucinações são uma consequência direta de outra patologia – tumor ou abscesso cerebral, síndrome de Cushing e défice de vitamina B12, por exemplo (APA, 2002; Kay, *et al.*, 2006).

Perturbações Psicóticas Induzidas por Substâncias, o *Delirium* Induzido por Substâncias e a Demência Persistente Induzida por Substâncias diferenciam-se do diagnóstico de Esquizofrenia, quando existe uma substância (ou um conjunto de substâncias) – drogas de abuso, toxinas, fármacos - que se julgue responsável, etiologicamente, pelos delírios ou alucinações. Por exemplo, o uso de cocaína ou anfetaminas pode produzir alucinações e delírios; a toma de fenilciclina pode causar uma mistura de sintomas positivos e negativos; o consumo crónico de álcool é responsável pela psicose de Korsakoff (Kay, *et al.*, 2006). Isto pode observar-se atentando se o início da psicose coincide com a toma da substância e se é mantida com a sua manutenção. É necessário relacionar o uso (quantidade e frequência) com a gravidade dos sintomas psicóticos e conhecer os efeitos específicos de cada substância. Idealmente, o médico deve reavaliar o indivíduo durante um período de abstinência (no mínimo, quatro semanas), o que nem sempre é fácil (APA, 2002).

Distinguir Esquizofrenia de Perturbações de Humor com Características Psicóticas e Perturbação Esquizoafetiva é complicado, uma vez que distúrbios emocionais e de humor também ocorrem em algumas fases do processo esquizofrénico (fase prodrómica, ativa e residual). No entanto, é relevante aqui determinar se a psicose ocorre, exclusivamente, em períodos de mudanças de humor. Se assim for, o diagnóstico é o de Perturbação de Humor, com características psicóticas. Já para o diagnóstico de Perturbação Esquizoafetiva deve existir um episódio de humor – depressivo, maníaco ou misto - concomitante, com os sintomas de Esquizofrenia de fase ativa (critério A, pelo DSM-IV-TR). Além disso, os sintomas emocionais devem apresentar-se durante um período de tempo longo e os delírios ou alucinações devem estar presentes, pelo menos, duas semanas na ausência dos outros. A condição deve apresentar-se com sintomas de fase ativa ou residuais durante um período ininterrupto que pode variar. O período mínimo para o diagnóstico de Perturbação Esquizoafetiva é de um mês, indo de encontro ao tempo necessário para satisfazer o critério A de Esquizofrenia. Na Esquizofrenia, por sua vez, os sintomas emocionais têm uma duração breve, comparativamente, com a duração do próprio distúrbio e ocorrem apenas durante a fase prodrómica e/ou residual, ou não ocorrem por completo. Quando os distúrbios emocionais coincidem com a Esquizofrenia e têm significado clínico particular, pode ser feito um diagnóstico adicional: Perturbação Depressiva Sem Outra Especificação (se apenas ocorrem episódios depressivos major) ou Perturbação Bipolar Sem Outra Especificação (se existe mania e depressão ou episódios mistos) (Kay, *et al.*, 2006).

Por definição a Esquizofrenia distingue-se de Perturbação Esquizofreniforme através da duração. O critério para o diagnóstico de Esquizofrenia (pelo DSM-IV-TR) são seis meses, enquanto na Perturbação Esquizofreniforme, a duração total dos sintomas tem de ser superior a um mês, mas inferior a seis. A Perturbação Esquizofreniforme também não apresenta declínio funcional. Já a Perturbação Psicótica Breve pode apresentar delírios e alucinações, discurso desorganizado ou catatonia com a duração mínima de um dia e, no máximo, um mês (Kay, *et al.*, 2006).

O diagnóstico diferencial, Perturbação Delirante, faz-se com base na natureza dos delírios (os quais são não bizarros) e na não ocorrência dos restantes sintomas característicos da Esquizofrenia (as alucinações, discurso ou comportamento desorganizado e incoerente ou sintomas negativos relevantes). Este distúrbio é mais semelhante ao subtipo paranóide, uma vez que este último não inclui dificuldades no discurso ou particularidades

comportamentais, nem distúrbios emocionais e está associado, em menor escala, a declínio funcional e social do que os restantes subtipos (Kay, *et al.*, 2006).

O diagnóstico de Perturbação Psicótica Sem Outra Especificação é feito quando não existe informação suficiente para escolher entre Esquizofrenia ou outros distúrbios psicóticos – como a Perturbação Esquizoafetiva – ou para determinar se os sintomas derivam do abuso de alguma substância ou são induzidos por outra patologia. Este impasse ocorre, geralmente, no início do processo de diagnóstico.

Apesar da Esquizofrenia partilhar certos sintomas (distúrbios na fala, no comportamento e nas relações interpessoais) com as Perturbações Globais do Desenvolvimento, como o Autismo, estas últimas são normalmente percebidas durante a primeira infância ou início da segunda (geralmente, antes dos três anos), enquanto que essa situação é rara na Esquizofrenia.

Além disso, nos distúrbios do desenvolvimento, não estão presentes delírios ou alucinações significantes. O problema reside no próprio comportamento e interação com os outros. No entanto, pode ser feito o diagnóstico de Esquizofrenia em indivíduos com Perturbações do Desenvolvimento, sendo os delírios e alucinações proeminentes e com duração de pelo menos um mês, critérios fundamentais.

A Esquizofrenia partilha também sintomas com outras patologias psiquiátricas da personalidade – Perturbação Esquizotípica, Esquizóide ou Paranóide – como ideação paranóide, pensamentos mágicos, isolamento social e discurso vago e digressivo. O diagnóstico de Esquizofrenia faz-se, assim, quando os sintomas são suficientemente importantes para satisfazer o critério A (pelo DSM-IV-TR) (APA, 2002).

Nem sempre é fácil fazer um diagnóstico preciso, como no caso da Esquizofrenia Catatónica, que apresenta as mesmas características que uma Perturbação do Humor Com Características Catatónicas. Cabe aos profissionais de saúde a capacidade de discernir e ter a sensibilidade e o conhecimento suficientes, acompanhando o indivíduo e garantindo que o diagnóstico e o tratamento são os corretos e, caso seja necessário, adaptá-los à situação em questão (APA, 2002).

Em países em desenvolvimento é frequente a indiferenciação entre a psicose derivada da Esquizofrenia da psicose infecciosa ou parasítica. Sintomas psicóticos com um início insidioso e lento semelhante ao da Esquizofrenia podem ser causados pela tripanossomíase africana. Uma vez que várias doenças infecciosas ou provocadas por

parasitas ou problemas nutricionais são endémicas nos países em desenvolvimento, crê-se que parte do diagnóstico de Esquizofrenia, nesses países, seja atribuído, de facto, a doenças tropicais (Shorter, 2005).

A epilepsia do lobo temporal também apresenta psicose com traços característicos esquizofrénicos. Dados recolhidos na Europa e na América do Norte sugerem que os indivíduos epiléticos têm uma probabilidade dez vezes superior de desenvolver sintomas psicóticos semelhantes ao da Esquizofrenia, podendo assim ser diagnosticados incorretamente (Shorter, 2005).

CAPÍTULO CINCO

TRATAMENTO

O tratamento da Esquizofrenia constitui um desafio constante: os indivíduos apresentam-se com uma grande variedade (e combinação) de sintomas; a escolha da terapêutica é vasta e deve ser cuidadosamente avaliada antes da sua instituição, e a resposta aos diferentes fármacos – e dosagens - é variável e imprevisível. Grandes avanços têm ocorrido nesta área, desde a instituição do tratamento com fármacos antipsicóticos, nos anos 50, e apesar do resultado não ser o idílico, a investigação continua.

Podemos considerar dois marcos históricos no tratamento desta patologia: a introdução da clorpromazina, nos anos 50, e da clozapina, nos anos 70, que marcam também a divisão das duas classes de fármacos antipsicóticos existentes, atualmente, no mercado.

Introdução histórica

Remontando ao século XIX/início do século XX, a Esquizofrenia era associada a um inevitável prognóstico de demência. Os indivíduos - considerados doentes – eram hospitalizados durante longos períodos de tempo e sedados com barbitúricos, para controlar a agitação. Outras terapias, como a hidroterapia, foram também instituídas para acalmar os sujeitos. No início dos anos 20, observou-se que ocorria uma redução dos sintomas da patologia, após uma dose excessiva de barbitúricos, surgindo, assim, o tratamento de “sono induzido por barbitúricos”. Este método consistia em sedar os indivíduos, durante alguns dias, acordando-os apenas para as atividades básicas (alimentação e hábitos de higiene). Nos anos 30 surgiu o coma induzido por insulina: os sujeitos recebiam doses crescentes de insulina até atingirem o estado de coma. Os indivíduos eram monitorizados durante uma hora, finda a qual era-lhes administrada glucose. Outros tratamentos como a lobotomia e a terapia convulsiva induzida por fármacos ou eletrochoques foram testados, contudo não apresentaram grandes resultados. Os dados disponíveis sobre as terapêuticas aplicadas nesta época, embora historicamente interessantes, impossibilitam a inferência de conclusões acerca da eficácia das mesmas, uma vez que ainda não tinham sido

implementadas metodologias de investigação e sistematização de resultados na área da Psiquiatria (Sadock, *et al.*, 2009).

Foi apenas em 1952 que surgiu o primeiro fármaco efetivo no tratamento da Esquizofrenia (Mackin, *et al.*, 2011). Nesse ano, o cirurgião francês, Henri Laborit, na tentativa de reduzir o choque cirúrgico, administrou aos seus doentes, clorpromazina, notando uma alteração no estado psicológico dos mesmos. Esta descoberta rapidamente foi aplicada aos indivíduos com diagnóstico de Esquizofrenia resistente ao tratamento contemporâneo, resultando na redução efetiva dos delírios e alucinações (Ban, 2007; Kane, 2010). Com o advento da clorpromazina, a palavra psicofarmacologia – conhecida desde 1920 – obteve um novo significado (Ban, 2007). Desde então surgiram novos fármacos e novas classes farmacológicas, com efetividade semelhante, diferindo apenas na potência - quantidade de fármaco necessária para produzir efeito - e no perfil de reações adversas (RA). Estes fármacos apresentavam, em comum, efeitos adversos extrapiramidais (Adis International Limited, 2009; Mackin, *et al.*, 2011). Em conjunto formam os antipsicóticos típicos, convencionais ou de 1ª geração (Essali, *et al.*, 2010; Tandon, 2011).

A clozapina, desenvolvida em 1958, foi o primeiro fármaco antipsicótico a não apresentar este efeito secundário. Estudada durante os anos 60, foi introduzida na prática clínica, na Europa, nos anos 70 (Maj, *et al.*, 2002). O aumento do risco de desenvolvimento de agranulocitose (Infarmed, 2011a) com a utilização de clozapina protelou a sua introdução nos EUA. No entanto, ensaios clínicos conduzidos na Europa (Kane, 2010) demonstraram superioridade no uso de clozapina em indivíduos refratários ao tratamento com outros antipsicóticos, o que acelerou a sua aprovação pela FDA (*Food and Drug Administration*). A clozapina foi introduzida no mercado norte-americano em 1990. Este fármaco-protótipo despoletou a curiosidade da comunidade científica, estimulando o desenvolvimento de novos fármacos (Kane, 2010; Tandon, 2011). Este grupo constitui os antipsicóticos atípicos ou de 2ª geração (Essali, *et al.*, 2010).

O tratamento da Esquizofrenia assenta em três vertentes principais: a terapêutica farmacológica (na fase psicótica aguda e na manutenção da patologia), a terapêutica não farmacológica ou intervenção psicossocial e a promoção da adesão à terapêutica.

Estratégias terapêuticas na Fase Aguda

O tratamento farmacológico difere de acordo com a fase da patologia em que o indivíduo se encontra. Os episódios psicóticos agudos são os que requerem maior atenção e uma intervenção imediata (Adis International Limited, 2009). Estes episódios coincidem com o início da patologia (primeiro episódio) ou constituem recidivas no curso crónico da Esquizofrenia.

Na fase aguda, os objetivos terapêuticos estabelecidos devem englobar (1) o controlo do comportamento do indivíduo, que na maioria dos casos se apresenta agitado e/ou violento, (2) a redução dos sintomas psicóticos (delírios e alucinações), para deste modo garantir a segurança do indivíduo e a de terceiros, (3) a avaliação e determinação do fator que levou à ocorrência do episódio agudo e, assim que o estado psicológico/físico do sujeito o permitir, (4) a avaliação do seu estado clínico (Adis International Limited, 2009).

A avaliação física e psicológica do indivíduo deveria constituir o primeiro passo do tratamento. Deve incluir a história clínica do indivíduo (englobando entrevistas ao próprio e à família), testes laboratoriais (análises sanguíneas; função renal, hepática e tiroideia; teste a doenças sexualmente transmissíveis, como a Hepatite C, HIV e Sífilis), um eletrocardiograma e exames imagiológicos (RM ou CT). Estes últimos devem ser efetuados especialmente no primeiro episódio psicótico ou em indivíduos com uma apresentação patológica atípica. Devem ser também avaliadas e estabelecidas as comorbidades (por exemplo, dependência de substâncias, risco de comportamento suicida), as quais vão influenciar o tratamento. No caso do consumo abusivo de substâncias ilícitas, um quadro de intoxicação ou abstinência poderá toldar a sintomatologia apresentada. Caso o indivíduo tenha antecedentes como depressão, isolamento social, ideação ou ação suicidas é necessária hospitalização, ficando o indivíduo sob vigilância médica. O diagnóstico de Esquizofrenia deve ser confirmado e ponderado tendo em atenção a distinção de outras patologias psiquiátricas e os múltiplos diagnósticos diferenciais existentes. A avaliação física e psicológica dos indivíduos não é feita, geralmente, no início do tratamento (quando este coincide com a ocorrência do episódio psicótico, devido ao próprio estado alienado dos indivíduos), no entanto, deve ser realizada assim que o seu estado psicológico o permita (APA, 2004; NICE, 2010; Mackin, *et al.*, 2011).

Os fármacos antipsicóticos devem ser iniciados assim que possível (Wyatt, *et al.*, 2001; Emsley, *et al.*, 2006; Levine, *et al.*, 2012). Vários estudos defendem que o atraso na instituição de terapêutica em doentes esquizofrénicos traduz-se num prognóstico mais reservado (Wyatt, *et al.*, 2001; Levine, *et al.*, 2012). No entanto, antes da introdução dos antipsicóticos, deve ser discutido com o indivíduo (se possível) o plano terapêutico e avaliados os riscos/benefícios do mesmo. Os sinais e sintomas iniciais, assim como valores analíticos de base, devem ser registados para detetar e monitorizar possíveis efeitos da terapêutica farmacológica (quer sejam eles benéficos ou não).

A escolha do antipsicótico deve ser feita de acordo com vários parâmetros: perfil de possíveis RAs, a preferência do indivíduo, as formulações disponíveis; caso se trate de um episódio psicótico recidivante: avaliar a resposta a tratamentos prévios e reações adversas manifestadas. Ambos os grupos de fármacos antipsicóticos - típicos e atípicos - podem ser usados como tratamento farmacológico de primeira linha (Robinson, *et al.*, 2005). Apesar da ideia errónea de que os antipsicóticos atípicos apresentam maior eficácia (principalmente na redução dos sintomas negativos), devendo por isso ser usados como 1ª linha de tratamento, estudos realizados até à data, não concluíram evidência consistente neste sentido. Importa sim, salientar que o perfil farmacológico de possíveis RA é distinto em ambas as classes e que existem pequenas diferenças entre os fármacos antipsicóticos – um grupo nada homogéneo – que vão ser discutidas adiante neste trabalho (Robinson, *et al.*, 2005; Novick, *et al.*, 2010; Mackin, *et al.*, 2011).

Na escolha do antipsicótico é necessário, portanto, estabelecer a resposta do indivíduo ao fármaco (eficácia, tolerabilidade e RAs), a segurança na utilização prolongada, o impacto dos efeitos adversos na adesão à terapêutica, a facilidade de administração do fármaco e também o custo do mesmo (Fleischhacker, 2002; Adis International Limited, 2009). A posologia do fármaco deve encontrar-se na margem terapêutica recomendada pelo Resumo das Características do Medicamento. Nos fármacos de 1ª geração, para a maioria dos indivíduos, a dose ótima constitui o limiar a partir do qual ocorre a indução de efeitos extrapiramidais. Estão contra indicadas doses de carga e polimedicação com antipsicóticos (Kane, *et al.*, 2008; Novick, *et al.*, 2010). Apesar de existirem dados que apontam para uma preferência dos indivíduos quanto à terapêutica com combinações de antipsicóticos (Kessing, *et al.*, 2010).

Além dos antipsicóticos, outros fármacos podem ser prescritos neste período dependendo das comorbidades (por exemplo, depressão, distúrbio obsessivo compulsivo), ou sintomas associados (agitação, agressividade), perturbações do sono ou para minimizar os efeitos secundários dos antipsicóticos. As benzodiazepinas podem (e devem) ser administradas para o controlo da agitação e ansiedade da fase aguda; estabilizadores de humor e β -bloqueadores podem ser usados para reduzir comportamentos hostis e agressivos; na profilaxia de efeitos adversos extrapiramidais, considerar: a suscetibilidade na ocorrência de tal efeito, uma vez que nem todos os fármacos apresentam a mesma extensão de efeitos extrapiramidais; a preferência do indivíduo; história prévia de reações extrapiramidais induzidas por fármacos antipsicóticos (caso seja aplicável); outros fatores de risco para ocorrência de efeitos extrapiramidais (especialmente risco de distonia) e risco de efeitos anticolinérgicos (Adis International Limited, 2009). Pode ser necessário ajustar a dose ou alterar o fármaco, de acordo com a resposta do sujeito (Mackin, *et al.*, 2011). Contudo, existem estudos que demonstram maior risco de interrupção da terapêutica e não efetividade farmacológica, aquando da alteração da farmacoterapia, advertindo para a otimização da terapêutica inicialmente instituída (Essock, *et al.*, 2006) em vez da sua alteração.

A fase aguda estende-se, em média, entre 4 a 6 semanas. No entanto, são esperados resultados da farmacoterapia logo após 1-2 semanas (Maj, *et al.*, 2002; Emsley, *et al.*, 2006). Após esse período ocorre uma fase de estabilização dos sintomas, mas em que existe ainda risco de ocorrência de episódios psicóticos, caso hajam interrupções na terapêutica, ou o indivíduo esteja sujeito a determinadas condições psicológicas, como estados de grande ansiedade. Neste período (que pode durar até 6 meses) há uma consolidação da terapêutica, com os fármacos usados na fase inicial. É importante minimizar as potenciais situações de stress e ansiedade para o indivíduo, ajustar a farmacoterapia (caso necessário), encorajar a integração na comunidade e educar o indivíduo acerca da patologia - sintomatologia, prognóstico – enfatizando a importância da adesão à terapêutica.

Estratégias terapêuticas na Fase de Manutenção

A terceira fase ou fase de estabilização e manutenção ocorre quando a patologia se encontra num estágio de remissão relativo e/ou estabilidade sintomatológica. Os principais

objetivos, nesta fase, são a prevenção de recaídas e exacerbação dos sintomas e a melhoria do funcionamento cognitivo (APA, 2004). Os indivíduos devem ser monitorizados para possíveis reações adversas induzidas pela medicação e avaliados em relação à efetividade da terapêutica (Adis International Limited, 2009; NICE, 2010).

Vários estudos evidenciam o benefício da manutenção de farmacoterapia ao longo desta fase, reduzindo o risco de recidivas e exacerbação de episódios psicóticos (Robinson, *et al.*, 2005; Kane, 2010). Nos indivíduos que mantêm um regime antipsicótico de manutenção, concluiu-se um risco de recidivas variável entre 10 a 30% por ano (APA, 2004; Robinson, *et al.*, 2005). Contrastando com este valor a não adesão à terapêutica e, conseqüentemente, a sua interrupção, aumenta para 50-75% a probabilidade de recidivas num período entre 1 a 2 anos sem medicação (Robinson, *et al.*, 2005; NICE, 2010; BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011). Além disso os indivíduos que apresentam recidivas durante a farmacoterapia mostram uma menor exacerbação do episódio psicótico, que aqueles que não continuam o tratamento, podendo estes últimos apresentar um comportamento mais violento e agressivo (Sadock, *et al.*, 2009).

Diferentes estratégias na terapêutica farmacológica de manutenção têm sido estudadas, incluindo tratamento farmacológico ininterrupto ou intermitente em caso de recidiva ou intervenção farmacológica baseada em sintomas indicadores da fase prodrômica (Robinson, *et al.*, 2005; Hsieh, *et al.*, 2012; Takeuchi, *et al.*, 2012).

No entanto, nem todos os indivíduos necessitam de farmacoterapia com antipsicóticos (Adis International Limited, 2009). Os clínicos tendem a aprovar a descontinuação do tratamento em indivíduos estáveis por longos períodos de tempo. Uma vez que não é possível prever o risco de recidivas e exacerbação dos sintomas, os indivíduos devem ser alertados para o risco associado à continuação (efeitos adversos) e descontinuação (recidivas) da terapêutica. Caso os antipsicóticos sejam descontinuados, a redução deverá ser gradual com a monitorização do indivíduo durante um período de 2 anos (NICE, 2010; BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011). Esta medida diminui o risco de manifestação de efeitos adversos (Kane, 2010) posteriores. No entanto, a descontinuação da farmacoterapia e a terapêutica intermitente com antipsicóticos, não são recomendadas pelas normas atuais (Takeuchi, *et al.*, 2012).

Dependendo dos sintomas residuais pode ser necessário aumentar a posologia ou adicionar farmacoterapia - antipsicóticos, anticonvulsivantes, benzodiazepinas - à

semelhança do que ocorre na fase aguda, para reduzir ansiedade, agitação, sintomas afetivos ou para tratar efeitos secundários dos fármacos antipsicóticos ou potenciar o seu efeito (APA, 2004; Kane, *et al.*, 2008).

Nos indivíduos que apresentam resistência à terapêutica, é necessária uma avaliação adicional do esquema posológico instituído e do cumprimento deste por parte do doente e considerar outras causas como o consumo concomitante de determinadas substâncias (incluindo álcool), outros fármacos com interações relevantes ou outra patologia (APA, 2004; Baxter, 2010; NICE, 2010). Deve considerar-se o tratamento com clozapina nos indivíduos que apresentem uma resposta inadequada ao tratamento com dois antipsicóticos (em que pelo menos um deles pertence ao grupo atípico) e nos indivíduos com ideação/ação suicida persistente. (Meltzer, *et al.*, 2003; Essali, *et al.*, 2010).

A terapia electroconvulsiva pode ser também instituída em indivíduos com sintomas muito resistentes ao tratamento farmacológico. Além disso deve haver sempre um acompanhamento psicológico do indivíduo e deve ser estabelecida uma aliança terapêutica entre os prestadores dos cuidados de saúde e o doente. Os benefícios da terapia cognitivo-comportamental e de outras intervenções psicossociais serão discutidos em separado (APA, 2004).

Apesar das normas publicadas não expressarem a duração do tratamento de manutenção, os estudos sugerem que, para indivíduos em primeiro episódio, a farmacoterapia seja estendida por pelo menos 1 a 2 anos e, para indivíduos com curso crónico pejado de recidivas, o tratamento tenha a duração mínima de 5 anos (Sadock, *et al.*, 2009).

