

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEUROCIÊNCIAS
CURSO DE MESTRADO

ELOISA ELENA SILVEIRA FERREIRA

**ALTERAÇÕES OCUPACIONAIS E SOCIAIS EM PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA: RELAÇÃO COM PERFIS METABÓLICOS NOS CIRCUITOS
FRONTO-TÁLAMO-ESTRIATAIS À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
ESPECTROSCÓPICA**

Porto Alegre

2006

ELOISA ELENA SILVEIRA FERREIRA

**ALTERAÇÕES OCUPACIONAIS E SOCIAIS EM PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA: RELAÇÃO COM PERFIS METABÓLICOS NOS CIRCUITOS
FRONTO-TÁLAMO-ESTRIATAIS À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
ESPECTROSCÓPICA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Medicina-Neurociências

Orientadores: Dr. André Luis Palmiini

Dr. Paulo Belmonte de Abreu

Porto Alegre

2007

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

F383a Ferreira, Eloísa Helena Silveira

Alterações sócio-ocupacionais em pacientes com esquizofrenia: relação com perfis metabólicos nos circuitos fronto-tálamo-estriatais à ressonância magnética espectroscópica; orient. André Luis Palmini; co-orient. Paulo Silva Belmonte de Abreu. Porto Alegre: PUCRS, 2007.

147f.: graf. il. tab.

Dissertação(Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Neurociências.

1. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. 2. ESQUIZOFRENIA. 3. CÓRTEX PRÉ-FRONTAL/metabolismo. 4. TÁLAMO/metabolismo. 5. GÂNGLIOS DA BASE/metabolismo. 6. TRANSTORNOS DO COMPORTAMENTO SOCIAL. 7. TERAPIA SOCIOAMBIENTAL. 8. TERAPIA OCUPACIONAL. 9. ESCALAS. 10. COGNIÇÃO. 11. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Palmini, André Luis. II. Abreu, Paulo Silva Belmonte de. III. Título.

C.D.D. 157.7

C.D.U. 616.895.8:543.42(043.3)

N.L.M. WM 203

Aos meus pais Erany (*in memoriam*) e
Neyva, exemplos de dignidade.

Aos meus amores
Pedro, Priscila e Mariana, pelo carinho
e companheirismo em todos os
momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste estudo e, em particular...

... ao Dr. André Palmiini, meu orientador, pela orientação segura, que, aliada ao seu saber, muito contribuiu no gerenciamento deste estudo;

... ao Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, meu orientador e amigo, sempre disponível e generoso, pelo constante estímulo e pela incansável ajuda em todas etapas deste estudo. Seu apoio e estímulo têm sido sempre essenciais;

... ao Dr. João Höefel Filho, Departamento de Radiologia, pela amizade e incentivo à pesquisa ao viabilizar a execução deste projeto no Centro de Diagnóstico por Imagem - CDI, do Hospital São Lucas da PUCRS;

... ao físico Maurício Annès – CDI do Hospital São Lucas da PUCRS que, de maneira dedicada, incansável e generosa, possibilitou a execução deste estudo;

... aos médicos psiquiatras e residentes do Serviço de Psiquiatria, pela colaboração na realização deste projeto;

... aos Drs. Alexei Gil, Enio Resmini e Dra. Maria da Graça Cantarelli, pela confiança, encaminhando pacientes;

... ao Dr. Mario Wagner e à Mestre Ceres de Oliveira, incansáveis nas análises estatísticas;

... à bibliotecária Rosária Lúcia Prena Geremia, pelo profissionalismo afetuoso;

... à Sônia Mantovani, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, pelo carinho em todas as horas;

... à Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e ao Hospital São Lucas da PUCRS, por tornarem possível a conclusão desta tese;

... aos Laboratórios Bristol, Cristália, Eurofarma, Lundbek, Novartis, Pfizer e Roche, pelas doações de verba de pesquisa, fundamental para a execução deste estudo;

... aos pacientes e suas famílias, que tiveram interesse, colaborando de forma decisiva na viabilização deste estudo.