Tratamento Farmacológico

Fármacos antipsicóticos

Os fármacos antipsicóticos constituem a base do tratamento da Esquizofrenia (Lieberman, *et al.*, 2005; Tandon, 2011). Tradicionalmente dividem-se em duas categorias: os antipsicóticos típicos ou de 1ª geração e os atípicos ou de 2ª geração (Fleischhacker, 2002; Kane, 2010; Mackin, *et al.*, 2011; Tandon, 2011). A distinção entre eles nem sempre é clara, baseando-se essencialmente na atividade para os recetores D₂ e, conseqüente risco de indução de efeitos extrapiramidais (Infarmed, 2011a). Os antipsicóticos típicos apresentam uma elevada afinidade para os recetores dopaminérgicos D₂, produzindo frequentemente efeitos extrapiramidais graves e discinesia tardia (Miyamoto, *et al.*, 2005). Crê-se que uma ocupação de cerca de 60% dos recetores D₂ seja necessária para o efeito antipsicótico, enquanto uma ocupação de 70% e 80% dos recetores esteja associada a hiperprolactinemia e efeitos extrapiramidais, respetivamente (Kapur, *et al.*, 2000; Kapur, *et al.*, 2001; Yilmaz, *et al.*, 2012).

A afinidade para os recetores está também relacionada com a potência farmacológica. Os antipsicóticos típicos podem ser de baixa, média ou elevada potência, estando a última associada a mais efeitos extrapiramidais.

Os antipsicóticos atípicos têm menor afinidade para os recetores D₂, apresentando maior afinidade para os recetores serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ e 5-HT₇) e noradrenérgicos (α_1 e α_2) (Miyamoto, *et al.*, 2005) e, portanto, apresentam uma menor probabilidade de induzir os efeitos acima referidos (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011; Infarmed, 2011a; Mackin, *et al.*, 2011).

Na tabela seguinte encontram-se descritos os fármacos antipsicóticos aprovados em Portugal para o tratamento da Esquizofrenia, o seu mecanismo de ação e as indicações terapêuticas aprovadas em RCM.

Tabela 5.1 Fármacos antipsicóticos aprovados em Portugal para o tratamento da Esquizofrenia, mecanismo de ação e indicações terapêuticas aprovadas em RCM.

Fontes: Brunton, Laurence L., Chabner, Bruce A. e Knollmann, Björn C. 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12ª edição*. Califórnia: McGraw-Hill, 2011. European Medicines Agency. 2012. RCMs. EMA. [Online]. Consultados a 7 e 8 de Setembro 2012. *Infarmed*. 2012. RCMs. *Infarmed*. [Online]. Consultados a 7 e 8 de Setembro 2012. Katsung, Bertram, Masters, Susan e Trevor, Anthony. 2009. *Basic and Clinical Pharmacology*. São Francisco: McGraw-Hill, 2009. Miyamoto, S, et al. 2005. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*. 2005, Vol. 79, pp. 79-104. Tandon, Rajiv, Nasrallah, Henry A. e Keshavan, Matcheri S. 2010. Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia Research*. 2010, Vol. 122, pp. 1-23.

Tipo	Classe	Fármacos	Mecanismo de Ação	Indicações aprovadas em RCM	
Antipsicóticos Típicos	Fenotiazidas	Cloropromazina	Antagonista dos recetores dopaminérgicos D ₂	<ul style="list-style-type: none"> - Psicoses agudas: estados de agitação psicomotora, excitação maníaca e síndromes confusionais; - Psicoses crónicas: estados esquizofrénicos, estados delirantes crónicos; - Manifestações de agressividade nas psicoses; - Neuroses graves e incapacitantes; - Vômitos de origem central. 	
		Levomepromazina	Ação sedativa central e anticolinérgica acentuada.	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento da Esquizofrenia (quando é desejada uma redução da atividade psicomotora); - Terapêutica da dor crónica isolada ou associada a analgésicos. 	
		Ciamemazina	Marcada atividade anti-histamínica	<ul style="list-style-type: none"> - Estados ansiosos das evoluções psicóticas; - Estados neuróticos de evolução grave; - Estados de agressividade, nomeadamente nos psicóticos, epilépticos e em situações de atrasos; - Associação com AD nas depressões graves; - Alguns estados psicossomáticos de componente ansiosa. 	
		Flufenazina	Não esclarecido (ação antidopaminérgica)	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de longa duração das doenças psicóticas (Esquizofrenia crónica); 	
		Perfenazina	Ação a nível do SNC, em particular sobre o hipotálamo.	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de estados de ansiedade moderada a grave e/ou agitação e estados depressivos; - Tratamento nos doentes esquizofrénicos com sintomas de depressão. - Tratamento da agitação, ansiedade, insónia, lentidão psicomotora, queixas somáticas funcionais, sensação de cansaço, desinteresse e anorexia. 	
	Butirofenonas	Haloperidol	Antagonista potente dos recetores da dopamina a nível central. Não possui atividade anticolinérgica ou anti-histamínica.	<ul style="list-style-type: none"> - Alucinações e delírios na: Esquizofrenia aguda e crónica; Paranóia; Estados confusionais, alcoolismo (Síndrome de Korsakoff); Hipocondria; Perturbações da personalidade (paranóide, esquizóide, esquizotípica e antissocial) e algumas perturbações borderline; - Mania, demência, perturbações delirantes orgânicas; - Agitação, agressividade e deambulação no idoso; - Alterações do comportamento nas crianças; - Movimentos coreiformes (Coreia de Huntington); - Controle dos tiques e perturbações da fala da síndrome de Gilles de la Tourette; - Adjuvante no tratamento da dor crónica; - Náuseas e vômitos de várias etiologias resistentes à terapêutica com antieméticos. 	
	Tioxantenos	Flupentixol		<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento da Esquizofrenia. 	
		Zuclopentixol	Efeito bloqueador dos recetores da dopamina e possivelmente o bloqueio dos recetores serotoninérgicos 5-HT.	<ul style="list-style-type: none"> - Esquizofrenia aguda e crónica e outras psicoses, especialmente sintomas como alucinações, delírios e perturbações do raciocínio acompanhado de agitação, inquietação, hostilidade e agressividade; - Fase maníaca de doença maníaco-depressiva; - Atraso mental associado a hiperatividade psicomotora, agitação, violência e outros distúrbios comportamentais. 	
			Melperona	Baixa afinidade para D ₂ no corpo estriado (redução dos efeitos extrapiramidais). Atividade antisserotonérgica e antiadrenérgica.	<ul style="list-style-type: none"> - Esquizofrenia aguda e crónica; - Síndrome de abstinência alcoólica; - Distúrbios de comportamento em atrasos mentais; - Neuroses ansiosas com sintomas de agitação e tensão; - Confusão, ansiedade e inquietação noturna (doente idoso).

Antipsicóticos Atípicos	Dibenzodiazepinas	Clozapina	Antagonista adrenérgico, serotoninérgico, colinérgico e histaminérgico. Afinidade elevada para D ₄	- Tratamento da Esquizofrenia resistente ao tratamento e em doentes com RA neurológicas graves e refratárias à terapêutica com outros agentes antipsicóticos, incluindo os atípicos; - Perturbações do foro psiquiátrico durante o curso da doença de Parkinson (falha do tratamento convencional)
	Benzixasoles	Risperidona	Antagonista dos recetores D ₂ e 5-HT _{2A}	- Tratamento da Esquizofrenia; - Tratamento de episódios de mania (Doença Bipolar); - Tratamento de curta duração (≤6 semanas) de agressividade persistente em doentes com demência do tipo Alzheimer e na alteração de conduta em crianças com idade < a 5 anos e adolescentes com função intelectual abaixo da média ou atraso mental.
	Tienobenzodiazepinas	Olanzapina	Antagonista serotoninérgico, D ₁ -D ₅ , muscarínico, histamínicos H ₁ e α ₁ -adrenérgicos	- Tratamento da Esquizofrenia; - Tratamento dos episódios maníacos moderados a graves; - Prevenção da recorrência de episódios maníacos em doentes bipolares cuja mania respondeu ao tratamento com este fármaco.
	Dibenzotiazepinas	Quetiapina	Afinidade para recetores 5-HT ₂ , histaminérgicos e adrenérgicos α ₁ e em menor extensão D ₁ , D ₂ e α ₂ . Sem afinidade para recetores colinérgicos e muscarínicos.	- Tratamento da Esquizofrenia; - Tratamento do episódio maníaco moderado a grave; - Não demonstrou prevenir a recorrência de episódios maníacos ou depressivos.
	Imidazolidinonas	Sertindol	Inibidor seletivo dos neurónios mesolímbicos dopaminérgicos e dos recetores centrais D ₂ , 5-HT ₂ e α ₁ . Sem ação muscarínica e histamínica.	- Tratamento da Esquizofrenia; - Não deve ser utilizado em situações de emergência para alívio rápido de sintomas em doentes com perturbações agudas.
	Benzotiazolipiperazinas	Ziprasidona	Antagonista 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} , 5-HT _{1D} , D ₂ e moderado para recetores H ₁ e α ₁ . Agonista potente do 5-HT _{1A} e inibidor da recaptção neuronal de noradrenalina e serotonina.	- Tratamento da Esquizofrenia em adultos; - Tratamento de episódios de mania ou mistos, na Perturbação Bipolar, de severidade moderada em adultos e crianças e adolescentes (10-17 anos de idade); - A prevenção destes episódios não foi estabelecida.
	Benzamidas substituídas	Amissulprida	Antagonista de D ₂ e D ₃ . Sem afinidade para recetores 5-HT, α-adrenérgicos, histamínicos e colinérgicos.	- Tratamento das perturbações esquizofrénicas agudas e crónicas, nas quais são predominantes os sintomas positivos e/ou sintomas negativos, incluindo doentes com predomínio de sintomas negativos.
		Sulpirida	Antagonista da dopamina e recetores dopaminérgicos. Sem atividade anti-histamínica.	- Estados depressivos; - Inibição psicomotora nas depressões e psicoses; - Psicoses agudas e crónicas.
	Quinolonas	Aripiprazol	Agonista parcial D ₂ e 5-HT _{1A} Antagonista 5-HT _{2A} e α ₁	- Tratamento da Esquizofrenia; - Tratamento do episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar e para a prevenção de novos episódios maníacos.
		Paliperidona	Ligação forte aos recetores 5-HT ₂ e D ₂ . Bloqueio dos recetores α ₁ e, em menor extensão, dos H ₁ e α ₂ . Não se liga aos recetores colinérgicos.	- Tratamento da Esquizofrenia em adultos. - Tratamento de sintomas psicóticos ou maníacos da perturbação esquizoafetiva em adultos. O efeito nos sintomas depressivos não foi demonstrado.
	Zotepina	Antagonista D ₁ , D ₂ , ligando-se aos recetores 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , α ₁ e H ₁ . Inibe a recaptção da noradrenalina.	- Tratamento da Esquizofrenia.	

- Posologia

O estabelecimento de uma posologia adequada, na utilização dos fármacos antipsicóticos, apresenta-se como uma tarefa difícil e importante. Desde a introdução dos antipsicóticos no mercado, a posologia recomendada para o tratamento dos sintomas da Esquizofrenia foi bastante variável, denotando-se que os estudos, neste campo, não são certamente definitivos (Maj, *et al.*, 2002; Kane, 2010). A dificuldade encontra-se no tempo de resposta ao fármaco, que pode variar entre alguns dias até semanas (Sadock, *et al.*, 2009) e no próprio equilíbrio entre o ganho terapêutico e os efeitos adversos induzidos pela farmacoterapia (NICE, 2010).

A maioria dos fármacos antipsicóticos apresenta recomendações semelhantes quanto à posologia. A dose e o intervalo entre as doses devem ser determinados para cada doente, uma vez que as necessidades posológicas variam com as circunstâncias e as respostas individuais ao fármaco. Os regimes posológicos indicados no RCM correspondem a valores médios podendo o indivíduo beneficiar de dosagens mais baixas ou mais elevadas, dentro do intervalo posológico, ou até fora deste. No entanto, deve procurar-se sempre a dose mínima eficaz, o que é, normalmente, mais fácil de conseguir na fase de manutenção. Alguns fármacos antipsicóticos necessitam de titulação da dose (por exemplo, haloperidol, zuclopentixol, clozapina) para atingir um nível ótimo de resposta, outros necessitam de uma descontinuação faseada (por exemplo, perfenazina, olanzapina). A posologia na fase de manutenção é geralmente inferior à aconselhada para a fase aguda. Uma recomendação transversal nestes fármacos é a avaliação da necessidade de continuação da terapêutica e, caso indicado, o ajuste posológico deve ocorrer após reavaliação clínica (EMA, 2009; Infarmed, 2010; Infarmed, 2011; EMA, 2012; Infarmed, 2012).

Mais de 1/3 dos indivíduos apresentam uma fraca resposta aos antipsicóticos, daí existir a tendência para a prescrição de doses superiores às recomendadas. Numa tentativa de aumentar a taxa ou extensão da resposta à farmacoterapia são, por vezes, usadas doses de carga e administração da dose terapêutica, no início, em fármacos que necessitam de titulação (Kane, *et al.*, 2008; NICE, 2010). Os estudos realizados até à data não demonstram evidências a favor destas hipóteses. No entanto, denotou-se que os indivíduos no início da patologia (primeiro episódio), que nunca haviam sido medicados, respondiam a doses mais baixas dentro da margem terapêutica comparativamente com os restantes (Maj, *et al.*, 2002; Kane, *et al.*, 2008; NICE, 2010).

As doses podem variar dependendo dos sintomas-alvo: em indivíduos mais agitados pode ser necessária uma dose superior (com efeitos sedativos) e doses inferiores podem ser administradas a sujeitos com predominância de sintomas negativos. Estas recomendações provêm, geralmente, de conhecimento empírico e não de ensaios clínicos controlados (Maj, *et al.*, 2002).

Vários autores relataram uma relação entre a incidência de efeitos adversos e a posologia farmacológica. Isto encontra-se especialmente bem documentado para os efeitos extrapiramidais, e implica que um possível aumento da eficácia obtido com uma dose superior possa ser anulado pelos efeitos induzidos pelo fármaco.

Um caso curioso é o da clozapina. As doses administradas nos EUA são duas vezes superiores às prescritas e recomendadas na Europa. Uma possível explicação para este facto pode ser a restrição no uso de clozapina nos EUA, reservando-se a indivíduos com uma apresentação mais grave da patologia e/ou refratária à restante terapêutica antipsicótica (Maj, *et al.*, 2002).

- Forma de administração

A forma de administração mais comum dos antipsicóticos é a oral (comprimidos e cápsulas), no entanto para indivíduos que apresentem dificuldade na deglutição pode optar-se por formulações orodispersíveis ou soluções orais (Maj, *et al.*, 2002; EMA, 2009; Infarmed, 2010; Infarmed, 2011; Mackin, *et al.*, 2011; EMA, 2012; Infarmed, 2012). Existem também formulações *depot*, de ação prolongada, de alguns antipsicóticos (NICE, 2010). A via parentérica está reservada para uma utilização ocasional, principalmente em situações de emergência em que é necessária uma ação rápida, quando o indivíduo não coopera com o pessoal médico ou em sujeitos em que estejam documentados problemas na farmacocinética das formulações orais e não se atinja o nível plasmático pretendido do fármaco (Maj, *et al.*, 2002). Neste caso é necessário ter em atenção eventuais efeitos adversos, como hipotensão, bradicardia ou distonia aguda, o que pode aumentar a não adesão à terapêutica futura.

Esta via de administração, principalmente em indivíduos não cooperantes, pode aumentar a desconfiança na equipa médica e no próprio tratamento (Adis International Limited, 2009). No entanto, apresenta algumas vantagens como o aumento da adesão à terapêutica (Haddad, *et al.*, 2009), uma diminuição do risco de recidivas após alta hospitalar,

evita o efeito de 1ª passagem, diminui o risco de alguns efeitos adversos (apesar de aumentar outros) e possibilita menores picos plasmáticos do fármaco.

A relação entre os níveis plasmáticos e a eficácia farmacológica ainda não se encontra bem estabelecida para a maioria dos antipsicóticos típicos com exceção da flufenazina e do haloperidol (Maj, *et al.*, 2002). Tem sido sugerido que as concentrações plasmáticas de haloperidol necessárias para obter uma resposta terapêutica variam de 4 µg/l até um limite de 20 a 25 µg/l (Coryell, *et al.*, 1998; Infarmed, 2012). Os estudos sugerem também que não são espectáveis benefícios terapêuticos para níveis plasmáticos superiores a 1,5-2µg/l para a flufenazina. No entanto, outros estudos não apoiam esta evidência, não estabelecendo qualquer relação entre as duas variáveis (Marder, *et al.*, 2002).

- **Efeitos adversos**

Os efeitos adversos dos fármacos antipsicóticos, ao contrário do seu efeito terapêutico, fazem-se sentir logo no início da terapêutica.

A lista das reações adversas inclui: sinais e sintomas extrapiramidais (movimentos distónicos, crises oculogiras, síndromes parkinsónicas), incluindo acatisia (incapacidade de permanecer quieto, acompanhada de uma sensação de inquietude a nível corporal) (Stefan, *et al.*, 2002; Infarmed, 2011a), que ocorre geralmente quando a dose inicial é elevada (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011); distonia aguda (congelamento dos movimentos durante uma ação, devido a contrações musculares involuntárias, lentas e repetitivas, localizadas essencialmente na cabeça e pescoço, que podem conduzir a posições anormais e movimentos de torção de todo o corpo ou de algumas partes) (Infarmed, 2011a) ocorre geralmente no início da terapêutica ou quando há subida da dose, nas crianças e nos jovens (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011); síndromes parkinsónicas (Infarmed, 2011a) (tremor, bradicinesia, acinesia e, por vezes, rigidez e bradifrenia), os quais se manifestam maioritariamente em adultos e idosos e surgem gradualmente (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011), afetando cerca de 30% da população esquizofrénica em tratamento crónico (Sadock, *et al.*, 2009) e distonias ou discinesias tardias. A discinesia tardia (movimentos repetitivos involuntários da língua, queixo e cara) desenvolve-se geralmente - apesar de não existirem estudos conclusivos neste sentido - após terapêutica crónica com antipsicóticos ou dosagens elevadas (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011) e merece especial atenção uma vez que pode ser irreversível, apesar da

descontinuação da terapêutica, e o seu tratamento mostra-se ineficaz (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011). Com a terapêutica crónica com antipsicóticos, estima-se que 20% dos indivíduos manifestem este sintoma ao longo da sua vida, podendo também surgir após a descontinuação da farmacoterapia (Kane, 2006; BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011). Nos indivíduos idosos a prevalência de discinesias tardias é elevada (70%) (Apud, *et al.*, 2003). Pensa-se que existam alguns fatores de risco (idade, sexo feminino e predominância de sintomas negativos) (Kane, 2010) e que as discinesias tardias sejam menos comuns no tratamento com antipsicóticos atípicos (Kane, 2006). No entanto, enquanto não se estudar a exposição prolongada a estes fármacos, não podemos conhecer concretamente as suas consequências.

Os efeitos extrapiramidais são os mais problemáticos da panóplia de sintomas induzidos pelos fármacos antipsicóticos (Adis International Limited, 2009). Ocorrem com maior frequência no grupo das fenotiazidas (flufenazina e perfenazina), butirofenonas (haloperidol) e formulações *depot* (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011) e apesar de serem facilmente reconhecidos, não se conseguem antecipar, pois variam com a dose, o fármaco escolhido e a suscetibilidade individual (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011).

A nível endócrino há um risco acrescido de hiperprolactinemia (aumento dos níveis de prolactina) associada a galactorreia, amenorreia, ginecomastia, impotência e osteoporose (Stefan, *et al.*, 2002; Adis International Limited, 2009; Mackin, *et al.*, 2011).

Há também o risco (raro) (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011) de síndrome maligna dos neurolépticos, uma alteração disautonómica idiossincrática cuja taxa de mortalidade é de 30% (Infarmed, 2011a). Esta síndrome é caracterizada por febre, rigidez muscular e alteração do estado psicológico (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011), podendo ocorrer a qualquer altura do tratamento (Stefan, *et al.*, 2002). Este risco parece inferior na terapêutica com clozapina e outros antipsicóticos atípicos.

Os fármacos antipsicóticos produzem, em graus variáveis sedação, devido ao bloqueio dos recetores histaminérgicos (H₁) e efeitos anticolinérgicos: boca seca, exacerbação de glaucoma, confusão, problemas de memória, visão turva, dificuldades na micção e obstipação, devido ao bloqueio de recetores muscarínicos. (BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011; Mackin, *et al.*, 2011). Os idosos constituem o grupo mais suscetível aos efeitos anticolinérgicos, devendo optar-se por fármacos que não bloqueiem

em grande extensão os recetores muscarínicos; a dose administrada deve também ser inferior (Adis International Limited, 2009). Entre os fármacos que apresentam efeitos anticolinérgicos menos acentuados encontram-se a risperidona, o aripiprazol e a ziprasidona.

O bloqueio dos recetores α -adrenérgicos pode causar hipotensão ortostática e arritmias (Infarmed, 2011a). Estes efeitos são mais acentuados com os antipsicóticos: risperidona e clozapina (Mackin, *et al.*, 2011).

Alguns antipsicóticos (pimozida, sertindol) são pró-arrítmicos por aumentarem o intervalo QT (tempo necessário para a despolarização e repolarização ventricular (Stefan, *et al.*, 2002)) pelo que a utilização em conjunto com outros medicamentos com o mesmo efeito deve ser evitada ou vigiada de perto (Infarmed, 2011a; Mackin, *et al.*, 2011).

As alterações metabólicas são reportadas em maior extensão nos fármacos antipsicóticos de 2ª geração. Estes estão associados a um aumento de peso - principalmente a olanzapina - hiperglicemia e dislipidemia (clozapina, olanzapina e quetiapina) (Adis International Limited, 2009; Kessing, *et al.*, 2010; Mackin, *et al.*, 2011).

Registam-se também náuseas, vômitos, dores abdominais, irritação gástrica, crises convulsivas, alterações hematológicas, erupções cutâneas, tromboembolismo venoso, fotossensibilidade e alterações idiossincráticas das transaminases e, por vezes, icterícia colestática (Infarmed, 2011a; BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011).

A clozapina, um fármaco com um perfil particular, apresenta efeitos adversos característicos. A agranulocitose ocorre em aproximadamente 0,3% dos indivíduos esquizofrénicos durante o primeiro ano de tratamento com clozapina (Sadock, *et al.*, 2009), sendo necessária monitorização regular dos glóbulos brancos (Adis International Limited, 2009; Kane, 2010; Mackin, *et al.*, 2011). O risco de toxicidade e mielosupressão da clozapina é potenciado por outros fármacos com o mesmo potencial (carbamazepina, cotrimoxazol, cloranfenicol, sulfonamidas, citostáticos, entre outros), não devendo ser utilizados em conjunto (Infarmed, 2011a). A clozapina apresenta também hipersecreção salivar e um grande efeito sedativo (Essali, *et al.*, 2010).