RESUMO

Introdução: a esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave, de etiologia multifatorial, atingindo cerca de 1% da população. Numerosos aspectos dos sintomas esquizofrênicos, incluindo as alterações cognitivas e o empobrecimento ocupacional e social, mostram grande similaridade com a hipofrontalidade decorrente de lesões do córtex frontal. Estudos de neuroimagem têm revelado hipometabolismo no córtex pré-frontal, no tálamo e nos núcleos da base e uma correlação positiva com a gravidade do quadro clínico dos pacientes esquizofrênicos. Entretanto, poucos estudos têm analisado a associação entre metabolismo cerebral e prejuízo no funcionamento ocupacional e social destes pacientes.

Objetivos: Correlacionar as alterações metabólicas do córtex pré-frontal dorsolateral (CFDL), tálamo, e estriado (putâmen e núcleo caudado), bilateralmente, mensurados à ressonância magnética espectroscópica protônica ($^1\text{H-ERM}$) com o grau de alterações e ocupacionais e sociais em pacientes com esquizofrenia e controles.

Materiais e Métodos: Participaram do estudo 25 pacientes com critérios da DSM-IV para esquizofrenia e 12 controles de voluntários sadios sem diagnóstico psiquiátrico de doenças graves, avaliados por $^1\text{H-ERM}$ e por medidas de desfecho funcional (EAFSO, AGF, EAS) cognitivo (WCST) e sintomatológico (BPRS). Foram utilizados métodos de determinação de diferenças entre 2 grupos de médias e medianas, por teste t de Student e Mann-withney, com confirmação através de análise de covariância (Ancova), nos modelos lineares (GLM), do software SPSS 10.0. Com medida de covariância: idade, sexo, educação, início, tempo e gravidade de doença.

Resultados: Houve diferença significativa de metabolismo cerebral entre esquizofrênicos e controles em relação a diferentes parâmetros. Foi evidenciada redução de metabolismo no grupo de esquizofrênicos, quando comparados com controles, em CFDL direito em relação às razões metabólicas NAA/Cr ($p=0,009$), NAA/Co ($p=0,001$), e NAA/(Cr+Co) ($p=0,001$), e em putâmen esquerdo nas razões metabólicas NAA/Co ($p= 0,020$) e NAA/(Cr+Co) ($p= 0,046$), e aumento de metabolismo em tálamo esquerdo, na razão Co/Cr ($p=0,013$). Dentro do grupo dos esquizofrênicos, foi detectada associação positiva no CFDL direito, entre os níveis de N-Acetilaspártato, em suas razões NAA/Co ($p= 0,009$) e NAA/Cr+Co ($p= 0,026$), e

funcionamento ocupacional e social, medido pela escala EAFSO e na AGF em suas razões metabólicas NAA/Co ($p= 0,005$) e NAA/Cr+Co ($p= 0,020$) Uma associação negativa da razão NAA/Co ($p= 0,026$) e sintomatologia psiquiátrica, medida pelo BPRS e associação negativa da razão NAA/Cr ($p=0,050$) em tálamo direito e uma associação positiva para a razão NAA/Co ($p=0,050$) em CFDL direito e o número de categorias completadas no WCST.