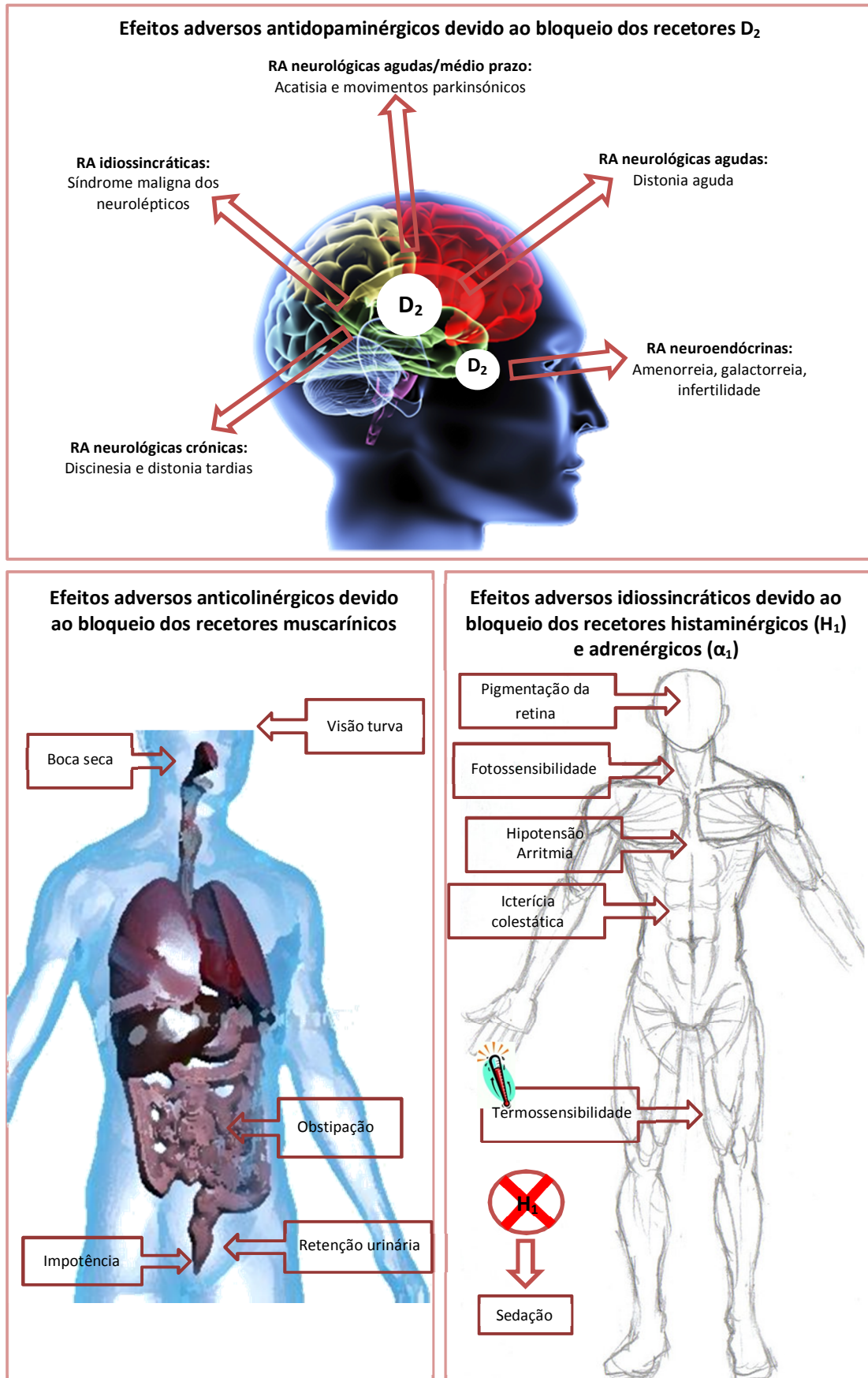


Figura 5.1 Efeitos adversos dos fármacos antipsicóticos. Estes variam de acordo o mecanismo de ação dos fármacos produzindo determinados efeitos em maior extensão.

Adaptado de Stefan, Martin, Travis, Mike e Murray, Robin M. 2002. *An Atlas of Schizophrenia*. Londres : The Parthenon Publishing Group, 2002.

Tabela 5.2 Efeitos adversos de alguns fármacos antipsicóticos.

- = Sem risco ou risco de efeitos adversos raro na dose terapêutica recomendada. + = risco ligeiro ou ocasional. ++ = Causa por vezes efeitos adversos na dose terapêutica. +++ = Causa frequentemente efeitos adversos na dose terapêutica recomendada. ? = sem dados

Adaptado de Stroup, T. Scott e Marder, Stephen.2012.UpToDate.UpToDate.[Online]2012. [Consultado a 18 de Maio de 2012.] http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH/82533&topicKey=PSYCH/14805&source=outline_link&search=schizophrenia&utdPopup=true

Fármacos	Aumento de peso/Diabetes mellitus	Dislipidemia	Efeitos extrapiramidais/discinesia tardia	Hiperprolactinemia	Sedação	Efeitos anticolinérgicos	Hipotensão ortostática	Prolongamento QT
1ª geração								
Cloropromazina	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+
Flufenazina	+	+	+++	+++	+	-	-	?
Haloperidol	+	+	+++	+++	++	-	-	+
Perfenazina	++	?	++	++	++	-	-	?
2ª geração								
Aripiprazol	-	-	+	-	+	-	-	-
Clozapina	+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+
Olanzapina	+++	+++	+	-	++	++	+	+
Paliperidona	++	+	++	+++	+	-	++	+
Quetiapina	++	+++	-	-	++	+	++	++
Risperidona	++	+	++	+++	+	-	++	+
Ziprasidona	-	-	+	+	+	-	+	++

- Precauções

Os antipsicóticos devem ser usados com precaução nos doentes com patologia cardíaca e em todas as situações (por exemplo, glaucoma, prostatismo) que podem ser agravadas pelos efeitos anticolinérgicos; a função hepática deve ser monitorizada (Infarmed, 2011a).

Nos fármacos mais suscetíveis de provocar disfunção metabólica deve-se controlar o peso, a glicemia e o perfil lipídico, especialmente em indivíduos com problemas cardiovasculares (Adis International Limited, 2009; Mackin, *et al.*, 2011).

Na gravidez e na amamentação, o risco/benefício da farmacoterapia tem de ser bem ponderado e deve ser prescrita a dose mínima eficaz (Adis International Limited, 2009; Mackin, *et al.*, 2011).

Alguns parâmetros têm de ser avaliados regularmente. No caso da clozapina, a monitorização do número de leucócitos deve ser avaliada semanalmente, durante os primeiros 6 meses de tratamento (período de maior risco), diminuindo a regularidade dos testes, até a contagem absoluta de neutrófilos se apresentar dentro dos limites da normalidade (McEvoy, *et al.*, 2006; Adis International Limited, 2009; Essali, *et al.*, 2010).

- Eficácia e efetividade

A não instituição de tratamento farmacológico aumenta a mortalidade nos indivíduos esquizofrénicos, diminuindo o funcionamento social e vocacional e a qualidade de vida (Tandon, *et al.*, 2009). A evidência mostra que enquanto os sintomas positivos (psicóticos e desorganização) da Esquizofrenia podem ser tratados de modo adequado com os antipsicóticos (Rosenbeck, 2005), as melhorias nas áreas de funcionamento cognitivo e sintomas negativos são menos visíveis (Kane, *et al.*, 2007; Tandon, 2011).

A resposta à farmacoterapia antipsicótica nas primeiras 2 a 4 semanas de tratamento é um fator prognóstico positivo (Kinon, *et al.*, 2010). Há a ter em conta também a variabilidade interpessoal na resposta à terapêutica (Emsley, *et al.*, 2006; Tandon, 2011). Esta depende, por exemplo, do estágio da patologia, denotando-se que indivíduos em primeiro episódio psicótico respondem mais rapidamente e com maior sucesso ao tratamento do que aqueles que apresentam um curso crónico (Chakos, *et al.*, 2001; Kane, 2010). No entanto, também apresentam maior vulnerabilidade aos efeitos adversos dos antipsicóticos (Kane, 2010).

Quanto ao tratamento dos sintomas negativos, os antipsicóticos não se mostraram tão eficazes, sendo que parte do seu efeito é secundário à redução dos sintomas positivos (Tandon, *et al.*, 1993), ou no caso de sintomas negativos secundários, a redução destes advém da diminuição dos efeitos extrapiramidais (mudança para um fármaco que induza estes efeitos em menor extensão, redução da dose, adição de fármacos antiparkinsonianos) ou da adição de fármacos antidepressivos. Em relação aos sintomas negativos primários ainda não existem fármacos eficazes (Sadock, *et al.*, 2009).

Os sintomas depressivos podem sofrer um decréscimo juntamente com os sintomas positivos, no entanto pode surgir, associado a efeitos extrapiramidais, “disforia neuroléptica” (Voruganti, *et al.*, 2004).

Apesar de alguns achados mistos (Manschreck, *et al.*, 1999; Liberman, *et al.*, 2002; Corrigan, *et al.*, 2003; Hofer, *et al.*, 2005), o impacto dos fármacos antipsicóticos atípicos no desempenho cognitivo mostrou-se abaixo do nível esperado (e publicitado pela indústria farmacêutica) (Hughes, *et al.*, 2002; Maj, *et al.*, 2002; Castro Ferreira Junior, *et al.*, 2010). Estudos mais recentes advertem que ambos os grupos de fármacos não apresentam vantagem em relação aos sintomas cognitivos - os mais debilitantes da Esquizofrenia, a longo prazo – sendo que podem reduzir algum défice de atenção (Hill, *et al.*, 2010; Guo, *et*

al., 2011). No entanto, a disfunção cognitiva manifestada pode mesmo aumentar devido aos efeitos secundários extrapiramidais e anticolinérgicos dos antipsicóticos ou os fármacos anticolinérgicos usados no tratamento dos sintomas extrapiramidais (Miyamoto, *et al.*, 2005; Tandon, 2011).

Os antipsicóticos diminuem a probabilidade de recidivas na Esquizofrenia (Leucht, *et al.*, 2003b). E também neste campo não se denotam grandes diferenças entre grupos, embora existam estudos que atribuem uma ligeira diferença vantajosa no uso dos recentes antipsicóticos com uma redução do risco de recidivas de 8%, o que se traduz pela prevenção de 80 recidivas em 1000 indivíduos durante 1 ano de tratamento (Leucht, *et al.*, 2003b).

Um estudo concluiu que a probabilidade de um indivíduo apresentar uma recidiva nos primeiros 5 anos de tratamento ronda os 82% (Robinson, *et al.*, 1999). No estudo CATIE salientou-se que a duração média de tratamento ininterrupto bem-sucedido (estabilidade ou ausência de sintomas graves) foi cerca de um mês para os fármacos estudados, à exceção da clozapina que aumentava para 3 meses esse período (Kane, *et al.*, 2007).

Relativamente à descontinuação do tratamento em doentes esquizofrénicos, a percentagem revela-se alta (64-82%) (Lieberman, *et al.*, 2005) e, aparentemente, a olanzapina é o fármaco que apresenta menor taxa de interrupção de tratamento (Lieberman, *et al.*, 2005). No entanto, também foi este fármaco o que induziu maiores alterações metabólicas e ganho de peso (Lieberman, *et al.*, 2005).

- Segurança e Tolerabilidade

Os fármacos antipsicóticos podem induzir, em diferente extensão, vários efeitos adversos. E apesar da sua semelhante efetividade, os efeitos induzidos não se apresentam os mesmos. Comparativamente com os antipsicóticos típicos, os fármacos atípicos apresentam um menor risco de indução de efeitos extrapiramidais e discinesia tardia (Kane, 2006; Kane, *et al.*, 2007). No entanto, aumentam o risco de alterações metabólicas, agravando o já elevado risco cardiovascular destes indivíduos (Tandon, 2011).

Dentro da própria categoria - antipsicóticos típicos e antipsicóticos atípicos - existem diferenças na extensão da indução dos efeitos adversos, devido à distinta interação destes fármacos com os vários recetores (EMA, 2009; Infarmed, 2010; Infarmed, 2011; EMA, 2012; Infarmed, 2012).

A probabilidade de um indivíduo desenvolver determinado efeito adverso vai depender pois de vários fatores: do fármaco selecionado, da forma como será prescrito (forma de administração, posologia, titulação, combinação com outros agentes farmacológicos) e da vulnerabilidade do indivíduo (Tandon, 2011).

- Custo

O custo é um importante fator de debate em qualquer assunto em discussão. E os fármacos não são exceção.

Sendo a Esquizofrenia uma patologia de curso maioritariamente crónico e que engloba terapêutica de manutenção por longos períodos, este é um tópico que tem de ser abordado com precaução até porque pesa na preferência dos indivíduos na escolha da terapêutica. Apesar da falta de evidência flagrante na superioridade efetiva dos antipsicóticos atípicos, a prescrição destes fármacos apresenta-se cada vez mais generalizada em detrimento dos antipsicóticos de 1ª geração, apesar do seu custo mais elevado.

Uma revisão sistemática da literatura económica promovida pela NICE, no Reino Unido, encontrou estudos com conclusões inconsistentes, impossibilitando a inferência de uma relação custo-efetividade nos fármacos antipsicóticos (Mackin, *et al.*, 2011). No entanto, na norma sobre a Esquizofrenia da NICE, a conclusão é a de que a zotepina parece apresentar a melhor relação custo-efetividade (NICE, 2010).

Outro estudo comparando os custos associados ao tratamento com clozapina e com haloperidol concluiu que, nos indivíduos aos quais era prescrita clozapina, havia uma redução dos custos em termos de hospitalizações e intervenções. No entanto, aumentavam os custos para o indivíduo, não relacionados com efeitos secundários da terapêutica: o custo da clozapina comparativamente ao do haloperidol (que apresenta genérico) (Infarmed, 2011a) e o custo das consultas médicas e testes de monitorização dos parâmetros analíticos (como a contagem leucocitária e contagem absoluta de neutrófilos (Infarmed, 2010)) (Rosenbeck, *et al.*, 2003a). Um resultado semelhante surgiu noutro estudo quando comparados os antipsicóticos olanzapina e haloperidol, mostrando o primeiro (antipsicótico atípico) um custo superior em relação ao de 1ª geração (Rosenbeck, *et al.*, 2003b).

- Comparação entre antipsicóticos

Com o aparecimento da clozapina e a demonstração da sua superioridade face aos antipsicóticos convencionais em doentes esquizofrénicos resistentes (Leucht, et al., 2003a; Rosenbeck, 2005; Infarmed, 2011a; Tandon, 2011; Molina, et al., 2012), juntamente com os estudos promovidos pelas indústrias farmacêuticas alegando a superioridade dos fármacos antipsicóticos atípicos, prosperou a noção da efetividade (principalmente nos sintomas negativos) e segurança dos fármacos de 2ª geração, em detrimento dos de 1ª geração (Miyamoto, et al., 2005; Heres, et al., 2006; Tandon, 2011). As diferentes metodologias utilizadas nestes estudos; comparação com diferentes dosagens de fármacos de 1ª geração (geralmente o haloperidol) e, portanto diferente indução de efeitos extrapiramidais; comparações usando apenas um fármaco típico na representação de todo um grupo e interesses financeiros apoiaram a validação daquela ideia (Kane, et al., 2008; Kane, 2010).

No entanto, estudos subsequentes, mais imparciais (financiados por autoridades governamentais) – por exemplo, o CATIE e o CuTLASS, discutidos adiante - comparando ambos os grupos, concluíram apenas pequenas discrepâncias na efetividade dos fármacos de ambos os grupos, apoiando a teoria da avaliação caso-a-caso, com uma interpretação correta e aplicação dos estudos científicos existentes relevantes para o caso clínico em questão (Rosenbeck, 2005; Kane, 2010; Rankupalli, et al., 2010).

Uma meta análise realizada em 2009 (Leucht, et al., 2009) englobando 150 estudos anteriores concluiu que quatro antipsicóticos de 2ª geração (amissulprida, clozapina, olanzapina e risperidona) mostraram uma efetividade superior na redução dos sintomas globais da Esquizofrenia em relação aos antipsicóticos de 1ª geração. Estes fármacos também se apresentaram mais eficazes na melhoria dos sintomas negativos. Em relação aos restantes 5 fármacos atípicos estudados (aripiprazol, quetiapina, sertindol, ziprasidona e zotepina) estes não demonstraram diferenças significativas, nos parâmetros descritos, comparativamente com os antipsicóticos típicos. Em relação aos sintomas positivos estes cinco fármacos atípicos também não se demonstraram mais eficazes que os de 1ª geração, sendo que a quetiapina se apresentou como o menos eficaz dos cinco.

No que concerne aos sintomas depressivos, os fármacos a apresentar melhores resultados foram a amissulprida, a clozapina, a olanzapina, o aripiprazol e a quetiapina. Em relação ao risco de recidivas com a terapêutica farmacológica, este mostrou-se inferior com

a olanzapina, risperidona e sertindol, não apresentando os restantes fármacos antipsicóticos atípicos diferenças em relação aos antipsicóticos convencionais (Leucht, *et al.*, 2009).

Quando o termo de comparação foi a qualidade de vida, a amissulprida, o sertindol e a clozapina mostraram melhores resultados. Quanto aos efeitos secundários, todos os fármacos atípicos apresentarem menor indução de efeitos extrapiramidais, no entanto alguns fármacos atípicos (amissulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol e zotepina) estavam associados a um maior aumento de peso em relação ao haloperidol. O aripiprazol e a ziprasidona não foram ligados a este efeito. A clozapina, a quetiapina e a zotepina apresentaram um efeito sedativo em maior extensão que o haloperidol, ao contrário do aripiprazol. Este estudo não confirmou assim a propaganda das indústrias farmacêuticas acerca do papel dos antipsicóticos atípicos na melhoria dos sintomas negativos (Heres, *et al.*, 2006; Kane, *et al.*, 2008; Leucht, *et al.*, 2009).

Outros estudos foram realizados com o intuito de esclarecer a noção de efetividade dos fármacos antipsicóticos. O CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), realizado nos EUA, estudou a farmacoterapia de mais de 1400 indivíduos esquizofrénicos, comparando a perfenazina (antipsicótico típico) com quatro antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona). Concluiu que ambos apresentavam efetividade semelhante (Mackin, *et al.*, 2011; Tandon, 2011). O CUTLASS (*Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study*) um estudo britânico em 200 indivíduos com diagnóstico de Esquizofrenia, atribuiu aleatoriamente fármacos antipsicóticos de 1ª e 2ª geração a indivíduos prestes a alterar a sua farmacoterapia. O resultado foi ligeiramente mais positivo nos indivíduos aos quais tinham sido atribuídos antipsicóticos típicos. A clozapina constituiu a exceção do estudo apresentando superioridade em relação a todos os outros fármacos (típicos e atípicos) (Kane, 2010; Mackin, *et al.*, 2011).

As normas da NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) alegam falta de evidência em relação a este tópico, concluindo, com a exceção da clozapina, que aparentemente não existe uma superioridade farmacológica dos antipsicóticos atípicos em relação aos de 1ª geração (NICE, 2010). Esta foi também a conclusão do estudo *European First Episode Schizophrenia Trial* ao comparar o fármaco haloperidol a quatro antipsicóticos atípicos (amissulprida, olanzapina, quetiapina e ziprasidona) em indivíduos em primeiro episódio psicótico (Kahn, *et al.*, 2008).

- Clozapina - a exceção

Apesar da escolha do antipsicótico não se mostrar uma tarefa óbvia, existe uma clara distanciação da clozapina, relativamente aos restantes antipsicóticos (Chakos, *et al.*, 2001; Rosenbeck, 2005). Em vários estudos, este fármaco mostrou-se mais efetivo no tratamento dos indivíduos refratários à terapêutica antipsicótica (McEvoy, *et al.*, 2006; Kane, 2010; NICE, 2010). No estudo CUTLASS, a clozapina foi comparada com a risperidona, olanzapina, quetiapina e amissulprida em indivíduos que apresentavam uma fraca resposta (no mínimo) a dois dos antipsicóticos anteriores. Nesta situação a clozapina precipitou uma redução dos sintomas positivos e negativos, apesar de não afetar a qualidade de vida em geral (Lewis, *et al.*, 2006).

A clozapina apresenta também vantagem em sujeitos com ideação/ação suicidas (Rocha, *et al.*, 2010). Num estudo comparativo entre a clozapina e olanzapina, o primeiro mostrou uma redução significativa do comportamento suicida na população estudada (Meltzer, *et al.*, 2003). Outros estudos (Essali, *et al.*, 2010) reportam vantagem no uso de clozapina em termos de redução de recidivas e melhores resultados nas avaliações da escala BPRS na redução dos sintomas da Esquizofrenia (Essali, *et al.*, 2010). Noutros evidencia-se uma maior eficácia geral deste fármaco e um melhor perfil de segurança com menor indução de efeitos extrapiramidais (Chakos, *et al.*, 2001; Essali, *et al.*, 2010).

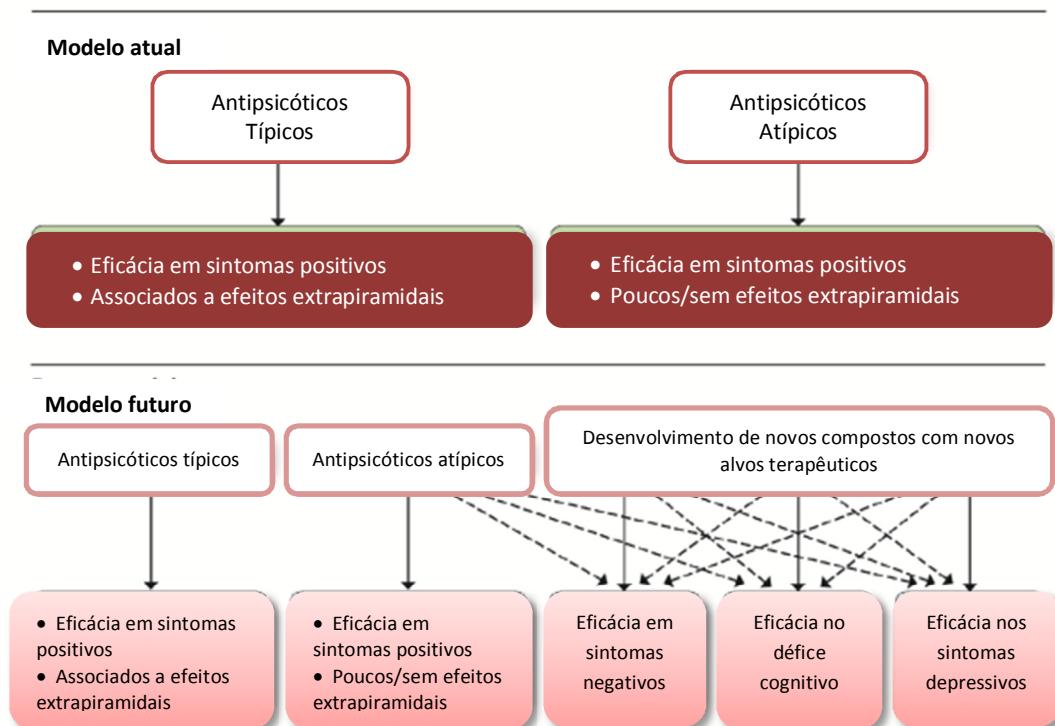


Figura 5.2 Alvos da terapêutica farmacológica.

Adaptado de Burne, T. H. J. 2012. *Shizophrenia in the 21st Century*. Rijeka, Croatia : InTECH, 2012

Tratamento Não Farmacológico

Existem várias estratégias não farmacológicas adaptadas para o tratamento de indivíduos esquizofrénicos. Uma vez que a terapêutica farmacológica apenas trata com eficácia os sintomas positivos e reduz o risco de recidivas (Mackin, *et al.*, 2011), o tratamento psicossocial pode preencher algumas lacunas, ao focar os sintomas negativos e o funcionamento cognitivo e social destes sujeitos (Kern, *et al.*, 2009; Tandon, *et al.*, 2009; NICE, 2010; Longo, *et al.*, 2012).

O estudo de abordagens psicossociais demonstrou a eficácia de várias técnicas, as quais abordam diferentes alvos terapêuticos (Kern, *et al.*, 2009), como o treino de aptidões sociais, terapia cognitivo-comportamental, psicoeducação familiar, tratamento assertivo na comunidade e suporte no local de trabalho (Kane, *et al.*, 2007; Dixon, *et al.*, 2010). Estas são descritas no PORT - *The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team* - uma compilação de intervenções psicossociais baseadas em evidências científicas, em indivíduos esquizofrénicos (Dixon, *et al.*, 2010), e nas normas da NICE (NICE, 2010).