Conclusão: O estudo fornece quatro evidências adicionadas a estudos anteriores, e uma evidência original. O apoio encontrado aos dados da literatura é de (i) diminuição significativa de metabolismo de NAA (medido pelas razões NAA/Cr e NAA/Co) em relação a controles normais, (ii) associação entre metabolismo de NAA e prejuízo funcional, medido pela EAFSO e a AGF, (iii) prejuízo cognitivo medido por WCST e (iv) associação negativa entre alterações dos níveis de NAA no CFDL e sintomas psiquiátricos definidos pelo BPRS. A evidência original (v) foi de que portadores de esquizofrenia possuem menor metabolismo no córtex pré-frontal dorsolateral direito, sendo que maior prejuízo nesta área está associado a maior prejuízo de funcionamento ocupacional e social. Ao confirmar as diferenças de metabolismo cerebral em circuitos fronto-tálamo-estriatais nos pacientes com esquizofrenia comparados com controles, corroborando no maior entendimento da fisiopatogenia desta doença. Tomadas em conjunto, estas alterações metabólicas e funcionais, indicam que existe uma possibilidade de que a esquizofrenia se apresente como resultado de uma disfunção ou perda de neurônios, que antecedem, provavelmente, ao início da doença, causando nesses pacientes um maior prejuízo de adaptação às demandas da vida cotidiana.

Palavras-chaves: ressonância magnética espectroscópica; esquizofrenia; neuroimagem; circuitos fronto-tálamo-estriatais; BPRS, WCST, escalas de avaliações das alterações ocupacionais.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia displays a 1% worldwide prevalence in different countries and cultures. The clinical picture includes positive symptoms, such as delusions and hallucinations, negative symptoms, like the lack of spontaneity, and cognitive, like working memory. The last two groups of symptoms are associated to decreased pre-frontal, basal ganglia and thalamus metabolism. Despite the studied association with brain metabolism and clinical picture, there are almost no studies about brain metabolism and occupational and social handicaps.

Objectives: Assessment of the association among cortico-talamic-striatal pathway metabolism by Proton Magnetic Resonance Imaging (^1H -MRI) (dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), thalamus and striatum (putamen and caudate nucleus), with occupational handicaps in schizophrenics.

Methods: 25 subjects with DSM-IV schizophrenia and 12 healthy controls were assessed by ^1H -ERM and by selected Scales of Functional Outcomes (EAFSO-SOFAS -*Social and Occupational Functioning Assessment Scale*), GAF-GAS -*Global Assessment Scale*), EAS- SAS -*Social Adjustment Scale*). Differences among groups were assessed by Student t test for differences in means, and Mann Whitney for medians, confirmed by Analysis of Covariance (ANCOVA). Covariance factors were age, sex education, age at onset, illness severity, and working memory.

Results: There was a significant difference in metabolism among schizophrenics and controls regarding several parameters. Schizophrenics displayed lower Right DLPFC metabolism in NAA/Cr ($p=0,009$), NAA/Co ($p=0,001$), and NAA/(Cr+Co) ($p=0,001$) ratios, and lower Right Putamen NAA/Co ($p= 0,020$) and NAA/(Cr+Co) ($p= 0,046$) ratios, and higher Left Thalamus Co/Cr ($p=0,013$) ratio. Among schizophrenics Right DLPFC NAA/Co ($p= 0,009$) and NAA/Cr+Co ratios ($p= 0,026$) was associated to occupational and social handicap in EAFSO and NAA/Co ($p= 0,005$) and NAA/Cr+Co ($p= 0,020$) in GAF. NAA/Co ($p= 0,026$) ratios were negatively associated to symptom severity (BPRS) and NAA/Cr ($p=0,050$) ratios were negatively associated to Right Thalamus. DLPFC NAA/Co ratios were negatively associated ($p=0,050$) to WCST number of completed categories.

Discussion: The study provides new evidence and four additional findings about brain metabolism in schizophrenia. The new finding is that lower Right DLPFC

metabolism is associated to lower occupational and social functioning in schizophrenia. The additional evidences are (i) lower NAA metabolism (measured by NAA/Cr and NAA/Co ratios) in schizophrenics compared to normal controls, (ii) lower NAA metabolism and functional handicap (measured by EAFSO and GAF, (iii) cognitive deficit (measured by WCST) and (iv) negative association among DLPFC NAA and symptom severity (measured by BPRS). The confirmation of Fronto-talamic-striatal metabolic deficits in schizophrenics compared to normal controls provides further insight about physiopathology of the illness. This study of functional and metabolic deficits in schizophrenia, if confirmed by additional studies in high risk population will strengthen that understanding of neuronal dysfunction and/or neuronal loss probably anteceding schizophrenia onset. Increased brain dysfunction after illness onset would result in decreased coping ability to daily life demands and lower occupational outcomes in schizophrenia.