A Terapia Cognitivo-Comportamental baseia-se na premissa da interligação entre pensamentos, sentimentos e comportamentos. Foi primeiramente desenvolvida para o tratamento da depressão (McGovern, *et al.*, 2001; Turkington, *et al.*, 2006; DTB, 2010), no entanto demonstrou vantagens noutras patologias psiquiátricas: Perturbações de Ansiedade, Perturbação Obsessivo-Compulsiva, Bulimia Nervosa e Stress Pós-Traumático (NICE, 2010). Nos anos 90 foi adaptada para indivíduos com Perturbações Psicóticas, sendo que nessa altura o seu foco seriam as alucinações e o desenvolvimento de estratégias para lidar com as mesmas (McGovern, *et al.*, 2001; NICE, 2010). Atualmente, a terapia cognitivo-comportamental pode ser definida como uma estratégia psicológica utilizada para relacionar pensamentos, sentimentos e ações, passadas ou presentes, levando o indivíduo a reavaliar as suas perceções e crenças em relação aos sintomas da patologia e torná-las racionais, reduzindo também a ansiedade associada a estes sintomas (Kern, *et al.*, 2009; Dixon, *et al.*, 2010; NICE, 2010). A evidência sugere uma diminuição no número de hospitalizações e na duração das mesmas, redução da intensidade sintomática avaliada pelas escalas PANSS e BPRS, apesar de não mostrar redução dos sintomas positivos (Haddock, *et al.*, 2003; NICE, 2010). No entanto alguns achados são contraditórios (Zimmerman, *et al.*, 2005; DTB, 2010). A eficácia desta terapêutica está a ser avaliada

também em indivíduos com comorbilidades, como o abuso de álcool e outras substâncias (Barrowclough, *et al.*, 2001; Haddock, *et al.*, 2003), em combinação com antipsicóticos atípicos (Pinto, *et al.*, 1999) e no estágio inicial da Esquizofrenia (Lewis, *et al.*, 2002; Tarrier, *et al.*, 2004). A terapia cognitivo-comportamental é recomendada a todos os indivíduos esquizofrénicos, podendo ser iniciada em qualquer altura do tratamento (Dickerson, 2000; DTB, 2010; NICE, 2010).

A Terapia Cognitiva (APA, 2004; Miyamoto, *et al.*, 2005) pode ser definida como uma série de procedimentos dirigidos aos processos cognitivos, como a atenção, memória de trabalho e funcionamento executivo, de modo a aumentar o desempenho dos indivíduos nos testes de neurocognição e adaptar os resultados ao seu dia-a-dia (contexto social ou profissional). Esta terapia engloba vários exercícios concebidos para melhorar as funções cognitivas, sugerindo mecanismos de compensação dos défices presentes nestes indivíduos (Turkington, *et al.*, 2006; NICE, 2010; Burne, 2012). As técnicas de funcionamento cognitivo funcionam melhor quando adaptadas ao indivíduo e o seu efeito permanece mesmo após a interrupção destas. A evidência a favor desta abordagem é reduzida, no entanto os dados apontam para um aumento da capacidade de raciocínio e resolução de problemas (Lecardeur, *et al.*, 2009; Waller, *et al.*, 2013).

A Terapia de Suporte e Aconselhamento não pode ser definida como uma intervenção psicológica, uma vez que não possui uma teoria unificadora, mas pode ser traduzida como um conjunto de abordagens psicológicas centradas no indivíduo e na sua vontade. Esta terapia pressupõe o aconselhamento do indivíduo, de modo a ajudá-lo na adaptação à situação em que se encontra (NICE, 2010). Um estudo sobre esta abordagem demonstrou que o facto do indivíduo sentir que é ouvido e compreendido constitui um forte indício de adesão à terapêutica (NICE, 2010).

Os estudos demonstram que a família representa um papel importante no curso e prognóstico da Esquizofrenia. Foi provado que o ambiente emocional familiar era um importante fator preditivo da ocorrência de recidivas (Dixon, *et al.*, 2010; NICE, 2010). A Intervenção Familiar (APA, 2004) nasceu, então, da necessidade de ajudar a família a ajudar os indivíduos. Esta técnica engloba sessões familiares pedagógicas sobre várias vertentes da Esquizofrenia: suporte emocional, educação sobre a patologia, resolução de problemas/situações de crise e outras intervenções na vida do indivíduo (Dixon, *et al.*, 2010; NICE, 2010). O envolvimento familiar provou-se muito positivo ao diminuir o risco de

recidivas e a ansiedade do indivíduo, aumentar a adesão à terapêutica, o funcionamento social e a percepção da patologia (Dixon, *et al.*, 2010). Esta opção deve ser apresentada a todas as famílias que se debatam com este problema diariamente e pode ser iniciada na fase aguda psicótica ou posteriormente. No entanto, é mais relevante em familiares de indivíduos que tenham apresentado uma recidiva recente ou com sintomas persistentes (NICE, 2010).

As Intervenções Psicodinâmica e Psicoanalítica constituem um seguimento do trabalho de Freud e pressupõem que existe uma repressão de certos sentimentos ou emoções no subconsciente dos indivíduos através de vários processos psicológicos-barreira. A ideia é processar essas informações de forma consciente e racionalizá-las (Turkington, *et al.*, 2006; NICE, 2010). Estas abordagens podem ser utilizadas na compreensão das experiências e relações interpessoais dos indivíduos esquizofrénicos (NICE, 2010).

A Psicoeducação, como o próprio nome indica, engloba a educação do indivíduo sobre todos os aspetos da sua condição: critérios de diagnóstico, tratamento, recursos disponíveis, curso e prognóstico, direitos e estratégias de resolução de problemas associados à patologia. No entanto, a quantidade e qualidade da informação fornecida, variará de pessoa para pessoa, por isso os prestadores de cuidados de saúde devem adaptar a abordagem ao indivíduo em questão (NICE, 2010).

O Treino das Aptidões Sociais (APA, 2004) define-se como uma intervenção psicossocial (em grupo ou individual) de forma a melhorar o desempenho social e reduzir a ansiedade e dificuldade associadas a situações sociais (Kern, *et al.*, 2009). Deve incluir a aprendizagem de uma série de competências sociais e interpessoais, salientando a importância da comunicação verbal e não-verbal e a capacidade de perceber as situações sociais e responder adequadamente às mesmas (Dixon, *et al.*, 2010; NICE, 2010). Não existe, contudo, evidência consistente a favor desta abordagem no tratamento da Esquizofrenia (Hayes, *et al.*, 1995; Kern, *et al.*, 2009).

Os Programas Artísticos fazem também parte do tratamento não farmacológico da Esquizofrenia. A dança, a pintura e a música (entre outros) podem ser usadas como formas de exprimir emoções e processá-las. Esta prática existe desde o século XIX, em hospitais, como forma de potenciar a recuperação dos indivíduos. No entanto só na segunda metade do século XX foi adaptada para a psiquiatria. Os Programas de Artes constituem um conjunto de intervenções que combinam várias técnicas psicoterapêuticas e atividades com o objetivo

de promover a criatividade, facilitar a comunicação e proporcionar uma visão diferente do indivíduo e dos outros. Os estudos demonstram a eficácia desta abordagem terapêutica na redução dos sintomas negativos em indivíduos internados ou em comunidade (NICE, 2010). Pode ser iniciada logo na exacerbação dos episódios agudos e deve ser feita em grupo (salvo algumas exceções) (NICE, 2010).

Outras intervenções passam pelo apoio na comunidade (APA, 2004) e no local de trabalho (APA, 2004; Miyamoto, *et al.*, 2005; Dixon, *et al.*, 2010), reabilitação vocacional (Dixon, *et al.*, 2010; Bio, *et al.*, 2012) e tratamento das comorbidades, como o abuso de álcool e outras substâncias, sempre integrado num contexto de intervenção psicossocial (Sadock, *et al.*, 2009).

A dieta e o exercício físico devem ser extensivamente promovidos para contrabalançar os efeitos adversos induzidos pelos antipsicóticos - aumento de peso e distúrbios metabólicos (Adis International Limited, 2009; Mackin, *et al.*, 2011) - e a própria despreocupação mostrada por estes indivíduos com a sua saúde física. A mortalidade na Esquizofrenia encontra-se aumentada, devido, em parte, ao risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares (Hennekens, *et al.*, 2005), diabetes (Kohen, 2004), hipertensão, dislipidemia e aos maus hábitos e comorbidades apresentadas. A promoção de hábitos de vida saudáveis, uma dieta equilibrada, a prática regular de exercício físico, a cessação tabágica e a educação acerca do consumo de álcool e drogas são muito importantes, nestes indivíduos, que comparativamente com a população em geral, apresentam uma redução de 20% na esperança média de vida.

A Terapia Electroconvulsiva pode ser benéfica em indivíduos com psicose e/ou ideação suicida persistentes, refratários à terapêutica antipsicótica, incluindo a clozapina ou em indivíduos com comportamento marcadamente catatónico, que não responderam à terapêutica com lorazepam. Na fase de manutenção a Terapia Electroconvulsiva é útil em sujeitos que responderam a este tratamento, na fase aguda, ou naqueles em que a profilaxia farmacológica se mostrou inefetiva ou não foi bem tolerada (APA, 2004). Esta terapia baseia-se na indução elétrica de uma convulsão no cérebro do indivíduo (NICE, 2003).

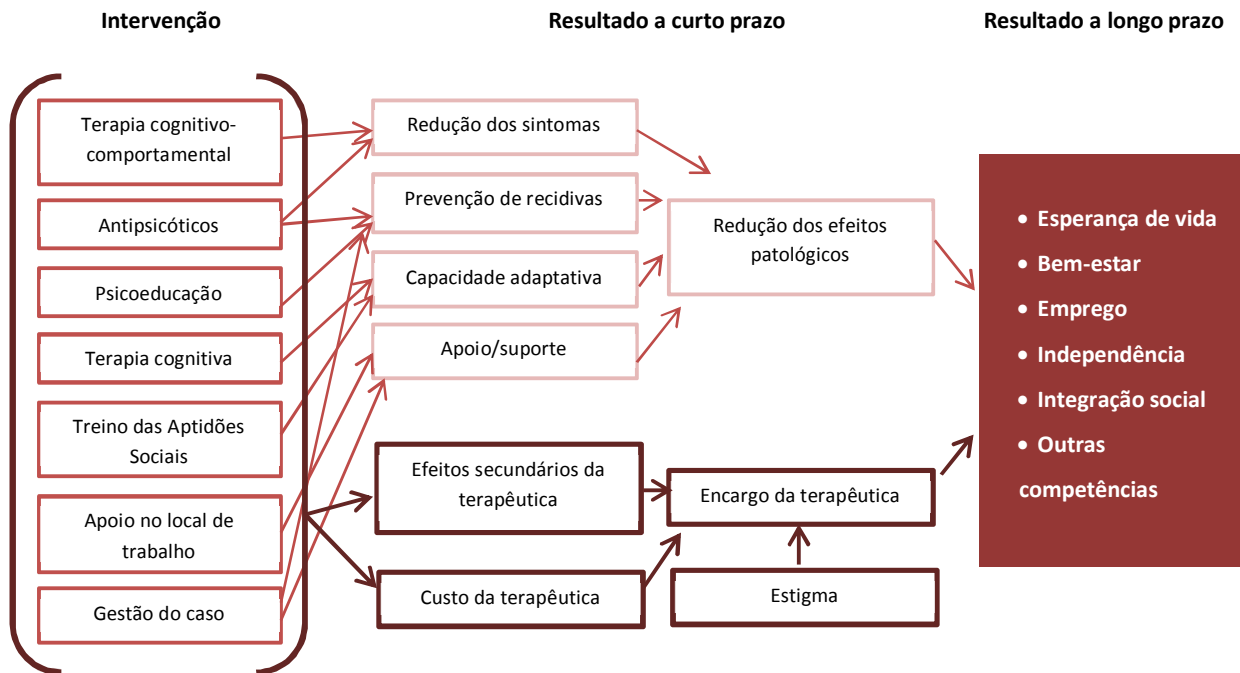


Figura 5.3 Impacto das terapêuticas atuais no curso da Esquizofrenia (a curto e longo prazo).

Adaptado de Tandon, Rajiv, Nasrallah, Henry A. e Keshavan, Matcheri S. 2010. Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia Research*. 2010, Vol. 122, pp. 1-23.

Adesão à terapêutica

Na prática clínica define-se, geralmente, uma adequada adesão à terapêutica, como o nível mínimo requerido de adesão e cumprimento da terapêutica necessário para obter uma resposta farmacológica adequada e minimizar o risco de recidivas (Velligan, *et al.*, 2010).

A não adesão à terapêutica (ou adesão parcial) encontra-se associada a uma fraca resposta ao tratamento (Perkins, *et al.*, 2008), incluindo uma evolução funcional negativa (Birnbaum, *et al.*, 2008; Goff, *et al.*, 2010), um maior risco de hospitalizações e recidivas (Goff, *et al.*, 2010; Novick, *et al.*, 2010; Bodén, *et al.*, 2011; Subotnik, *et al.*, 2011), pior prognóstico, aumento do risco de suicídio (Picchioni, *et al.*, 2007; Goff, *et al.*, 2010; Dutta, *et al.*, 2011) e aumento dos custos para os indivíduos e sistemas de saúde (NICE, 2010; Velligan, *et al.*, 2010; Bodén, *et al.*, 2011). Numa patologia como a Esquizofrenia, em que a interrupção da terapêutica constitui uma regra (e não uma exceção) (Velligan, *et al.*, 2010) e que cada interrupção aumenta o risco de recidivas (50-75%, em 1 a 2 anos) (Picchioni, *et al.*, 2007), é necessário definir estratégias que contrariem esta tendência.

A reduzida efetividade dos antipsicóticos (em relação aos sintomas negativos e funcionamento cognitivo) e das restantes terapêuticas disponíveis, atualmente, em conjunto com a indução de efeitos adversos da terapia antipsicótica, constituem os principais fatores de não adesão à terapêutica (75% dos indivíduos descontinua a farmacoterapia devido a uma destas razões ou às duas) (Kane, *et al.*, 2007). Infelizmente, estas lacunas ainda não foram preenchidas. No entanto, uma boa avaliação física e psicológica do indivíduo, um diagnóstico correto e fundamentado e o conhecimento do perfil farmacológico, ajudam na escolha do antipsicótico mais adequado, minimizando os riscos associados. Outros fatores que afetam negativamente a adesão incluem: depressão, abuso de substâncias, fraca aliança terapêutica com o prestador de cuidados de saúde e falta de apoio familiar (Goff, *et al.*, 2010; Perkins, *et al.*, 2008).

Um estudo identificou também que um período de hospitalização curto afetaria negativamente a adesão à terapêutica. Nesse sentido devem ser feitas intervenções para garantir o cumprimento das recomendações clínicas na fase de transição do ambiente hospitalar para ambulatório, reduzindo assim também o risco de novas hospitalizações (Goff, *et al.*, 2010; Bodén, *et al.*, 2011).

Na adesão à terapêutica, um tópico extensivamente investigado é a perceção e o conhecimento do indivíduo acerca da sua própria condição (Schennach, *et al.*, 2012). A perceção da patologia engloba o reconhecimento da existência ou não de uma patologia, a necessidade de tratamento ou o benefício do tratamento prescrito (Picchioni, *et al.*, 2007; Ouzir, *et al.*, 2012). Como estes são traço débeis, nos indivíduos esquizofrénicos, seria de esperar que um aumento de informação, o reconhecimento da patologia e o alerta para a necessidade de farmacoterapia/cumprimento das recomendações psiquiátricas aumentassem a adesão à terapêutica. No entanto, vários estudos concluíram que a Psicoeducação, por si só, não seria eficaz no aumento da adesão (Lincoln, *et al.*, 2007a; Delaney, *et al.*, 2012). Adicionalmente o reconhecimento e perceção da situação patológica encontra-se relacionado com um aumento dos sintomas depressivos, falta de objetivos, sentimento de inutilidade, baixa autoestima e hospitalizações, devido ao estigma associado a patologias psiquiátricas (Cooke, *et al.*, 2007; Lincoln, *et al.*, 2007b; Staring, *et al.*, 2009; Ouzir, *et al.*, 2012).

Algumas estratégias mostraram-se eficazes na promoção do cumprimento da terapêutica. Um exemplo é o Modelo de Tratamento do Doente ou “atitude perante a

farmacoterapia” (Yang, *et al.*, 2012). Este modelo está relacionado com a consciencialização da patologia, mas não com a consequente desmoralização. O indivíduo adere em maior extensão à terapêutica devido à perceção e preocupação acerca da necessidade da mesma na situação em que se encontra (Beck, *et al.*, 2011). Partilhar as decisões farmacológicas e terapêuticas com o indivíduo, (Hamann, *et al.*, 2010) além de beneficiar a relação médico-doente, pode influenciar indiretamente a adesão à terapêutica, quer pela atenção e confiança prestada à recomendação clínica, quer pelo envolvimento do indivíduo no seu processo clínico (Beck, *et al.*, 2011).

A adaptação do tratamento ao indivíduo (Goff, *et al.*, 2010; NICE, 2010), as estratégias psicossociais, a simplificação do regime farmacoterapêutico (Goff, *et al.*, 2010), a redução do estigma associado às patologias psiquiátricas/fármacos antipsicóticos, o envolvimento da família e a aprendizagem de estratégias para minimizar tanto os efeitos adversos da farmacoterapia, como os sintomas negativos e cognitivos da patologia, podem indiretamente potenciar a adesão à terapêutica (Fountoulakis, *et al.*, 2004; Robinson, *et al.*, 2005; Corrigan, *et al.*, 2009).

Como os défices cognitivos inerentes à Esquizofrenia podem influenciar o cumprimento das recomendações terapêuticas (falta de atenção, problemas de memória) deve ser dada ao indivíduo escolha relativamente à forma de administração do fármaco. Apesar da recomendação recair sobre as formulações orais, as formulações injetáveis *depot* de longa duração podem ser usadas na terapêutica de manutenção em indivíduos com problemas no cumprimento da terapêutica oral (Haddad, *et al.*, 2009). Apesar destas formulações aumentarem o risco de efeitos adversos (inferiores com as formulações *depot* de risperidona e olanzapina), as injeções intramusculares são administradas em intervalos que variam entre 1 a 4 semanas (NICE, 2010; BMA & the Royal Pharmaceutical Society, 2011) o que pode ser preferível para o indivíduo (Walburn, *et al.*, 2001; Patel, *et al.*, 2005; Haddad, *et al.*, 2009).

A adesão à terapêutica aparenta ser superior com os antipsicóticos atípicos - 55% contra 50% nos antipsicóticos típicos (Kane, *et al.*, 2007)- no entanto os valores são ainda decepcionantes (Picchioni, *et al.*, 2007; Goff, *et al.*, 2010).

CAPÍTULO SEIS

CURSO E PROGNÓSTICO

O estudo do curso e prognóstico da Esquizofrenia iniciou-se com Kraepelin e a sua *dementia praecox*. Kraepelin acreditava que a história natural da doença fornecia uma validação provisória do conceito da mesma, até à validação final através do conhecimento da patologia e compreensão da sua etiologia. Mas, ao contrário do desfecho da demência *praecox*, a Esquizofrenia apresenta uma grande variedade de prognósticos (Maj, *et al.*, 2002; Sadock, *et al.*, 2009).

A Esquizofrenia inicia-se, geralmente, no início da idade adulta, de forma insidiosa (apesar de poder manifestar-se abruptamente), precedida por uma fase prodrómica, com o desenvolvimento lento e gradual de vários sinais e sintomas, por vezes atenuados (por exemplo, falta de motivação, desinteresse social, comportamento estranho, acessos de raiva) e que podem passar despercebidos ou ser percecionados como “uma fase” (APA, 2002). Eventualmente aparecem os sintomas da fase aguda que marcam o início, propriamente dito, da patologia (APA, 2002).

Os estudos sugerem que o curso da Esquizofrenia é variável (Rabinowitz, *et al.*, 2007; Os, *et al.*, 2009; Levine, *et al.*, 2011; Ventura, *et al.*, 2011): alguns indivíduos apresentam várias exacerbações e remissões (Andreasen, *et al.*, 2005; Gorwood, *et al.*, 2012) ao longo da vida, enquanto outros permanecem cronicamente doentes, geralmente com predominância de sintomas negativos e défices cognitivos. O padrão sintomatológico também pode variar ao longo do tempo. A remissão completa não é comum, mas pode ocorrer (APA, 2002). Aproximadamente 80% dos indivíduos recuperam após o primeiro psicótico e menos de 20% destes não apresentarão episódios subsequentes (Picchioni, *et al.*, 2007; Rabinowitz, *et al.*, 2007; Stauffer, *et al.*, 2011).

Alguns fatores que resultam num melhor prognóstico da patologia: início tardio com rápido desenvolvimento dos sintomas (Folsom, *et al.*, 2009), sexo feminino, tratamento inicial com antipsicóticos, adesão à terapêutica, sintomas residuais mínimos, bom funcionamento cognitivo entre episódios (Ventura, *et al.*, 2011), menos hospitalizações, (Gorwood, *et al.*, 2012) ausência de anomalias cerebrais, ausência de história familiar de Esquizofrenia (WHO, 1998; Picchioni, *et al.*, 2007).

No entanto, nem todos os estudos apontam para as mesmas conclusões. Um estudo realizado recentemente (Amminger, *et al.*, 2011) encontrou uma relação positiva entre o início precoce e um decréscimo dos sintomas positivos e aumento da capacidade funcional global dos indivíduos. Ao contrário dos estudos anteriores que atribuíam a um início mais tardio, um melhor prognóstico.

Outros estudos apresentam uma diferença no curso da patologia para indivíduos esquizofrénicos em países em desenvolvimento - 50-80% com um bom prognóstico e menor percentagem de indivíduos com um mau prognóstico - comparativamente com os países desenvolvidos (Kulhara, *et al.*, 2009).

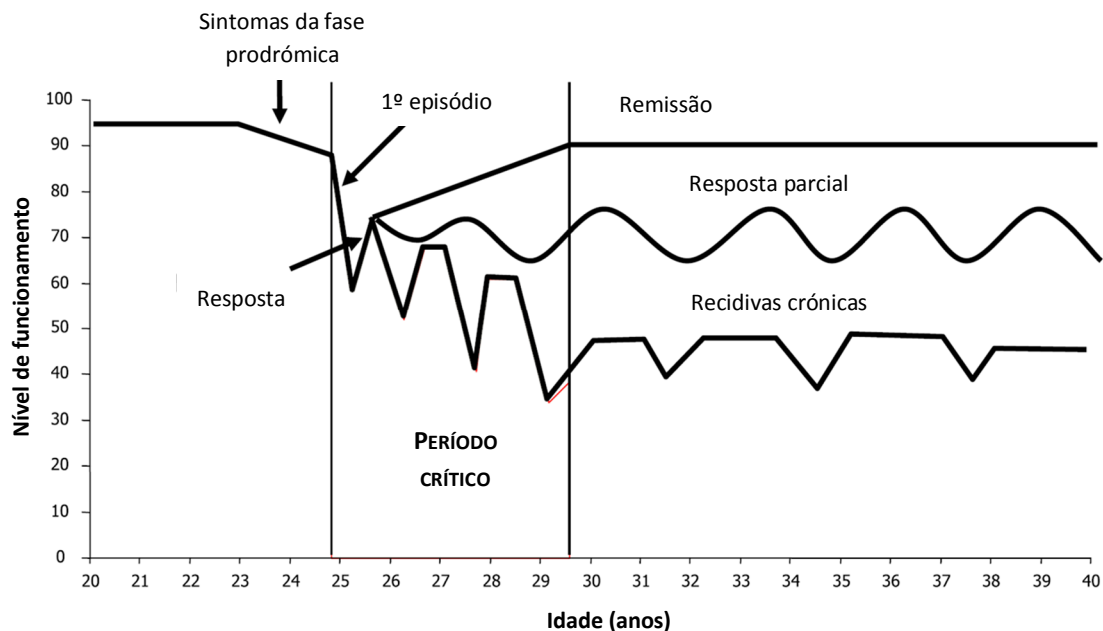


Figura 6.1 Possíveis respostas após instituição de tratamento farmacológico

Adaptado de Molina, Juan D., *et al.* 2012. Evolution of the Concept of Treatment-resistant Schizophrenia: Toward a Reformulation for Lack of an Adequate Response. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012, Vol. 4, 2, pp. 98-102.

Conclusão

Apesar de todas as interrogações sobre a Esquizofrenia, alguns fatos sobre a patologia já se encontram estabelecidos, pelo menos de modo parcial. Alguns fatores parecem desempenhar um papel relevante na fisiopatologia e etiologia da doença, como a genética e determinados fatores ambientais: vírus, complicações obstétricas, entre outros. Demonstrou-se que existem sintomas que ocorrem em maior extensão nos indivíduos esquizofrénicos (sintomas positivos: alucinações, delírios e desorganização de pensamento, demonstrada por comportamentos erráticos e sintomas negativos: avolição, anedonia e afeto embotado), apesar de não os podermos considerar patognomónicos da Esquizofrenia. Nos últimos anos prosperaram estudos acerca da cognição e do funcionamento executivo, denotando-se sérios défices funcionais e sociais nestes indivíduos. Mostrou-se que o curso da patologia é constituído por três fases - pouco delimitadas - com sintomas predominantes: fase prodrómica (sintomas negativos e défice cognitivo menos marcado), fase ativa ou psicótica (sintomas positivos) e uma fase residual (sintomas negativos e cognição deficitária) que pode ou não ocorrer (remissão), apresentando sintomas mais ou menos acentuados. O curso, geralmente, revela-se crónico, no entanto, existem casos em que os indivíduos não apresentam exacerbações psicóticas, nem sintomas residuais, recuperando totalmente ou parcialmente o funcionamento pré-mórbido. Este fato não pode, ao contrário do que se pensava antigamente, ser atribuído a um diagnóstico incorreto, e mostra apenas que, como os restantes campos da Esquizofrenia, o curso pode ser variável.

O advento da farmacoterapia antipsicótica veio melhorar a visão prognóstica da patologia, mostrando eficácia no tratamento dos sintomas positivos. Além disso orientou o estudo da fisiopatologia para o envolvimento dos sistemas de neurotransmissão cerebrais.

As últimas décadas testemunharam um aumento significativo de informação e evidência acerca da Esquizofrenia, no entanto, este ainda não é robusto nem suficientemente consistente para progredir em termos farmacológicos. Novos fármacos antipsicóticos estão a ser desenvolvidos com base no mecanismo de ação dos antipsicóticos já existentes, no entanto o alvo destes deverá consistir nos sintomas negativos primários e nos défices cognitivos e sociais. No curso crónico da Esquizofrenia, estes sintomas são os responsáveis pela maior diminuição da qualidade de vida em geral constituindo o maior obstáculo para uma vida funcional e socialmente ativa.

Adicionalmente falta ainda um modelo que integre o conhecimento atual sobre a Esquizofrenia. Várias hipóteses encontram-se em estudo, mas não existe um consenso acerca da articulação entre os achados imagiológicos, eletrofisiológicos, neuroquímicos, interação genético-ambiental e dados epidemiológicos que esclareçam a raiz do problema. Entretanto continua a investigação, indispensável a todas as áreas da Esquizofrenia, e o desenvolvimento de novas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. Cabe aos psiquiatras e aos restantes prestadores de cuidados de saúde minimizar o estigma associado às condições psiquiátricas e promover a adesão à terapêutica, nestes indivíduos. A família desempenha também um papel fundamental e deve ser educada para ajudar os doentes. Num futuro (que se espera próximo) além de terapêuticas efetivas no tratamento de toda a sintomatologia esquizofrénica, espera-se que a prevenção passe de provável a possível.

Bibliografia

- Acosta, Francisco J.; Siris, Samuel G.; Díaz, Elena; Salinas, María; Rosario, Patricia del; Hernández, José L. 2012.** Suicidal Behavior in Schizophrenia and its Relationship to the Quality of Psychotic Symptoms and Insight - A Case Report. *Psychiatria Danubina*. 2012, Vol. 24, pp. 97-99.
- Addington, Jean; Addington, Donald. 1999.** Neurocognitive and Social Functioning in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1999, Vol. 25, pp. 173-182.
- Adis International Limited. 2009.** Optimize the benefits and minimize the adverse effects of antipsychotics in patients with acute schizophrenia. *Drugs Ther Perspect*. 2009, Vol. 25.
- Akhondzadeh, Shanin; Tabatabaee, Maryam; Amini, Homayoun; Abhari, Seyed Ali Ahmadi; Abbasi, Seyed Hesamedin; Behnam, Behnaz. 2007.** Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*. 2007, Vol. 90, pp. 179-185.
- Akil, Mayada; Lewis, David A. 1997.** Cytoarchitecture of the Entorhinal Cortex in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997, Vol. 154, pp. 1010-1012.
- Akter, K.; Gallo, D. A.; Martin, S. A.; Myronyuk, N.; Roberts, R. T.; Stercula, K.; Raffa, R. B. 2012.** A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012, Vol. 37, pp. 132-139.
- Amminger, G. Paul; Schäfer, Miriam R.; Papageorgiou, Konstantinos; Klier, Claudia M.; Cotton, Sue M.; Harrigan, Susan M.; Mackinnon, Andrew; McGorry, Patrick D.; Berger, Gregor E. 2010.** Long-Chain omega-3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2010, Vol. 67, pp. 146-154.
- Amminger, G. Paul; Henry, Lisa P.; Harrigan, Susy M.; Harris, Meredith G.; Alvarez-Jimenez, Mario; Herrman, Helen; Jackson, Henry J.; McGorry, Patrick D. 2011.** Outcome in early-onset schizophrenia revisited: Findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 131, pp. 112-119.
- Andreasen, Nancy C.; Flaum, Michael. 1991.** Schizophrenia: The Characteristic Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. 1991, Vol. 17, pp. 27-49.
- Andreasen, Nancy C. 1997.** The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophrenia Research*. 1997, Vol. 28, pp. 105-109.
- Andreasen, Nancy C.; Carpenter, William T.; Kane, John M.; Lasser, Robert A.; Marder, Stephen R.; Weinberger, Daniel R. 2005.** Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry*. 2005, Vol. 162, pp. 441-449.
- Anticevic, Alan; Repovs, Grega; Krystal, John H.; Barch, Deanna M. 2012.** A broken filter: Prefrontal functional connectivity abnormalities in schizophrenia during working memory interference. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 141, pp. 8-14.
- Anttila, Sami; Kampman, Olli; Illi, Ari; Rontu, Riikka; Lehtimäki, Terho; Leinonen, Esa. 2007.** Association between 5-HT2A, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: a serotonergic approach. *BMC Psychiatry*. 2007, Vol. 7, pp. 1-6.
- American Psychiatric Association. 2002.** *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 4ª edição, Revisão de Texto*. 4ª. Lisboa: American Psychiatric Association, 2002.

American Psychiatric Association. 2004. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Online*. [Online] 2004. [Consultado a 18 de Agosto de 2012.] <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28§ionid=1665359>.

Apud, Jose A., Egan, Michael F.; Wyatt, Richard J. 2003. Neuroleptic withdrawal in treatment-resistant patients with schizophrenia: tardive dyskinesia is not associated with supersensitive psychosis. *Schizophrenia Research*. 2003, Vol. 63, pp. 151-160.

Administração Regional de Saúde do Norte. 2011. *Carga Global da Doença na região Norte de Portugal*. Porto : Ministério da Saúde, 2011.

Auquier, Pascal; Lançon, Christophe; Rouillon, Frédéric; Lader, Malcolm; Holmes, Catriona. 2006. Mortality in Schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2006, Vol. 15, pp. 873-879.

Awad, George. 1993. Subjective Response to Neuroleptics in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1993, Vol. 19, pp. 609-618.

Ban, Thomas A. 2007. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007, Vol. 3, pp. 495-500.

Barrowclough, Christine; Haddock, Gillian; Tarrier, Nicholas; Lewis, Shôn W.; Moring, Jan; O'Brien, Rob; Schofield, Nichola; McGovern, John et al. 2001. Randomized Controlled Trial of Motivational Interviewing, Cognitive Behavior Therapy, and Family Intervention for Patients With Comorbid Schizophrenia and Substance Use Disorders. *Am J Psychiatry*. 2001, Vol. 158, pp. 1706-1713.

Bast, Tobias. 2011. The hippocampal learning-behavior translation and the functional significance of hippocampal dysfunction in schizophrenia. *Neurobiology*. 2011, Vol. 21, pp. 492-501.

Baxter, Karen. 2010. *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2010*. Grayslake : Pharmaceutical Press, 2010.

Beck, Eva-Marina; Cavelti, Marialuisa; Kvrjic, Sara; Kleim, Birgit; Vauth, Roland. 2011. Are we addressing the 'right stuff' to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 132, pp. 42-49.

Benes, Francine M.; Berretta, Sabina. 2001. GABAergic Interneurons: Implications for Understanding Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2001, Vol. 25, pp. 1-27.

Binder, Elisabeth B.; Kinkead, Becky; Owens, Michael J.; Nemeroff, Charles B. 2001. Neurotensin and Dopamine Interactions. *Pharmacological Reviews*. 2001, Vol. 53, pp. 453-486.

Bio, Danielle Soares; Gattaz, Wagner Farid. 2012. Vocational rehabilitation improves cognition and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 126, pp. 265-269.

Birnbaum, Michael; Sharif, Zafar. 2008. Medication adherence in schizophrenia: patient perspectives and the clinical utility of paliperidone ER. *Patient Preference and Adherence*. 2008, Vol. 2, pp. 233-240.

Blackwood, D.H.R.; Young, A.H.; McQueen, J.K.; Roxborough, Martin W.J.; St. Clair, D.M.; Kean, D.M. 1991. Magnetic resonance imaging in schizophrenia: Altered brain morphology

associated with P300 abnormalities and eye tracking dysfunction. *Biol Psychiatry*. 1991, Vol. 30, pp. 753-769.

British Medical Association & The Royal Pharmaceutical Society. 2011. *British National Formulary*. Londres : BMJ Group, 2011.

Bodén, Robert; Brandt, Lena; Kieler, Helle; Andersen, Morten; Reutfors, Johan. 2011. Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 133, pp. 36-41.

Boog, Georges. 2004. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004, Vol. 114, pp. 130-136.

Bora, Emre; Fornito, Alex; Radua, Joaquim; Walterfang, Mark; Seal, Marc; Wood, Stephen J.; Yücel, Murat; Velakoulis, Dennis; Pantelis, Christos. 2012. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 127, pp. 46-57.

Bragado-Jimenez, Maria D.; Taylor, Pamela J. 2012. Empathy, schizophrenia and violence: A systematic review. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 141, pp. 83-90.

Breetvelt, Elemi J.; Boks, Marco P.M.; Numans, Mattijs E.; Selten, Jean-Paul; Sommer, Iris E.C.; Grobbee, Diederick E.; Kahn, René S.; Geerlings, Mirjam I. 2010. Schizophrenia risk factors constitute general risk factors for psychiatric symptoms in the population. *Schizophrenia Research*. 2010, Vol. 120, pp. 184-190.

Brown, Alan S.; Derkits, Elena J. 2010. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *Am J Psychiatry*. 2010, Vol. 167, pp. 261-280.

Brown, Alan S.; Schaefer, Catherine A.; Quesenberry, Charles P.; Liu, Liyan; Babulas, Vicki P.; Susser, Ezra S. 2005. Maternal Exposure to Toxoplasmosis and Risk of Schizophrenia in Adult Offspring. *Am J Psychiatry*. 2005, Vol. 162, pp. 767-773.

Brunton, Laurence L., Chabner, Bruce A.; Knollmann, Björn C. 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12^a edição*. Califórnia : McGraw-Hill, 2011.

Buchanan, Robert W.; Kreyenbuhl, Julie; Kelly, Deanna L.; Noel, Jason M.; Boggs, Douglas L.; Fischer, Bernard A.; Himelhoch, Seth; Fang, Beverly; Peterson, Eunice; Anquino, Patrick R.; Keller, William. 2010. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophrenia Bulletin*. 2010, Vol. 36, pp. 71-93.

Buchsbaum, Monte S.; Hazlett, Erin A. 1998. Positron Emission Tomography Studies of Abnormal Glucose Metabolism in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1998, Vol. 24, pp. 343-364.

Buchsbaum, Monte S.; Yang, Stanley; Hazlett, Erin; Siegel, Benjamin V.; Germans, Marja; Haznedar, Mehmet; O'Flaithbheartaigh, Seamus; Wei, Tsechung; Silverman, Jeremy; Siever, Larry J. 1997. Ventricular volume and asymmetry in schizotypal personality disorder and schizophrenia assessed with magnetic resonance imaging. *Schizophrenia Research*. 1997, Vol. 27, pp. 45-53.

Buckley, Peter F.; Miller, Brian J.; Lehrer, Douglas S.; Castle, David J. 2009. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2009, Vol. 35, pp. 383-402.

Buka, Stephen L.; Cannon, Tyrone D.; Torrey, E. Fuller; Yolken, Robert H. 2008. Maternal Exposure to Herpes Simplex Virus and Risk of Psychosis Among Adult Offspring. *Biol Psychiatry*. 2008, Vol. 63, pp. 809-815.

Buka, Stephen L.; Tsuang, Ming T.; Torrey, E. Fuller; Klebanoff, Mark A.; Bernstein, David; Yolken, Robert H. 2001. Maternal Infections and Subsequent Psychosis Among Offspring. *Arch Gen Psychiatry*. 2001, Vol. 58, pp. 1032-1037.

Bullmore, Edward T.; Woodruff, Peter W.R.; Wright, Ian C.; Rabe-Hesbeth, Sophia; Howard, Robert J.; Shuriquie, Nasser; Murray, Robin M. 1998. Does dysplasia cause anatomical dysconnectivity in schizophrenia? *Schizophrenia Research*. 1998, Vol. 30, pp. 127-135.

Burne, T. H. J. 2012. *Schizophrenia in the 21st Century*. Rijeka, Croatia : InTECH, 2012.

Byrne, Majella; Agerbo, Esben; Bennedsen, Birgit; Eaton, William W.; Mortensen, Preben Bo. 2007. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: A Danish national register based study. *Schizophrenia Research*. 2007, Vol. 97, pp. 51-59.

Cannon, Tyrone D.; Erp, Theo G. M. van; Bearden, Carrie E.; Loewy, Rachel; Thompson, Paul; Toga, Arthur W.; Huttunen, Matti O.; Keshavan, Matcheri S.; Seidman, Larry J.; Tsung, Ming T. 2003. Early and Late Neurodevelopmental Influences in the Prodrome to Schizophrenia: Contributions of Genes, Environment, and Their Interactions. *Schizophrenia Bulletin*. 2003, Vol. 29, pp. 653-669.

Cannon, Tyrone D.; Erp, Theo G. M. van; Rosso, Isabelle M.; Huttunen, Matti; Lönnqvist, Jouko; Pirkola, Tiia; Salonen, Oili; Valanne, Leena; Poutanen, Veli-Pekka; Standertskjöld-Nordenstam, Carl-Gustavo. 2002. Fetal Hypoxia and Structural Brain Abnormalities in Schizophrenic Patients, Their Siblings, and Controls. *Arch Gen Psychiatry*. 2002, Vol. 59, pp. 35-41.

Cannon, Tyrone D.; Erp, Theo G. M. van; Huttunen, Matti; Lönnqvist, Jouko; Salonen, Oili; Valanne, Leena; Poutanen, Veli-Pekka; Standertskjöld-Nordenstam, Carl-Gustav; Gur, Raquel E.; Yan, Michelle. 1998. Regional Grey Matter, White Matter, and Cerebrospinal Fluid Distributions in Schizophrenic Patients, Their Siblings, and Controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1998, Vol. 55, pp. 1084-1091.

Cardno, Alastair G.; Marshall, E. Jane; Coid, Bina; McDonald, Alison M.; Ribchester, Tracy R.; Davies, Nadia J.; Venturi, Piero; Jones, Lisa A.; Lewis, Shôn W.; Sham, Pak C.; Gottesman, Irving I.; Farmer, Anne E.; McGuffin, Peter; Reveley, Adrienne M.; Murray, Robin M. 1999. Heritability Estimates for Psychotic Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1999, Vol. 56, pp. 162-168.

Caspi, Avshalom; Moffitt, Terrie E.; Cannon, Mary; McClay, Joseph; Murray, Robin; Harrington, HonaLee; Taylor, Alan; Arseneault, Louise; Williams, Ben; Braithwaite, Antony; Poulton, Richie; Craig, Ian W. 2005. Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction. *Biol Psychiatry*. 2005, Vol. 57, pp. 1117-1127.

Castro Ferreira Junior, Breno de; Amaral Barbosa, Marilourdes do; Barbosa, Izabela Guimarães; Hara, Cláudia; Rocha, Fábio Lopes. 2010. Alterações cognitivas na Esquizofrenia: atualização. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2010, Vol. 32, pp. 57-63.

- Cermolacce, M., Sass, L.; Parnas, J. 2010.** What is Bizarre in Bizarre Delusions? A Critical Review. *Schizophrenia Bulletin*. 2010, Vol. 36, pp. 667-679.
- Chakos, Miranda; Lieberman, Jeffrey; Hoffman, Elaine; Bradford, Daniel; Sheitman, Brian. 2001.** Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Psychiatry*. 2001, Vol. 158, pp. 518-526.
- Chang, W.C; Hui, Christy L.M.; Tang, Jennifer Y.M; Wong, Gloria H.Y; Lam, May M.L; Chan, Sherry K.W.; Chen, Eric Y.H. 2011.** Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: A prospective three-year follow-up study. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 133, pp. 22-28.
- Charych, Erik I.; Liu, Feng; Moss, Stephen J.; Brandon, Nicholas J. 2009.** GABAA receptors and their associated proteins: Implications in the etiology and treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropharmacology*. 2009, Vol. 57, pp. 481-495.
- Clair, David St; Xu, Mingqing; Wang, Peng; Yu, Yaqin; Fang, Yourong; Zheng, Xiaoying; Gu, Niufan; Feng, Guoyin; Sham, Pak; He, Lin. 2005.** Rates of Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to the Chinese Famine of 1959-1961. *JAMA*. 2005, Vol. 294, pp. 557-562.
- Clarke, Mary Catherine, Harley, Michelle; Cannon, Mary. 2006.** The Role of Obstetric Events in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2006, Vol. 32, pp. 3-8.
- Coid, Jeremy W.; Kirkbride, James B.; Barker, Dave; Cowden, Fiona; Stamps, Rebekah; Yang, Min; Jones, Peter B. 2008.** Raised Incidence Rates of All Psychoses Among Migrant Groups. *Arch Gen Psychiatry*. 2008, Vol. 65, pp. 1250-1259.
- Collins, Pamela Y.; Patel, Vikram; Joestl, Sarah S.; March, Dana; Insel, Thomas R.; Daar, Abdallah S. 2011.** Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011, Vol. 475, pp. 27-30.
- Conley, Robert R.; Ascher-Svanum, Haya; Zhu, Baojin; Faries, Douglas E.; Kinon, Bruce J. 2007.** The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2007, Vol. 90, pp. 186-197.
- Cooke, Michael; Peters, Emmanuelle; Fannon, Dominic; Anilkumar, Anantha P.P.; Aasen, Ingrid; Kuipers, Elizabeth; Kumari, Veena. 2007.** Insight, distress and coping styles in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2007, Vol. 94, pp. 12-22.
- Corrigan, Patrick W.; Reinke, Rebecca R.; Landsberger, Sarah A.; Charate, Ajeet; Toombs, Gregory A. 2003.** The effects of atypical antipsychotic medications on psychosocial outcomes. *Schizophrenia Research*. 2003, Vol. 63, pp. 97-101.
- Corrigan, Patrick W., Larson, Jonathon E.; Rüsçh, Nicolas. 2009.** Self-stigma and the “why try” effect: impact on life goals and evidence-based practices. *World Psychiatry*. 2009, Vol. 8, pp. 75-81.
- Corvin, Aiden. 2012.** Genome-Wide Association Study Implicates HLA-C*01: 02 as a Risk Factor at the Major Histocompatibility Complex Locus in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2012, Vol. 72, pp. 620-628.
- Coryell, William, Miller, Del; Perry, Paul J. 1998.** Haloperidol Plasma Levels and Dose Optimization. *Am J Psychiatry*. 1998, Vol. 155, pp. 48-53.

- Cruz, Breno Fiuza, Salgado, João Vinícius; Rocha, Fábio Lopes. 2010.** Associações entre déficits cognitivos e qualidade de vida na Esquizofrenia. *Rev Psiq Clín.* 2010, Vol. 37, pp. 233-239.
- Curtis, Vivienne A.; Bullmore, Edward T.; Brammer, Michael J.; Wright, Ian C.; Chir, B.; Williams, Steve C. R.; Morris, Robin G.; Sharma, Tonmoy S.; Murray, Robin M.; McGuire, Philip K. 1998.** Attenuated Frontal Activation During a Verbal Fluency Task in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1998, Vol. 155, pp. 1056-1063.
- Dalack, Gregory W., Healy, Daniel J.; Meador-Woodruff, James H. 1998.** Nicotine Dependence in Schizophrenia: Clinical Phenomena and Laboratory Findings. *Am J Psychiatry.* 1998, Vol. 155, pp. 1490-1501.
- Davies, Geoffrey; Welham, Joy; Chant, David; Torrey, E. Fuller; McGrath, John. 2003.** A Systematic Review and Meta-analysis of Northern Hemisphere Season of Birth Studies in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2003, Vol. 29, pp. 587-593.
- Decoster, Jeroen; Hert, Marc De; Viechtbauer, Wolfgang; Nagels, Guy; Myin-Germeys, Inez; Peuskens, Jos; Os, Jim van; Winkel, Ruud van. 2012.** Genetic association study of the P300 endophenotype in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2012, Vol. 141, pp. 54-59.
- Delaney, C.; McGrane, J.; Cummings, E.; Morris, D. W.; Tropea, D.; Gill, M.; Corvin, A.; Donohoe, G. 2012.** Preserved cognitive function is associated with suicidal ideation and single suicide attempts in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2012, Vol. 140, pp. 232-236.
- DeVylder, Jordan E.; Oh, Amy J.; Ben-David, Shelly; Azimov, Neyra; Harvaky-Friedman, Jill M.; Corcoran, Cheryl M. 2012.** Obsessive compulsive symptoms in individuals at clinical risk for psychosis: Association with depressive symptoms and suicidal ideation. *Schizophrenia Research.* 2012, Vol. 140, pp. 110-113.
- Dickerson, Faith B. 2000.** Cognitive behavioral psychotherapy for schizophrenia: a review of recent empirical studies. *Schizophrenia Research.* 2000, Vol. 43, pp. 71-90.
- Dickerson, Faith B.; Boronow, John J.; Stallings, Cassie R.; Origoni, Andrea E.; Yolken, Robert H. 2003.** Reduction of Symptoms by Valacyclovir in Cytomegalovirus-Seropositive Individuals With Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003, Vol. 160, pp. 2234-2236.
- Dixon, Lisa B.; Dickerson, Faith; Bellack, Alan S.; Bennett, Melanie; Dickinson, Dwight; Goldberg, Richard W.; Lehman, Anthony; Tenhula, Wendy N.; Calmes, Christine; Pasillas, Rebecca M.; Peer, Jason; Kreyenbuhl, Julie. 2010.** The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophrenia Bulletin.* 2010, Vol. 36, pp. 48-70.
- Dixon, Lisa. 1999.** Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophrenia Research.* 1999, Vol. 35, pp. 93-100.
- D'Souza, Deepak Cyril; Abi-Saab, Walid Michel; Madonick, Steven; Forselius-Bielen, Kimberlee; Doersch, Anne; Braley, Gabriel; Gueorguieva, Ralitza; Cooper, Thomas B.; Krystal, John Harrison. 2005.** Delta-9-Tetrahydrocannabinol Effects in Schizophrenia: Implications for Cognition, Psychosis, and Addiction. *Biol Psychiatry.* 2005, Vol. 57, pp. 594-608.
- D'Souza, Deepak Cyril; Perry, Edward; MacDougall, Lisa; Ammerman, Yola; Cooper, Thomas; Wu, Yu-te; Braley, Gabriel; Gueorguieva, Ralitza; Krystal, John Harrison. 2004.** The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy

Individuals: Implications for Psychosis. *Neuropsychopharmacolog.* 2004, Vol. 29, pp. 1558-1572.

DTB. 2010. Cognitive behavioural therapy for schizophrenia. *Drug and Therapeutics Bulletin.* 2010, Vol. 48, 1, pp. 6-9.

Dutta, Rina; Murray, Robin M.; Allardyce, Judith; Jones, Peter B.; Boydell, Jane. 2011. Early risk factors for suicide in an epidemiological first episode. *Schizophrenia Research.* 2011, Vol. 126, pp. 11-19.

Dwyer, S.; Williams, H.; Holmans, P.; Moskvina, V.; Craddock, N.; Owen, M.J.; O'Donovan, M.C. 2010. No Evidence That Rare Coding Variants in ZNF804A Confer Risk of Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics.* 2010, pp. 1411-1416.

Eaton, William W.; Byrne, Majella; Ewald, Henrik; Mors, Ole; Chen, Chuan-Yu; Agerbo, Esben; Mortensen, Preben Bo. 2006. Association of Schizophrenia and Autoimmune Diseases: Linkage of Danish National Registers. *Am J Psychiatry.* 2006, Vol. 163, pp. 521-528.

Edgar, J. Christopher; Hunter, Michael A.; Huang, Mingxiong; Smith, Ashley K.; Chen, Yuhang; Sadek, Joseph; Lu, Brett Y.; Miller, Gregory A.; Cañive, José M. 2012. Temporal and frontal cortical thickness associations with M100 auditory activity and attention in healthy controls and individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2012, Vol. 140, pp. 250-257.

Elbogen, Eric B.; Johnson, Sally C. 2009. The Intricate Link Between Violence and Mental Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2009, Vol. 66, 2, pp. 152-161.

European Medicines Agency. 2009. RCM aripiprazol. *European Medicines Agency.* [Online] 2009. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf.

European Medicines Agency. 2012. RCM paliperidona. *European Medicines Agency.* [Online] 2012. [Consultado a 7 de Setembro de 2012.]

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000746/WC500034925.pdf.

Emsley, Robin, Rabinowitz, Jonathan; Medori, Rossella. 2006. Time Course for Antipsychotic Treatment Response in First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006, Vol. 163, pp. 743-745.

Essali, A.; Al-Haj, Haasan N.; Li, C.; Rathbone, J. 2010. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia (Review). *The Cochrane Library.* 2010, 1, pp. 1-206.

Esslinger, Christine; Englisch, Susanne; Inta, Dragos; Rausch, Franziska; Schirmbeck, Frederike; Mier, Daniela; Kirsch, Peter; Meyer-Lindenberg, Andreas; Zink, Mathias. 2012. Ventral striatal activation during attribution of stimulus saliency and reward anticipation is correlated in unmedicated first episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research.* 2012, Vol. 140, pp. 114-121.

Essock, Susan M.; Covell, Nancy H.; Davis, Sonia M.; Stroup, T. Scott; Rosebeck, Robert A.; Lieberman, Jeffrey A. 2006. Effectiveness of Switching Antipsychotic Medications. *Am J Psychiatry.* 2006, Vol. 163, pp. 2090-2095.

- Faridi, Kia, Joobar, Ridha; Malla, Ashok. 2012.** Medication adherence mediates the impact of sustained cannabis use on symptom levels in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 141, pp. 78-82.
- Fearon, Paul; Morgan, Craig. 2006.** Environmental Factors in Schizophrenia: The Role of Migrant Studies. *Schizophrenia Bulletin*. 2006, Vol. 32, pp. 405-408.
- Fischer, Bernard A.; Buchanan, Robert W. 2012.** UpToDate. *UpToDate*. [Online] 2012. [Consultado a 15 de Junho de 2012.] http://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-epidemiology-and-pathogenesis?source=search_result&search=schizophrenia&selectedTitle=6~150.
- Fleischhacker, W. Wolfgang. 2002.** Second generation antipsychotics. *Psychopharmacology*. 2002, Vol. 162, pp. 90-91.
- Folsom, David P.; Depp, Colin; Palmer, Barton W.; Mausbach, Brent T.; Golshan, Shahrokh; Fellows, Ian; Cardenas, Veronica; Patterson, Thomas L.; Kraemer, Helena C.; Jeste, Dilip V. 2009.** Physical and mental health-related quality of life among older people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2009, Vol. 108, pp. 207-213.
- Fountoulakis, Konstantinos N; Nimatoudis, Ioannis; Iacovides, Apostolos; Kaprinis, George. 2004.** Off-label indications for atypical antipsychotics: A systematic review. *Annals of General Hospital Psychiatry*. 2004, Vol. 3, pp. 1-10.
- Francis, Alan N.; Seidman, Larry J.; Jabbar, Gul A.; Meshulam-Gately, Raquelle; Thermenos, Heidi W.; Juelich, Richard; Proal, Ashley C.; Shenton, Martha; Kubicki, Marek; Matthew, Ian. 2012.** Alterations in brain structures underlying language function in young adults at high familial risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 141, pp. 65-71.
- Frankenburg, Frances R.** <http://emedicine.medscape.com/article/288259-overview>. <http://emedicine.medscape.com/>. [Online] [Consultado a 29 de Março de 2012.]
- Friston, Karl J.; Frith, Christopher D. 1995.** Schizophrenia: A Disconnection Syndrome? *Clinical Neuroscience*. 1995, Vol. 3, pp. 89-97.
- Fruntes, Valeriu; Limosin, Frédéric. 2008.** Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: A pathogenesis model? *Med Sci Monit*. 2008, Vol. 14, pp. 71-77.
- Gama, Clarissa S.; Canever, Lara; Panizzutti, Bruna; Gubert, Carolina; Stertz, Laura; Massuda, Raffael; Pedrini, Mariana; de Lucena, David F.; Luca, Renata D.; Fraga, Daiane B.; Heylmann, Alexandra S.; Deroza, Pedro F.; Zugno, Alexandra I. 2012.** Effects of omega-3 dietary supplement in prevention of positive, negative and cognitive symptoms: A study in adolescent rats with ketamine-induced model of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 141, pp. 162-167.
- Glenn, Andrea L.; Raine, Adrian; Yaralian, Pauline S.; Yang, Yaling. 2010.** Increased Volume of the Striatum in Psychopathic Individuals. *Biol Psychiatry*. 2010, Vol. 67, pp. 52-58.
- Goff, Donald C., Hill, Michele; Freudenreich, Oliver. 2010.** Strategies for Improving Treatment Adherence in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010, Vol. 71, pp. 20-26.
- Gold, James M.; Hahn, Britta; Strauss, Gregory P.; Waltz, James A. 2009.** Turning it Upside Down: Areas of Preserved Cognitive Function in Schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2009, Vol. 19, pp. 294-311.

- Goldsmith, Carroll-Ann W.; Rogers, Donald P. 2008.** The Case of Autoimmunity in the Etiology of Schizophrenia. *Pharmacotherapy*. 2008, Vol. 28, pp. 730-741.
- Gorwood, P. e Peuskens, J. 2012.** Setting new standards in schizophrenia outcomes: Symptomatic remission 3 years before versus after the andreasen criteria. *European Psychiatry*. 2012, Vol. 27, pp. 170-175.
- Grossman, Linda S.; Harrow, Martin; Rosen, Cherise; Faull, Robert; Strauss, Gregory P. 2008.** Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Comprehensive Psychiatry*. 2008, Vol. 49, pp. 523-529.
- Guo, Xiaofeng; Zhai, Jinguo; Wei, Qinling; Twamley, Elizabeth W.; Jin, Hua; Fang, Maosheng; Hu, Maorong; Zhao, Jingping. 2011.** Neurocognitive effects of first- and second-generation antipsychotic drugs in early-stage schizophrenia: A naturalistic 12-month follow-up study. *Neuroscience Letters*. 2011, Vol. 503, pp. 141-146.
- Gur, Raquel E. 2011.** Neuropsychiatric Aspects of Schizophrenia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2011, Vol. 17, pp. 45-51.
- Haddad, Peter M., Taylor, Mark; Niaz, Omair S. 2009.** First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BJP*. 2009, Vol. 195, pp. 20-28.
- Haddock, Gillian; Barrowclough, Christine; Tarrier, Nicholas; Moring, Jan; O'Brien, Robert; Schofield, Nichola; Quinn, Joanne; Palmer, Steven; Davies, Linda; Lowens, Ian; McGovern, John; Lewis, Shôn. 2003.** Cognitive-behavioural therapy and motivational intervention for schizophrenia and substance misuse : 18-month outcomes of a randomised controlled trial. *BJP*. 2003, Vol. 183, pp. 418-426.
- Hahn, Rhonda K., Albers, Lawrence J. e Reist, Christopher. 2003-2004.** *Psychiatry*. Laguna Hills, California : Current Clinical Strategies Publishing, 2003-2004.
- Hamann, Johannes; Kruse, Joachim; Schmitz, Florian S.; Kissling, Werner; Pajonk, Frank-Gerald. 2010.** Patient participation in antipsychotic drug choice decisions. *Psychiatry Research*. 2010, Vol. 178, pp. 63-67.
- Haren, Neeltje E.M., van; Rijdsdijk, Fruhling; Schnack, Hugo G.; Picchioni, Marco M.; Touloupoulou, Timothea; Weisbrod, Matthias; Sauer, Heinrich; Erp, Theo G., van; Cannon, Tyrone D.; Huttunen, Matti O.; Boomsma, Dorret I.; Hulshoff Pol, Hileke E.; Murray, Robin M.; Kahn, Rene S. 2012.** The Genetic and Environmental Determinants of the Association Between Brain Abnormalities and Schizophrenia: The Schizophrenia Twins and Relatives Consortium. *Biol Psychiatry*. 2012, Vol. 71, pp. 915-921.
- Harrison, Paul J. 1999.** The neuropathology of schizophrenia A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999, Vol. 122, pp. 593-624.
- Harvey, Philip D.; Heaton, Robert K.; Carpenter Jr., William T.; Green, Michael F.; Gold, James M.; Schoenbaum, Michael. 2012.** Diagnosis of schizophrenia: Consistency across information sources and stability of the condition. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 140, pp. 9-14.
- Hawton, Keith; Sutton, Lesley; Hae, Camilla; Sinclair, Julia; Deeks, Jonathan J. 2005.** Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *BJP*. 2005, Vol. 187, pp. 9-20.
- Hayes, Robyn L., Halford, W. Kim; Varghese, Francis T. 1995.** Social Skills Training With Chronic Schizophrenic Patients: Effects on Negative Symptoms and Community Functioning. *Behavior Therapy*. 1995, Vol. 26, pp. 433-449.

- Healy, David; Harris, Margaret; Farquhar, Fiona; Tschinkel, Stefanie; Le Noury, Joanna. 2008.** Historical overview: Kraepelin's impact on psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008, Vol. 258, pp. 18-24.
- Heaton, Robert K.; Gladsjo, Julie Akiko; Palmer, Barton W.; Kuck, Julia; Marcotte, Thomas D.; Jeste, Dilip V. 2001.** Stability and Course of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001, Vol. 58, pp. 24-32.
- Heckers, S.; Konradi, C. 2002.** Hippocampal neurons in schizophrenia. *J Neural Transm.* 2002, Vol. 109, pp. 891-905.
- Heckers, Stephan. 2001.** Neuroimaging Studies of the Hippocampus in Schizophrenia. *Hippocampus.* 2001, Vol. 11, pp. 520-528.
- Hennekens, Charles H.; Hennekens, Alissa R.; Hollar, Danielle; Casey, Daniel E. 2005.** Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal.* 2005, Vol. 150, pp. 1115-1121.
- Henquet, Cécile; Rosa, Araceli; Krabbendam, Lydia; Papiol, Sergi; Fanˆanas, Lourdes; Drukker, Marjan; Ramaekers, Johannes G.; Os, Jim van. 2006.** An Experimental Study of Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Moderation of D-9-Tetrahydrocannabinol-Induced Effects on Psychosis and Cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2006, Vol. 31, pp. 2748-2757.
- Henquet, Cécile; Krabbendam, Lydia; Spauwen, Janneke; Kaplan, Charles; Lieb, Roselind; Wittchen, Hans-Ulrich; Os, Jim van. 2004.** Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ.* 2004, Vol. 330, pp. 1-5.
- Heres, Stephan; Davis, John; Maino, Katja; Jetzinger, Elisabeth; Kissling, Werner; Leucht, Stefan. 2006.** Why Olanzapine Beats Risperidone, Risperidone Beats Quetiapine, and Quetiapine Beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2006, Vol. 163, pp. 185-194.
- Herman, Daniel B.; Brown, Alan S.; Opler, Mark G.; Desai, Manisha; Malaspina, Dolores; Bresnahan, Michaeline; Schaefer, Catherine A.; Susser, Ezra S. 2006.** Does unwantedness of pregnancy predict schizophrenia in the offspring? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2006, Vol. 41, pp. 605-610.
- Hersen, Michel; Sledge, William. 2002.** *Encyclopedia of Psychotherapy.* USA: Elsevier Science, 2002.
- Hill, S Kristian; Bishop, Jeffrey R; Palumbo, Donna; Sweeney, John A. 2010.** Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother.* 2010, Vol. 10, pp. 43-57.
- Hofer, Alex; Baumgartner, Susanne; Bodner, Thomas; Edlinger, Monika; Hummer, Martina; Kemmler, Georg; Rettenbacher, Maria A.; Fleischhacker, W. Wolfgang. 2005.** Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition. *European Psychiatry.* 2005, Vol. 20, pp. 395-402.
- Høyve, Anne, Jacobsen, Bjarne K.; Hansen, Vidje. 2011.** Increasing mortality in schizophrenia: Are women at particular risk? A follow-up of 1111 patients admitted during 1980–2006 in Northern Norway. *Schizophrenia Research.* 2011, Vol. 132, pp. 228-232.
- Hsieh, Ming h.; Shan, Jia-Chin; Huang, Wei-Lieh; Cheng, Wan-Chen; Chiu, Ming-Jang; Jaw, Fu-Shan; Hwu, Hai-Gwo; Liu, Chen-Chung. 2012.** Auditory event-related potential of

subjects with suspected pre-psychotic state and first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 140, pp. 243-249.

Hugdahl, Kenneth; Løberg, Else-Marie; Falkenberg, Liv E.; Johnsen, Erik; Kompus, Kristiina; Kroken, Rune A.; Nygård, Merethe; Westerhausen, René; Alptekin, Koksai; Özgören, Murat. 2012. Auditory verbal hallucinations in schizophrenia as aberrant lateralized speech perception: Evidence from dichotic listening. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 140, pp. 59-64.

Hughes, Catherine; Kumari, Veena; Soni, William; Das, Mrigendra; Binneman, Brendon; Drozd, Sonia; O'Neil, Shaun; Mathew, Vallakalil; Sharma, Tonmoy. 2002. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2002, Vol. 59, pp. 137-146.

Infarmed. 2011a. *Prontuário Terapêutico 10*. s.l. : Infarmed, 2011.

Infarmed. 2010. RCM amissulprida. *Infarmed*. [Online] 2010. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39756&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM ciamemazina. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 7 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8391&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM cloropromazina. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 7 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4897&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2010. RCM Clozapina. *Infarmed*. [Online] 2010. [Consultado a 7 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30661&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM flufenazina. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 7 de Setembro de 2012.]

Infarmed. 2012. RCM flupentixol. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3524&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM Haloperidol. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4114&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM levomepromazina. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6294&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM melperona. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 7 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1274&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM olanzapina. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 7 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46274&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM perfenazina. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10352&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM quetiapina. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46702&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM risperidona. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44709&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2011. RCM sertindol. *Infarmed*. [Online] 2011. [Consultado a 7 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7840&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM sulpirida. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 7 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2762&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM tiaprida. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42017&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM ziprasidona. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33208&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM zotepina. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 8 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9815&tipo_doc=rcm.

Infarmed. 2012. RCM zuclopentixol. *Infarmed*. [Online] 2012. [Consultado a 7 de Setembro de 2012.]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1838&tipo_doc=rcm.

Jablensky, Assen. 2010. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2010, Vol. 12, pp. 271-287.

Jablensky, Assen. 2005. The long and winding road of schizophrenia research. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*. 2005, Vol. 14, 4, pp. 179-183.

Kahn, René S; Fleischhacker, W Wolfgang; Boter, Han; Davidson, Michael; Vergouwe, Yvonne; Keet, Ireneus P M; Gheorghe, Mihai D; Rybakowski, Janusz K; Galderisi, Silvana; Libiger, Jan; Hummer, Martina; Dollfus, Sonia; López-Ibor, Juan J.; Hranov, Luchezar G; Gaebel, Wolfgang; Peuskens, Joseph; Lindfors, Nils; Riecher-Rössler, Anita; Grobbee, Diederick E. 2008. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008, Vol. 371, pp. 1085-1097.

Kane, John M.; Leucht, Stefan. 2008. Unanswered Questions in Schizophrenia Clinical Trials. *Schizophrenia Bulletin*. 2008, Vol. 34, pp. 302-309.

Kane, John M. 2010. Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010, Vol. 71, pp. 1115-1124.

Kane, John M. 2006. Tardive Dyskinesia Circa 2006. *Am J Psychiatry*. 2006, Vol. 163, pp. 1316-1318.

Kane, John M.; Leucht, Stefan; Marder, Stephen R.; Robinson, Delbert G.; Siegel, Steven. 2007. New Developments in the Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007, Vol. 68, 3, pp. 463-478.

Kapur, Shitij; Remington, Gary. 2001. Dopamine D2 Receptors and Their Role in Atypical Antipsychotic Action: Still Necessary and May Even Be Sufficient. *Biol Psychiatry*. 2001, Vol. 50, pp. 873-883.

Kapur, Shitij; Zipursky, Robert; Jones, Corey; Remington, Gary; Houle, Sylvain. 2000. Relationship Between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000, Vol. 157, pp. 514-520.

Katsung, Bertram, Masters, Susan; Trevor, Anthony. 2009. *Basic and Clinical Pharmacology*. São Francisco : McGraw-Hill, 2009.

Kay, Jerald; Tasman, Allan. 2006. *Essentials of Psychiatry*. West Sussex, Inglaterra : John Wiley & Sons, Lda, 2006.

Kelly, Brendan D.; O'Callaghan, Eadbhard; Waddington, John L.; Freeney, Larkin; Browne, Stephen; Scully, Paul J.; Clarke, Mary; Quinn, John F.; McTigue, Orflaith; Morgan, Maria G.; Kinsella, Anthony; Larkin, Conall. 2010. Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophrenia Research*. 2010, Vol. 116, pp. 75-89.

Kern, Robert S.; Glynn, Shirley M.; Horan, William P.; Marder, Stephen R. 2009. Psychosocial Treatments to Promote Functional Recovery in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2009, Vol. 35, pp. 347-361.

Kessing, Lars Vedel; Thomsen, Anders Frøkjær; Mogensen, Ulla Brasch; Andersen, Per Kragh. 2010. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *BJP*. 2010, Vol. 197, pp. 266-271.

Kesting, Marie-Luise; Bredenpohl, Marcel; Klenke, Julia; Westermann, Stefan; Lincoln, Tania M. 2013. The impact of social stress on self-esteem and paranoid ideation. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 2013, Vol. 44, pp. 122-128.

Kinon, Bruce J.; Chen, Lei; Ascher-Svanum, Haya; Stauffer, Virginia L.; Kollack-Walker, Sara; Zhou, Wei; Kapur, Shitij; Kane, John M. 2010. Early Response to Antipsychotic Drug Therapy as a Clinical Marker of Subsequent Response in the Treatment of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010, Vol. 35, pp. 581-590.

Kirkpatrick, Brian; Kopelowicz, Alex; Buchanan, Robert W.; Carpenter, William T. 2000a. Assessing the Efficacy of Treatments for the Deficit Syndrome of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2000, Vol. 22, pp. 303-310.

Kirkpatrick, Brian; Castle, David; Murray, Robin M.; Carpenter, William T. 2000b. Risk Factors for the Deficit Syndrome of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2000, Vol. 26, pp. 233-242.

Kirkpatrick, Brian; Amador, Xavier F.; Flaum, Michael; Yale, Scott A.; Gorman, Jack M.; Carpenter Jr., William T.; Tohen, Mauricio; McGlashan, Thomas. 1996. The Deficit Syndrome in the DSM-IV Field Trial: I. Alcohol and other drug abuse. *Schizophrenia Research*. 1996, Vol. 20, pp. 69-77.

- Kirkpatrick, Brian; Fenton, Wayne S.; Carpenter Jr., William T.; Marder, Stephen R. 2006.** The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. 2006, Vol. 32, pp. 214-219.
- Knable, Michael B.; Hyde, Thomas M.; Murray, Angela M.; Herman, Mary M.; Kleinman, Joel E. 1996.** A Postmortem Study of Frontal Cortical Dopamine D1 Receptors in Schizophrenics, Psychiatric Controls, and Normal Controls. *Biol Psychiatry*. 1996, Vol. 40, pp. 1191-1199.
- Kohen, Dora. 2004.** Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *BJP*. 2004, Vol. 184, pp. 64-66.
- Krabbendam, Lydia; Os, Jim van. 2005.** Schizophrenia and Urbanicity: A Major Environmental Influence—Conditional on Genetic Risk. *Schizophrenia Bulletin*. 2005, Vol. 31, pp. 795-799.
- Kraepelin, Emil. 1919.** *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Chicago : Chicago Medical Book Co., 1919.
- Kraus, Michael S.; Keefe, Richard S.E. 2007.** Cognition as an outcome measure in schizophrenia. *BJP*. 2007, Vol. 191, pp. 46-51.
- Krimer, Leonid S.; Herman, Mary M.; Saunders, Richard C.; Boyd, James C.; Hyde, Thomas M.; Carter, Joye M.; Kleinman, Joel E.; Weinberger, Daniel R. 1997.** A Qualitative and Quantitative Analysis of the Entorhinal Cortex in Schizophrenia. *Cerebral Cortex Dec*. 1997, Vols. 732-739.
- Kringlen, Einar. 2000.** Twin Studies in Schizophrenia With Special. *American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)*. 2000, Vol. 97, pp. 4-11.
- Kristensen, Karin; Cadenhead, Kristin S. 2007.** Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res*. 2007, Vol. 30, pp. 151-154.
- Kuepper, Rebecca; Os, Jim van; Lieb, Roselind; Wittchen, Hans-Ulrich; Höfler, Michael; Henquet, Cécile. 2011.** Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*. 2011, Vol. 342, pp. 1-8.
- Kulhara, Parmanand, Shah, Ruchita; Grover, Sandeep. 2009.** Is the course and outcome of schizophrenia better in the 'developing' world? *Asian Journal of Psychiatry*. 2009, Vol. 2, pp. 55-62.
- Lafargue, T.; Brasic, J. 2000.** Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a central sensory disturbance. *Medical Hypotheses*. 2000, Vol. 55, pp. 314-318.
- Lecardeur, Laurent; Stip, Emmanuel; Giguere, Michel; Blouin, Guy; Rodriguez, Jean-Pierre; Champagne-Lavau, Maud. 2009.** Effects of cognitive remediation therapies on psychotic symptoms and cognitive complaints in patients with schizophrenia and related disorders: A randomized study. *Schizophrenia Research*. 2009, Vol. 111, pp. 153-158.
- Lee, D. Y.; Smith, G. N.; Su, W.; Honer, W. G.; MacEwan, G. W.; Lapointe, J. S.; Vertinsky, A. T.; Vila-Rodriguez, F.; Kopala, L. C.; Lang, D. J. 2012.** White matter tract abnormalities in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 141, pp. 29-34.
- Leon, Jose de; Diaz, Francisco J. 2005.** A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*. 2005, Vol. 76, pp. 135-157.

Leucht, S.; Burkard, T; Henderson, J; Maj, M; Sartorius, N. 2007. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2007, Vol. 116, pp. 317-333.

Leucht, Stefan; Wahlbeck, Kristian; Hamann, Johannes; Kissling, Werner. 2003a. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003, Vol. 361, pp. 1581-1589.

Leucht, Stefan; Barnes, Thomas R.E; Kissling, Werner; Engel, Rolf R.; Correll, Christoph; Kane, John M. 2003b. Relapse Prevention in Schizophrenia With New-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Am J Psychiatry.* 2003, Vol. 160, pp. 1209-1222.

Leucht, Stefan; Corves, Caroline; Arbter, Dieter; Engel, Rolf R.; Li, Chunbo; Davis, John M. 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009, Vol. 373, pp. 31-41.

Levine, Stephen Z.; Leucht, Stefan. 2012. Early symptom response to antipsychotic medication as a marker of subsequent symptom change: An eighteen-month follow-up study of recent. *Schizophrenia Research.* 2012, Vol. 141, pp. 168-172.

Levine, Stephen Z.; Lurie, Ido; Kohn, Robert; Levav, Itzhak. 2011. Trajectories of the course of schizophrenia: From progressive deterioration to amelioration over three decades. *Schizophrenia Research.* 2011, Vol. 126, pp. 184-191.

Levinson, Douglas F.; Levinson, Matthew D.; Segurado, Ricardo; Lewis, Cathryn M. 2003. Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part I: Methods and Power Analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 2003, Vol. 73, pp. 17-33.

Leweke, F. Markus; Gerth, Christoph W.; Koethe, Dagmar; Klosterkötter, Joachim; Ruslanova, Inna; Krivogorsky, Bogdana; Torrey, E. Fuller; Yolken, Robert H. 2004. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004, Vol. 254, pp. 4-8.

Lewis, Shôn W.; Barnes, Thomas R.E.; Davies, Linda; Murray, Robin M.; Dunn, Graham; Hayhurst, Karen P.; Markwick, Alison; Lloyd, Helen; Jones, Peter B. 2006. Randomized Controlled Trial of Effect of Prescription of Clozapine Versus Other Second-Generation Antipsychotic Drugs in Resistant Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2006, Vol. 32, pp. 715-723.

Lewis, Shôn; Tarrrier, Nicholas; Haddock, Gillian; Bentall, Richard; Kinderman, Peter; Kigdon, David; Siddle, Ronald; Drake, Richard; Everitt, Julie; Leadley, Karen; Benn, Andy; Grazebrook, Katy; Haley, Cliff; Akhtar, Shahid; Davies, Linda; Palmer, Steve; Faragher, Brian; Dunn, Graham. 2002. Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: acute-phase outcomes. *BJP.* 2002, Vol. 181, pp. 91-97.

Liao, Chun-Hui; Chang, Chen-Shu; Wei, Wan-Ching; Chang, Shih-Ni; Liao, Chien-Chang; Lane, Hsien-Yuan; Sung, Fung-Chang. 2011. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: A population-based study. *Schizophrenia Research.* 2011, Vol. 126, pp. 110-116.

Lieberman, Robert Paul; Gutkind, Daniel; Mintz, Jim; Green, Michael; Marshall Jr., B.D.; Robertson, Mary Jane; Hayden, Jeffery. 2002. Impact of Risperidone Versus Haloperidol on Activities of Daily Living in the Treatment of Refractory Schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry.* 2002, Vol. 43, pp. 469-473.

- Lichlyter, Bonnie, Purdon, Scot; Tibbo, Philip. 2011.** Predictors of psychosis severity in individuals with primary stimulant addictions. *Addictive Behaviors*. 2011, Vol. 36, pp. 137-139.
- Lieberman, Jeffrey A.; McEvoy, Joseph; Swartz, Marvin S.; Rosenbeck, Robert A.; Perkins, Diana O.; Keefe, Richard S. E.; Davis, Sonia M.; Davis, Clarence E.; Lebowitz, Barry D.; Severe, Joanne; Hsiao, John K.. 2005.** Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005, Vol. 353, pp. 1209-1223.
- Lieberman, Jeffrey A.; Mailman, Richard B.; Duncan, Gary; Sikich, Lin; Chakos, Miranda; Nichols, David E.; Kraus, John E. 1998.** Serotonergic Basis of Antipsychotic Drug Effects in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998, Vol. 44, pp. 1099-1117.
- Lincoln, Tania M., Wilhelm, K.; Nestoriuc, Y. 2007a.** Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2007, Vol. 96, pp. 232-245.
- Lincoln, Tania M., Lüllmann, Eva; Rief, Winfried. 2007b.** Correlates and Long-Term Consequences of Poor Insight in Patients With Schizophrenia. A Systematic Review. *Schizophrenia Bulletin*. 2007, Vol. 33, pp. 1324-1342.
- Lodge, Daniel J.; Grace, Anthony A. 2011.** Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2011, Vol. 32, pp. 507-513.
- Longo, Dan L.; Kasper, Dennis S.; Jameson, J. Larry; Fauci, Anthony S.; Hauser, Stephen L.; Loscalzo, Joseph. 2012.** *Harrison's Principals of Internal Medicine, 18ª edição*. Lisboa : The McGraw-Hill Companies, 2012.
- Mackin, Paul; Thomas, Simon H L. 2011.** Atypical Antipsychotic Drugs. *BMJ*. 2011, Vol. 342.
- Mahurin, Roderick K., Velligan, Dawn I.; Miller, Alexander L. 1998.** Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: A symptom subtype analysis. *Psychiatry Research*. 1998, Vol. 79, pp. 139-149.
- Maj, Mario; Sartorius, Norman. 2002.** *Schizophrenia Second Edition*. West Sussex : John Wiley & Sons, 2002.
- Malhotra, Anil K.; Pinals, Debra A.; Weingartner, Herbert; Sirocco, Karen; Missar, David; Pickar, David; Breier, Alan. 1996.** NMDA Receptor Function and Human Cognition: The Effects of Ketamine in Helthy Volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 1996, Vol. 14, pp. 301-307.
- Manschreck, Theo C.; Redmond, Deborah A.; Candela, Steven F.; Maher, Brendan A. 1999.** Effects of Clozapine on Psychiatric Symptoms, Cognition, and Functional Outcome in Schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999, Vol. 11, pp. 481-489.
- Manual Merck. 2012.** Manual Merck. *Manual Merck*. [Online] 2012. [Consultado a 15 de Julho de 2012.] <http://www.manualmerck.net/?id=110&cn=963&ss=transtorno%20bipolar>.
- Marder, S.R.; Aravagiri, M.; Wirshing, W.C.; Wirshing, D.A.; Lebell, M.; Mintz, J. 2002.** Fluphenazine plasma level monitoring for patients receiving fluphenazine decanoate. *Schizophrenia Research*. 2002, Vol. 53, pp. 25-30.
- McCarley, Robert W.; Wible, Cynthia G.; Frumin, Melissa; Hirayasu, Yoshio; Levitt, James J.; Fischer, Iris A.; Shenton, Martha E. 1999.** MRI Anatomy of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999, Vol. 45, pp. 1099-1119.

- McDonald, Colm; Murray, Robin M. 2000.** Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Research Reviews*. 2000, Vol. 31, pp. 130-137.
- McEvoy, Joseph P.; Lieberman, Jeffrey A.; Stroup, T. Scott; Davis, Sonia M.; Meltzer, Herbert Y.; Rosenheck, Robert A.; Swartz, Marvin S.; Perkins, Diana O.; Keefe, Richard S.E.; Davis, Clarence E.; Severe, Joanne; Hsiao, John K. 2006.** Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. *Am J Psychiatry*. 2006, Vol. 163, pp. 600-610.
- McGovern, John; Turkington, Douglas. 2001.** ‘Seeing the Wood from the Trees’: A Continuum Model of Psychopathology Advocating Cognitive Behaviour Therapy for Schizophrenia. *Clin. Psychol. Psychother.* 2001, Vol. 8, pp. 149-175.
- McGrath, John J. 2006.** Variations in the Incidence of Schizophrenia: Data Versus Dogma. *Schizophrenia Bulletin*. 2006, Vol. 32, 1, pp. 195-197.
- McGrath, John J.; Eyles, Darryl W.; Pedersen, Carsten B.; Anderson, Cameron; Ko, Pauline; Burne, Thomas H.; Norgaard-Pedersen, Bent; Hougaard, David M.; Mortensen, Preben B.. 2010a.** Neonatal Vitamin D Status and Risk of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010, Vol. 67, pp. 889-894.
- McGrath, John; Saha, Sukanta; Welham, Joy; Saadi, Ossama El; MacCauley, Clare; Chant, David. 2004.** A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*. 2004, Vol. 2, pp. 1-22.
- McGrath, John; Welham, Joy; Scott, James; Varghese, Daniel; Degenhardt, Louisa; Hayatbakhsh, Mohammad Reza; Alati, Rosa; Williams, Gail M.; Bor, William; Najman, Jake M. 2010b.** Association Between Cannabis Use and Psychosis-Related Outcomes Using Sibling Pair Analysis in a Cohort of Young Adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2010, Vol. 67, pp. 1-8.
- McGrath, John; Saha, Sukanta; Chant, David; Welham, Joy. 2008.** Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*. 2008, Vol. 30, pp. 67-76.
- Meltzer, Herbert J.; Alphas, Larry; Green, Alan I.; Altamura, A. Carlo; Anand, Ravi; Bertoldi, Alberto; Bourgeois, Marc; Chouinard, Guy; Islam, Zahur; Kane, John; Krishnan, Ranga; Linder; Lindenmayer, J.-P.; Ptkin, Steven. 2003.** Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003, Vol. 60, pp. 82-91.
- Meyer, Urs; Feldon, Joram. 2009.** Neural basis of psychosis-related behaviour in the infection model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*. 2009, Vol. 204, pp. 322-334.
- Miller, Brian J.; Buckley, Peter; Seabolt, Wesley; Mellor, Andrew; Kirkpatrick, Brian. 2011.** Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol Psychiatry*. 2011, Vol. 70, pp. 663-671.
- Miyamoto, S; Duncan, GE; Marx, CE; Lieberman, JA. 2005.** Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*. 2005, Vol. 79, pp. 79-104.
- Molina, Juan D.; Jiménez-González, Ana B.; López-Muñoz, Francisco; Cañas, Fernando. 2012.** Evolution of the Concept of Treatment-resistant Schizophrenia: Toward a

Reformulation for Lack of an Adequate Response. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012, Vol. 4, 2, pp. 98-102.

Möller, Hans-Jürgen. 2007. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2007, Vol. 22, pp. 380-386.

Monji, Akira, Kato, Takahiro; Kanba, Shigenobu. 2009. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2009, Vol. 63, pp. 257-265.

Moore, Theresa H M; Zammit, Stanley; Lingford-Hughes, Anne; Barnes, Thomas R E; Jones, Peter B; Burke, Margaret; Lewis, Glyn. 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007, Vol. 370, pp. 319-328.

Morissette, Debbi A.; Stahl, Stephen M. 2011. Affective symptoms in schizophrenia. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 2011, Vol. 8, pp. 3-9.

Mortensen, Preben Bo; Nørgaard-Pedersen, Bent; Waltoft, Berit Lindum; Sørensen, Tina L.; Hougaard, David; Torrey, E. Fuller; Yolken, Robert H. 2007. Toxoplasma gondii as a Risk Factor for Early-Onset Schizophrenia: Analysis of Filter Paper Blood Samples Obtained at Birth. *Biol Psychiatry*. 2007, Vol. 61, pp. 688-693.

Myhrman, Antero; Olsén, Päivi; Rantakallio, Paula; Läärä, Esa. 1995. Does the Wantedness of a Pregnancy Predict a Child's Educational Attainment? *Family Planning Perspectives*. 1995, Vol. 27, pp. 116-119.

Myin-Germeys, Inez; Os, Jim van; Schwartz, Joseph E.; Stone, Arthur A.; Delespaul, Phillipe A. 2001. Emotional Reactivity to Daily Life Stress in Psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2001, Vol. 58, pp. 1137-1144.

Nakazawa, Kazu; Zsiros, Veronika; Jiang, Zhihong; Nakao, Kazuhito; Kolata, Stefan; Zhang, Shuqin; Belforte, Juan E. 2012. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2012, Vol. 62, pp. 1574-1583.

Nelson, Michael D.; Saykin, Andrew J.; Flashman, Laura A.; Riordan, Henry J. 1998. Hippocampal Volume Reduction in Schizophrenia as Assessed by Magnetic Resonance Imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1998, Vol. 55, pp. 433-440.

National Institute for Health & Clinical Excellence. 2003. *Guidance on the use of electroconvulsive therapy TA59*. Londres: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2003.

National Institute for Health & Clinical Excellence. 2010. *Schizophrenia Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (Updated Edition) CG82*. Londres: National Institute for Health & Clinical Excellence, 2010.

Noga, Thomas J.; Bartley, Alycia J.; Jones, Douglas W.; Torrey, E. Fuller; Weinberger, Daniel R. 1996. Cortical gyral anatomy and gross brain dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1996, Vol. 22, pp. 27-40.

Novick, Diego; Haro, Josep Maria; Suarez, David; Perez, Victor; Dittmann, Ralf W.; Haddad, Peter M. 2010. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2010, Vol. 176, pp. 109-113.

- Nuechterlein, Keith H.; Barch, Deanna M.; Barch, James M.; Goldberg, Terry E.; Green, Michael F.; Heaton, Robert K. 2004.** Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2004, Vol. 72, pp. 29-39.
- O'Connell, Garre; Lawrie, Stephen M.; McIntosh, Andrew; Hall, Jeremy. 2011.** Schizophrenia risk genes: Implications for future drug development and discovery. *Biochemical Pharmacology*. 2011, Vol. 81, pp. 1367-1373.
- Oken, Robert J.; Schulzer, Michael. 1999.** At Issue: Schizophrenia and Rheumatoid Arthritis: The Negative Association Revisited. *Schizophrenia Bulletin*. 1999, Vol. 25, pp. 625-638.
- Olgiati P, Mandelli L, Lorenzi C, Marino E, Adele P, Ferrari B, De e Ronchi D, Serreti A. 2009.** Schizophrenia: genetics, prevention and. *Acta Neuropsychiatrica*. 2009, Vol. 21, pp. 109-120.
- Os, Jim van; Kapur, Shitij. 2009.** Schizophrenia. *Lancet*. 2009, Vol. 374, pp. 635-645.
- Ösby, Urban; Correia, Nestor; Brandt, Lena; Ekbohm, Anders; Sparén, Pär. 2000.** Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden. *Schizophrenia Research*. 2000, Vol. 45, pp. 21-28.
- Ouzir, Mounir; Azorin, Jean Michel; Adida, Marc; Boussaoud, Driss; Battas, Omar. 2012.** Insight in schizophrenia: From conceptualization to neuroscience. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012, Vol. 66, pp. 167-179.
- Pantelis, Christos; Yücel, Murat; Wood, Stephen J.; Velakoulis, Dennis; Sun, Daqiang; Berger, Gregor; Stuart, Geoff W.; Yung, Alison; Philips, Lisa; McGory, Patrick D. 2005.** Structural Brain Imaging Evidence for Multiple Pathological Processes at Different Stages of Brain Development in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2005, Vol. 31, pp. 672-696.
- Patel, Maxine X.; David, Anthony S. 2005.** Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *APT*. 2005, Vol. 11, pp. 203-211.
- Perkins, Diana O.; Gu, Hongbin; Weiden, Peter J.; McEvoy, Joseph P.; Hamer, Robert M.; Lieberman, Jeffrey A. 2008.** Predictors of Treatment Discontinuation and Medication Nonadherence in Patients Recovering From a First Episode of Schizophrenia, Schizophreniform Disorder, or Schizoaffective Disorder: A Randomized, Double-Blind, Flexible-Dose, Multicenter Study. *J Clin Psychiatry*. 2008, Vol. 69, pp. 106-113.
- Picchioni, Marco M.; Murray, M. Robin. 2007.** Schizophrenia. *BMJ*. 14 de Julho de 2007, pp. 91-95.
- Pinto, Antonio; La Pia, Silvestro; Mennella, Rosa; Giorgio, Domenico; DeSimone, Luigi. 1999.** Cognitive-Behavioral Therapy and Clozapine for Clients With Treatment-Refractory Schizophrenia. *Psychiatric Services*. 1999, Vol. 50, pp. 901-904.
- Porth, Carol Mattson. 2011.** *Essentials of Pathophysiology: concepts of altered health states, 3ª edição*. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- Prasad, Suman; Semwal, Prachi; Deshpande, Smita; Bhatia, Triptish; Nimgaonkar, V L; Thelma, B K. 2002.** Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *J. Biosci. (Suppl. 1)*. 2002, Vol. 27, pp. 35-52.
- Rabany, Liron; Weiser, Mark; Werbeloff, Nomi; Levkovitz, Yechiel. 2011.** Assessment of negative symptoms and depression in schizophrenia: Revision of the SANS and how it relates to the PANSS and CDSS. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 126, pp. 226-230.

Rabin, Rachel A., Zakzanis, Konstantine K.; George, Tony P. 2011. The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 128, pp. 111-116.

Rabinowitz, Jonathan; Levine, Stephen Z.; Garibaldi, George; Bugarski-Kirola, Dragana; Berardo, Carmen Galani; Kapur, Shitij. 2012. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of CATIE data. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 137, pp. 147-150.

Rabinowitz, Jonathan; Levine, Stephen Z.; Haim, Rachel; Häfner, Heinz. 2007. The course of schizophrenia: Progressive deterioration, amelioration or both? *Schizophrenia Research*. 2007, Vol. 91, pp. 254-258.

Rankupalli, Babu; Tandon, Rajiv. 2010. Practicing evidence-based psychiatry: 1. Applying a study's findings: The threats to validity approach. *Asian Journal of Psychiatry*. 2010, Vol. 3, pp. 35-40.

Robinson, Delbert G.; Woerner, Margareth G.; Delman, Howard M.; Kane, John M. 2005. Pharmacological Treatments for First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2005, Vol. 31, pp. 705-722.

Robinson, Delbert; Woerner, Margaret G.; Alvir, Jose Ma. J.; Bilder, Robert; Goldman, Robert; Geisler, Stephen; Koreen, Amy; Sheitman, Brian; Chakos, Miranda; Mayerhoff, David; Lieberman, Jeffrey A. 1999. Predictors of Relapse Following Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999, Vol. 56, pp. 241-247.

Rocha, Felipe Filardi; Alvarenga, Nathália Bueno; Lage, Naira Vassalo; Trivelato, Ana Luiza Lanna; Barros, André Coelho; Corrêa, Humberto. 2010. Antipsicóticos atípicos e comportamento suicida em pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos. *Rev Psiq Clín*. 2010, Vol. 37, pp. 228-232.

Rodríguez-Sánchez, José Manuel; Crespo-Facorro, Benedicto; González-Blanch, César; Pérez-Iglesias, Rocío; Álvarez-Jiménez, Mario; Martínez, Obdulia; Vásquez-Barquero, José Luis. 2008. Cognitive Functioning and Negative Symptoms in First Episode Schizophrenia: Different Patterns of Correlates. *Neurotoxicity Research*. 2008, Vol. 14, pp. 227-235.

Rosen, Joanna L.; Miller, Tandy J.; D'Andrea, Jennifer T.; McGlashan, Thomas H.; Woods, Scott W. 2006. Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Research*. 2006, Vol. 85, pp. 124-131.

Rosenbeck, Robert A. 2005. Effectiveness Versus Efficacy of Second-Generation Antipsychotics: Haloperidol Without Anticholinergics as a Comparator. *Psychiatric Services*. 2005, Vol. 56, pp. 85-92.

Rosenbeck, Robert; Doyle, Jefferson; Leslie, Douglas; Fontana, Alan. 2003a. Changing Environments and Alternative Perspectives in Evaluating the Cost-Effectiveness of New Antipsychotic Drugs. *Schizophrenia Bulletin*. 2003, Vol. 29, pp. 81-93.

Rosenbeck, Robert; Perlick, Deborah; Bingham, Stephen; Liu-Mares, Wen; Collins, Joseph; Warren, Stuart; Leslie, Douglas; Allan, Edward; Campbell, E. Cabrina; Caroff, Stanley; Corwin, June; Davis, Lori; Douyon, Richard; Dunn, Lawrence; Evans, Denise; Frecska, Ede; Grabowski, John; Graeber, David; Herz, Lawrence; Kwon, Kong; Lawson, William; Mena, Felicitas; Sheikh, Javid; Smelson, David; Smith-Gamble, Valerie. 2003b. Effectiveness and

Cost of Olanzapine and Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia. *JAMA*. 2003, Vol. 290, pp. 2693-2702.

Rössler, Wulf; Hengartner, Michael P.; Ajdacic-Gross, Vladeta; Haker, Helene; Angst, Jules. 2012. Sex differences in sub-clinical psychosis—Results from a community study over 30 years. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 139, pp. 176-182.

Sadock, Benjamin J., Sadock, Virginia A.; Ruiz, Pedro. 2009. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th Edition*. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Sayo, Angelo, Jennings, Robin G.; Horn, John Darrell van. 2012. Study factors influencing ventricular enlargement in schizophrenia: A 20 year follow-up meta-analysis. *NeuroImage*. 2012, Vol. 59, pp. 154-167.

Schennach, R.; Meyer, S.; Seemüller, F.; Jäger, M.; Schmauss, M.; Laux, G.; Pfeiffer, H.; Naber, D.; Schmidt, L.G.; Gaebel, W.; Klosterkötter, J.; Heuser, I.; Maier, W.; Lemke, M. R.; Rütther, E.; Klingberg, S.; Gastpar, M.; Möller, H. J.; Riedel, M. 2012. Insight in schizophrenia—course and predictors during the acute treatment phase of patients suffering from a schizophrenia spectrum disorder. *European Psychiatry*. 2012.

Schmidt, Lasse M., Hesse, Moten e Lykke, Jørn. 2011. The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia - A 15-year follow-up study Dual diagnosis over 15 years. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 130, pp. 228-233.

Schuepbach, Daniel; Keshavan, Matcheri S.; Kmiec, Julie A.; Sweeney, John A. 2002. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2002, Vol. 53, pp. 249-261.

Seeley, Rod R., Stephens, Trent D.; Tate, Philip. 2003. *Anatomia e Fisiologia*. Loures : Lusociência, 2003.

Seidman, Larry J.; Faraone, Stephen V.; Goldstein, Jill M.; Goodman, Julie M.; Kremen, William S.; Matsuda, Genichi; Hoge, Elizabeth A.; Kennedy, David; Makris, Nikos; Caviness, Verne S.; Tsuang, Ming T. 1997. Reduced Subcortical Brain Volumes in Nonpsychotic Siblings of Schizophrenic Patients: A Pilot Magnetic Resonance Imaging Study. *Am. J. Med. Genet*. 1997, Vol. 74, pp. 507-514.

Seidman, Larry L.; Pantelis, Christos; Keshavan, Matcheri S.; Faraone, Stephen V.; Goldstein, Jill M.; Horton, Nicholas J.; Makris, Nikos; Falkai, Peter; Caviness, Verne S.; Tsuang, Ming T. 2003. A Review and New Report of Medial Temporal Lobe Dysfunction as a Vulnerability Indicator for Schizophrenia: A Magnetic Resonance Imaging Morphometric Family Study of the Parahippocampal Gyrus. *Schizophrenia Bulletin*. 2003, Vol. 29, pp. 803-830.

Selten, Jean-Paul; Hoek, Hans W. 2008. Does misdiagnosis explain the schizophrenia epidemic among immigrants from developing countries to Western Europe? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008, Vol. 43, pp. 937-939.

Selten, Jean-Paul; Cantor-Graae, Elizabeth; Slaets, Joris; Kahn, René S. 2002. Ødegaard's Selection Hypothesis Revisited: Schizophrenia in Surinamese Immigrants to the Netherlands. *Am J Psychiatry*. 2002, Vol. 159, pp. 669-671.

Sergi, Mark J.; Rassovsky, Yuri; Widmark, Clifford; Reist, Christopher; Erhart, Stephen; Braff, David L.; Marder, Stephen R.; Green, Michael F. 2007. Social cognition in schizophrenia: Relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophrenia Research*. 2007, Vol. 90, pp. 316-324.

Sharma, Rajiv P.; Dowd, Sheila M.; Davis, John M.; Janicak, Philip G. 1996. Age of illness onset and schizophrenic symptomatology during an inpatient washout period. *Schizophrenia Research*. 1996, Vol. 20, pp. 295-300.

Sharma, Rajiv P.; Janicak, Philip G.; Bissette, Garth; Nemeroff, Charles B. 1997. CSF Neurotensin Concentrations and Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry*. 1997, Vol. 154, pp. 1019-1021.

Shorter, Edward. 2005. *A Historical Dictionary of Psychiatry*. Nova Iorque : Oxford University Press, 2005.

Sigmundsson, Thordur; Suckling, John; Maier, Michael; Williams, Steven C.R.; Bullmore, Edward T.; Greenwood, Kathryn E.; Fukuda, Rimmei; Ron, Maria A.; Toone, Brian K. 2001. Structural Abnormalities in Frontal, Temporal, and Limbic Regions and Interconnecting White Matter Tracts in Schizophrenic Patients With Prominent Negative Symptoms. *Am J Psychiatry*. 2001, Vol. 158, pp. 234-243.

Sinclair, Julia M.A.; Mullee, Mark A.; King, Elizabeth A.; Baldwin, David S. 2004. Suicide in Schizophrenia: A Retrospective Case-Control Study of 51 Suicides. *Schizophrenia Bulletin*. 2004, Vol. 30, pp. 803-811.

Smith, Thomas E.; Hull, James W.; Huppert, Jonathan D.; Silverstein, Steven M. 2002. Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorder: symptoms and neurocognition rate-limiters for the development of social behavior skills. *Schizophrenia Research*. 2002, Vol. 55, pp. 229-237.

Staring, A.B.P.; Gaag, M. van der; Berge, M. Vand den; Duivenvoorden, H.J.; Mulder, C.L. 2009. Stigma moderates the associations of insight with depressed mood, low self-esteem, and low quality of life in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*. 2009, Vol. 115, pp. 363-369.

Stauffer, Virginia; Case, Michael; Kollack-Walker, Sara; Ascher-Svanum, Haya; Ball, Tamara; Kapur, Shitij; Kinon, Bruce J. 2011. Trajectories of response to treatment with atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia pooled from 6 double-blind, randomized clinical trials. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 130, pp. 11-19.

Stefan, Martin, Travis, Mike; Murray, Robin M. 2002. *An Atlas of Schizophrenia*. Londres : The Parthenon Publishing Group, 2002.

Strauss, Gregory P.; Harrow, Martin; Grossman, Linda S.; Rosen, Cherise. 2010. Periods of Recovery in Deficit Syndrome Schizophrenia: A 20-Year Multi-follow-up Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*. 2010, Vol. 36, pp. 788-799.

Strauss, Gregory; Lee, Bern G.; Waltz, James A.; Robinson, Benjamin M.; Brown, Jaime K.; Gold, James M. 2012. Cognition-emotion interactions are modulated by working memory capacity in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 141, pp. 257-261.

Stricker, George; Widiger, Thomas A. 2003. *Handbook of Psychology*. Nova Jérsea : John Wiley & Sons, 2003.

Stroup, T. Scott; Marder, Stephen. 2012. UpToDate. *UpToDate*. [Online] 2012. [Consultado a 18 de Maio de 2012.]

http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH/82533&topicKey=PSYCH/14805&source=outline_link&search=schizophrenia&utdPopup=true.

- Subotnik, Kenneth L.; Nuechterlein, Keith H.; Asarnow, Robert F.; Fogelson, David L.; Goldstein, Michael J.; Talovic, Sharon A. 1997.** Depressive Symptoms in the Early Course of Schizophrenia: Relationship to Familial Psychiatric Illness. *Am J Psychiatry*. 1997, Vol. 154, pp. 1551-1556.
- Subotnik, Kenneth L.; Nuechterlein, Keith H.; Ventura, Joseph; Gitlin, Michael J.; Marder, Stephen; Mintz, Jim; Helemmann, Gerhard S.; Thornton, Leslie A.; Singh, Indira R. 2011.** Risperidone Nonadherence and Return of Positive Symptoms in the Early Course of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011, Vol. 168, pp. 286-292.
- Suddath, Richard L.; Christison, George W.; Torrey, E. Fuller; Casanova, Manuel F.; Weinberger, Daniel R. 1990.** Anatomical Abnormalities in the Brains of Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia. *N Eng J Med*. 1990, Vol. 322, pp. 789-794.
- Sullivan, Patrick F., Kendler, Kenneth S.; Neale, Michael C. 2003.** Schizophrenia as a Complex Trait. *Arch Gen Psychiatry*. 2003, Vol. 60, pp. 1185-1192.
- Susser, Ezra; Neugebauer, Richard; Hock, Hans W.; Brown, Alan S.; Lin, Shang; Labovitz, Daniel; Gorman, Jack M. 1996.** Schizophrenia After Prenatal Famine. *Arch Gen Psychiatry*. 1996, Vol. 53, pp. 25-31.
- Takeuchi, Hiroyoshi; Suzuki, Takefumi; Uchida, Hiroyuki; Watanabe, Koichiro; Mimura, Masaru. 2012.** Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 134, pp. 219-225.
- Tamminga, Carol A., Stan, Ana D.; Wagner, Anthony D. 2010.** The Hippocampal Formation in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010, Vol. 167, pp. 1178-1193.
- Tandon, Rajiv. 2011.** Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: An Overview. *J Clin Psychiatry*. 2011, Vol. 72, pp. 4-8.
- Tandon, Rajiv; Ribeiro, Saulo C.M.; DeQuardo, John R.; Goldman, Robert S.; Goodson, JoAnn; Greden, John F. 1993.** Covariance of Positive and Negative Symptoms during Neuroleptic Treatment in Schizophrenia: A Replication. *Biol Psychiatry*. 1993, Vol. 34, pp. 495-497.
- Tandon, Rajiv, Keshavan, Matcheri S.; Nasrallah, Henry A. 2008.** Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*. 2008, Vol. 102, pp. 1-18.
- Tandon, Rajiv, Nasrallah, Henry A.; Keshavan, Matcheri S. 2009.** Schizophrenia, “Just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*. 2009, Vol. 110, pp. 1-23.
- Tandon, Rajiv, Nasrallah, Henry A.; Keshavan, Matcheri S. 2010.** Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia Research*. 2010, Vol. 122, pp. 1-23.
- Tarrier, Nicholas; Lewis, Shôn; Haddock, Gillian; Bentall, Richard; Drake, Richard; Kinderman, Peter; Kingdon, David; Siddle, Ronald; Everitt, Julie; Leadley, Karen; Benn, Andy; Grazebrook, Katy; Haley, Cliff; Akhtar, Shahid; Davies, Linda; Palmer, Steve; Dunn, Graham. 2004.** Cognitive-behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia : 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *BJP*. 2004, Vol. 184, pp. 231-239.
- Taylor, Pamela J.; Hill, Jon; Bhagwagar, Zubin; Darjee, Rajan; Thomson, Linda D. G. 2008.** Presentations of Psychosis with Violence: Variations in Different Jurisdictions. A Comparison

of Patients with Psychosis in the High Security Hospitals of Scotland and England. *Behav. Sci. Law*. 2008, Vol. 26, pp. 585-602.

Thomas, P.; Mathur, P.; Gottesman, I.I; Nagpal, R.; Nimgaonkar, V.L.; Deshpande, S.N. 2007. Correlates of hallucinations in schizophrenia: A cross-cultural evaluation. *Schizophrenia Research*. 2007, Vol. 92, pp. 41-49.

Tienari, Pekka; Wynne, Lyman C.; Sorri, Anneli; Lahti, Ilpo; Läksy, Kristian; Moring, Juha; Naarala, Mikko; Nieminen, Pentti; Wahlberg, Karl-Erik. 2004. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder : Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *BJP*. 2004, Vol. 184, pp. 216-222.

Trichard, Christian; Paillère-Martinot, Marie-Laure; Attar-Levy, Dominique; Blin, Jérôme; Feline, André; Martinot, Jean-Luc. 1998. No serotonin 5-HT_{2A} receptor density abnormality in the cortex of schizophrenic patients studied with PET. *Schizophrenia Research*. 1998, Vol. 31, pp. 13-17.

Tsai, Kuan-Yi; Lee, Ching-Chih; Chou, Yu-Mei; Su, Chai-Yueh; Chou, Frank Huang-Chih. 2012. The incidence and relative risk of stroke in patients with schizophrenia: A five-year follow-up study. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 138, pp. 41-47.

Tsuang, Ming T., Stone, William S.; Faraone, Stephen V. 2001. Genes, environment and schizophrenia. *BJP*. 2001, Vol. 178, pp. 18-24.

Turkington, Douglas, Kingdon, David; Weiden, Peter J. 2006. Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006, Vol. 163, pp. 365-373.

Üstün, T. Bedirhan. 1999. The Global Burden of Mental Disorders. *American Journal of Public Health*. 1999, Vol. 89, pp. 1315-1318.

Velligan, Dawn; Sajatovic, Martha; Valenstein, Marcia; Riley, William T.; Safren, Steven; Lewis-Fernandez, Roberto; Weiden, Peter; Ogedegbe, Gbenga; Jamison, Julian. 2010. Methodological Challenges in Psychiatric Treatment Adherence Research. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2010, pp. 74-91.

Ventura, Joseph; Thames, April D.; Wood, Rachel C.; Guzik, Lisa H.; Helleman, Gerhard S. 2010. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: A meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophrenia Research*. 2010, Vol. 121, pp. 1-14.

Ventura, Joseph; Subotnik, Kenneth L.; Guzik, Lisa H.; Helleman, Gerhard S.; Gitlin, Michael J.; Wood, Rachel C.; Nuechterlein, Keith H. 2011. Remission and recovery during the first outpatient year of the early course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2011, Vol. 132, pp. 18-23.

Ventura, Joseph; Helleman, Gerhard S.; Thames, April D.; Koellner, Vanessa; Nuechterlein, Keith H. 2009. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2009, Vol. 113, pp. 189-199.

Vesterager, Lone; Christensen, Torben Ø.; Olsen, Birthe B.; Krarup, Gertrud; Melau, Marianne; Forchhammer, Hysse B.; Nordentoft, Merete. 2012. Cognitive and clinical predictors of functional capacity in patients with first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 141, pp. 251-256.

- Vita, A.; Peri, L. De; Silenzi, C.; Dieci, M. 2006.** Brain morphology in first-episode schizophrenia: A meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophrenia Research*. 2006, Vol. 82, pp. 75-88.
- Voruganti, L.; Awad, A.G. 2004.** Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology*. 2004, Vol. 171, pp. 121-132.
- Walburn, Jessica; Gray, Richard; Gournay, Kevin; Quraishi, Seema; David, Antony S. 2001.** Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *BJP*. 2001, Vol. 179, pp. 300-307.
- Waller, H.; Garety, P.A.; Jolley, S.; Fornells-Ambrojo, M.; Kuipers, E.; Onwumere, J.; Woodall, A.; Emsley, R.; Craig, T. 2013.** Low intensity cognitive behavioural therapy for psychosis: A pilot study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 2013, Vol. 44, pp. 98-104.
- Weinberger, Daniel R.; Egam, Michael F.; Bertolino, Alessandro; Callicott, Joseph H.; Mattay, Venkata S.; Lipska, Barbara K.; Berman, Karen F.; Goldberg, Terry. 2001.** Prefrontal Neurons and the Genetics of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001, Vol. 50, pp. 825-844.
- Weiss, Anthony P.; Schacter, Daniel L.; Goff, Donald C.; Rauch, Scott L.; Alpert, Nathaniel M.; Fischman, Alan J.; Heckers, Stephan. 2003.** Impaired Hippocampal Recruitment during Normal Modulation of Memory Performance in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2003, Vol. 53, pp. 48-55.
- Werbelloff, Nomi, Levine, Stephen Z.; Rabinowitz, Jonathan. 2012.** Elaboration on the association between immigration and schizophrenia: a population-based national study disaggregating annual trends, country of origin and sex over 15 years. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012, Vol. 47, pp. 303-311.
- World Health Organization. 1998.** *Schizophrenia and Public Health*. World Health Organization : s.n., 1998.
- World Health Organization. 2008.** *The Global Burden of Disease 2004 Update*. Genebra : World Health Organization, 2008.
- World Health Organization. 1992.** *The ICD-10, Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Genebra : World Health Organization, 1992.
- World Health Organization. 1973.** *The International Pilot Study of Schizophrenia*. Genebra : World Health Organization, 1973.
- Widerlöv, Erik; Lindström, Leif H.; Besev, Gunilla; Manberg, Paul J.; Nemeroff, Charles B.; Breese, George R.; kizer, John S.; Prange, Arthur J. 1982.** Subnormal CSF Levels of Neurotensin in a Subgroup of Schizophrenic Patients: Normalisation After Neuroleptic Treatment. *Am J Psychiatry*. 1982, Vol. 139, pp. 1122-1126.
- Winograd-Gurvich, C.; Fitzgerald, P.B; Georgiou-Karistianis, N.; Bradshaw, J.L; White, O.B. 2006.** Negative symptoms: A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*. 2006, Vol. 70, pp. 312-321.
- Wong, Albert Hung Choy; Tol, Hubert H.M van. 2003.** Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2003, Vol. 27, pp. 269-306.

- Wright, Ian C.; Rabe-Hesketh, Sophia; Woodruff, Peter W.R.; David, Anthony S.; Murray, Robin M.; Bullmore, Edward T. 2000.** Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000, Vol. 157, pp. 16-25.
- Wu, Wayne. 2012.** Explaining Schizophrenia: Auditory Verbal Hallucination and Self-Monitoring. *Mind & Language*. 2012, Vol. 27, pp. 86-107.
- Wyatt, R.J.; Henter, I. 2001.** Rationale for the study of early intervention. *Schizophrenia Research*. 2001, Vol. 51, pp. 69-76.
- Xiang, Yu-Tao; Wang, Chuan-Yue; Weng, Yong-Zhen; Bo, Qi-Jing; Chiu, Helen F.K.; Zhao, Jing-Ping; Liu, Tie-Qiao; Chan, Sandra S.M.; Lee, Edwin H.M.; Ungvari, Gabor S. 2010.** Sex differences in patients with schizophrenia: A prospective, multi-center study. *Psychiatry Research*. 2010, Vol. 177, pp. 294-298.
- Xu, Ming-Qing; Sun, Wen-Sheng; Liu, Ben-Xiu; Feng, Guo-Yin; Yu, Lan; Yang, Lawrence; He, Guang; Sham, Pak; Susser, Ezra; Clair, David St.; He, Lin. 2009.** Prenatal Malnutrition and Adult Schizophrenia: Further Evidence From the 1959-1961 Chinese Famine. *Schizophrenia Bulletin*. 2009, Vol. 35, pp. 568-576.
- Yang, Jaewon; Ko, Young-Hoon; Paik, Jong-Woo; Lee, Moon-Soo; Han, Changsu; Joe, Sook-Haeng; Jung, In-Kwa; Jung, Hyun-Gang; Kim, Seung-Hyun. 2012.** Symptom severity and attitudes toward medication: Impacts on adherence in outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 134, pp. 226-231.
- Yilmaz, Zeynep; Zai, Clement C.; Hwang, Rudi; Mann, Steve; Arenovich, Tamara; Remington, Gary; Daskalakis, Zafiris J. 2012.** Antipsychotics, dopamine D2 receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 140, pp. 214-220.
- Youngmann, Rafael, Pugachova, Inna; Zilber, Nelly. 2009.** Patterns of Psychiatric Hospitalization Among Ethiopian and Former Soviet Union Immigrants and Persons Born in Israel. *Psychiatric Services*. 2009, Vol. 60, pp. 1656-1663.
- Zemdegs, Juliane Costa Silva, Pimentel, Gustavo Duarte; Priel, Margareth Rose. 2010.** Ácidos graxos ômega 3 e tratamento da Esquizofrenia. *Rev Psiq Clín*. 2010, Vol. 37, pp. 223-227.
- Zhang, Rui; Yan, Ji-Dong; Valenzuela, Robert K.; Lu, She-Min; Du, Xiao-Yun; Zhong, Bo; Ren, Juan; Zhao, Si-Hai; Gao, Cheng-Ge; Wang, Lei; Guo, Ting-Wei; Ma, Jie. 2012.** Further evidence for the association of genetic variants of ZNF804A with schizophrenia and a meta-analysis for genome-wide significance variant rs1344706. *Schizophrenia Research*. 2012, Vol. 141, pp. 40-47.
- Zimmer, Marilene; de Jou, Graciela Inshausti; Sebastiany, Cristina Monmany; Guimarães, Eduardo Reunwsaat; Boechat, Laura de Castro; Soares, Tércio; Belmonte-de-Abreu, Paulo Silva. 2008.** Avaliação neuropsicológica na Esquizofrenia: revisão sistemática. *Rev Psiquiatr RS*. 2008, Vol. 30.
- Zimmerman, G.; Favrod, J.; Trieu, V.H.; Pomini, V. 2005.** The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2005, Vol. 77, pp. 1-9.
- Zipursky, Robert B.; Lambe, Evelyn K.; Kapur, Shitij; Mikulis, David J. 1998.** Cerebral Gray Matter Volume Deficits in First Episode Psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998, Vol. 55, pp. 540-546.

Anexo - Critérios de diagnóstico

(Adaptado de **American Psychiatric Association. 2002. Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 4ª edição, Revisão de Texto. 4ª.** Lisboa : American Psychiatric Association, 2002. **World Health Organization. 1992. The ICD-10, Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines.** Genebra : World Health Organization, 1992.)

	CID-10	DSM-IV
Sintomas característicos	<p>Um dos sintomas seguintes, expresso de forma clara (ou mais, se não forem explícitos):</p> <p>(a) Eco de pensamento, inserção ou bloqueio de pensamentos e sua transmissão;</p> <p>(b) Delírios de controlo, influência ou passividade, relacionados a movimentos corporais ou pensamentos específicos, ações ou sensações; distúrbios na percepção;</p> <p>(c) Alucinações auditivas de vozes a comentar o comportamento da pessoa, ou discutindo-o entre elas ou outro tipo de vozes alucinatórias vindas de qualquer parte do corpo;</p> <p>(d) Delírios persistentes de outros tipos, culturalmente inapropriados e impossíveis (ex: força sobre-humana, controlo do tempo, identidade política ou religiosa).</p> <p>Ou sintomas de pelo menos dois grupos dos seguintes:</p> <p>(e) Alucinações persistentes quando acompanhadas por delírios temporários sem conteúdo afetivo, ou acompanhadas por ideias sobrevalorizadas, ou quando as alucinações ocorrem diariamente durante várias semanas ou meses ininterruptamente;</p> <p>(f) Quebras ou interpolações na lógica de pensamento, resultando num discurso incoerente ou em neologismos;</p> <p>(g) Comportamento catatónico, tal como excitação, posicionar-se de modo inadequado, flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor;</p> <p>(h) Sintomas negativos, como apatia, discurso parco, falta de resposta emocional, tendo como resultado afastamento social e diminuição da performance social. Esta consequência não se deve nem a depressão nem a fármacos neurolépticos;</p> <p>(i) Mudança significativa e consistente nalguns aspetos do comportamento pessoal, manifestada por: falta de interesses, objetivos e ocupação, atitude egocêntrica e afastamento social.</p>	<p>Critério A: pelo menos dois dos seguintes, durante um mês (ou menos se tratados com sucesso):</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Delírios; (2) Alucinações, (3) Discurso desorganizado, (4) Comportamento catatónico ou desorganizado, (5) Sintomas negativos. <p>Nota: apenas é necessário um sintoma de critério A se existirem delírios bizarros ou se as alucinações consistem numa voz que comenta constantemente o comportamento ou pensamento da pessoa ou duas ou mais vozes mantendo uma conversa entre si.</p> <p>Critério B. Disfunção social/ocupacional: é necessário que se verifique, durante um período de tempo significativo desde a manifestação da patologia, uma disfunção no emprego, relações interpessoais ou cuidados autoadministrados comparativamente com o período pré-sintomático (se o início for na infância ou adolescência este critério é visto como uma incapacidade de atingir o nível médio de desempenho esperado no âmbito ocupacional, académico e interpessoal).</p>
Duração	<p>Pelo menos um período de um mês (fase de sintomas acima listados e não inclui a fase que os precede ou sucede). Outros casos que apresentando estes critérios, têm uma duração inferior (tendo sido tratados ou não) devem ser diagnosticados, em primeira linha, como distúrbios agudos esquizofrénicos e reclassificados se os sintomas persistirem por períodos mais longos.</p>	<p>Critério C. Os sinais contínuos da perturbação persistem pelo menos 6 meses, incluindo 1 mês de sintomas (ou menos se tratados com sucesso) que satisfaçam o critério A (i.e sintomas da fase ativa) e pode incluir ainda períodos de sintomas prodrómicos ou residuais em que se podem manifestar um ou mais sintomas de critério A atenuados ou apenas sintomas de fase negativa.</p>

<p>Exclusões</p>	<p>O diagnóstico não deve ser feito aquando de uma depressão extensa ou sintomas maníacos, a menos que os sintomas esquizofrénicos antecedam estes. Se ambos se manifestarem ao mesmo tempo e estiverem equilibrados, então o diagnóstico é distúrbio esquizoafetivo, mesmo que os sintomas esquizofrénicos, por si, justifiquem outro diagnóstico. Doenças neurológicas, intoxicação por fármacos ou drogas, síndrome de abstinência, estados epiléticos excluem o diagnóstico de Esquizofrenia.</p>	<p>Critério D. Exclusão de Perturbação Esquizoafetiva e Perturbações de Humor: exclusão destas patologias por não existirem (1) episódios depressivos major, maníacos ou episódios mistos, concomitantemente, com os sintomas de fase ativa ou (2) se ocorrerem mudanças de humor durante a fase ativa, a sua duração total relativa tem de ser inferior à duração dos sintomas dos períodos ativos e residuais. Critério E. Exclusão de patologia induzida por fármacos ou estado físico geral: o distúrbio não pode dever-se ao efeito fisiológico direto de nenhuma substância (ex: droga de abuso, medicamento) ou a um estado físico geral.</p>
<p>Exceções</p>	<p>O sintoma (i) aplica-se apenas ao diagnóstico de Esquizofrenia simples e tem de ter a duração de pelo menos um ano.</p>	<p>Critério F. Se existir histórico de perturbação autista ou outra Perturbação Global do Desenvolvimento, o diagnóstico adicional de Esquizofrenia é feito, apenas, se durante pelo menos um mês (ou menos se tratado com sucesso) se verificarem delírios e alucinações proeminentes.</p>
<p>Classificação da evolução longitudinal</p>	<p>F20.x0 Contínuo; F20.x1 Episódico com défice progressivo; F20.x2 Episódico com défice estável; F20.x3 Episódico em remissão; F20.x4 Remissão Incompleta; F20.x5 Remissão Completa; F20.x8 Outro Padrão; F20.x9 Curso incerto, devido a curto período de observação.</p>	<p>- Episódica com Sintomas Residuais Interepisódicos (reemergência de sintomas psicóticos); especificar também se Com Sintomas Negativos Predominantes; - Episódica sem Sintomas Residuais Interepisódicos; Contínua (sintomas psicóticos presentes durante o período observacional); especificar também se Com Sintomas Negativos Predominantes; - Episódio Único, em Remissão Parcial, especificar também se Com Sintomas Negativos Predominantes; - Episódio Único, em Remissão Completa; - Outro Padrão ou Padrão Sem Outra Especificação. (Esta classificação só pode ser aplicada, pelo menos, um ano após o início dos sintomas de fase ativa).</p>