Keywords: MRI; neuroimaging; fronto-talamo-striatal circuits; BPRS, WCST, Occupational deficit.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos metabólitos na espectroscopia por ressonância magnética.....	26
Figura 2 - Aparelho de ressonância magnética.....	27
Figura 3 - Fluxograma da participação dos pacientes e controles no estudo.....	64
Figura 4 - Ilustração da localização do espectro metabólico à ¹ H ERM do CFDL à direita.....	80
Figura 5 - Ilustração do espectro metabólico à ¹ H ERM do CFDL direito de indivíduo controle.....	80
Figura 6 - Ilustração do espectro metabólico à ¹ H ERM do CFDL direito de paciente com esquizofrenia.....	80
Figura 7 - Ilustração da localização do espectro metabólico à ¹ H ERM do putâmen à esquerda.....	81
Figura 8 - Ilustração do espectro metabólico à ¹ H ERM de gânglios da base (putâmen) à esquerda de indivíduo controle.....	82
Figura 9 - Ilustração do espectro metabólico à ¹ H ERM de gânglios da base (putâmen) à esquerda de paciente com esquizofrenia.....	82
Figura 10 - Ilustração da localização do espectro metabólico à ¹ H ERM do tálamo à esquerdo.....	83
Figura 11 - Ilustração do espectro metabólico à ¹ H ERM do tálamo à esquerda de indivíduo controle.....	84
Figura 12 - Ilustração do espectro metabólico à ¹ H ERM do tálamo à esquerda de paciente com esquizofrenia.....	84
Figura 13 - Ilustração do espectro metabólico à ¹ H ERM do tálamo à esquerda de paciente com esquizofrenia.....	85
Figura 14 – Diagrama de dispersão da associação entre o escore do AGF e o metabólito NAA/Co no CFDL direito conforme o grupo.....	86
Figura 15 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore do AGF e o metabólito NAA(Cr+ Co) no CFDL direito conforme o grupo.....	86
Figura 16 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore do EAFSO e o metabólito NAA/Co no CFDL direito.....	87
Figura 17 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore do EAFSO e o metabólito NAA(Cr+Co) no CFDL direito.....	87
Figura 18 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore do BPRS total e o metabólito NAA/CO no CFDL direito.....	88
Figura 19 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore e as categorias do WCST e o metabólito NAA/Cr no tálamo direito.....	89
Figura 20 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore e as categorias do WCST e o metabólito NAA/CO no CFDL direito.....	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos à ¹ HMRI na esquizofrenia – Lobo Frontal.....	34
Tabela 2 - Estudos ¹ HMRI na esquizofrenia – Tálamo.....	37
Tabela 3 - Estudos à ¹ HMRI na esquizofrenia – Gânglios da Base.....	39
Tabela 4 – Caracterização da Amostra	75
Tabela 5 - Características Clínicas do Grupo de Esquizofrênicos.....	76
Tabela 6 - Comparação dos Grupos em Relação às Escalas Sócio-Ocupacionais ..	77
Tabela 7 - Comparação dos Grupos em Relação à Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS).....	78
Tabela 8 - Comparação dos Grupos em Relação ao Teste Neuropsicológico	78
Tabela 9 - Comparação dos Grupos em Relação aos Metabólitos-Córtex Pré-Frontal Dorso Lateral.....	79
Tabela 10 - Comparação dos Grupos em Relação aos Metabólitos- Gânglios da Base	81
Tabela 11 - Comparação dos Grupos em Relação aos Metabólitos- Tálamo	83

LISTA DE ABREVIATURAS

AGF	Escala de Avaliação Global do Funcionamento (GAS - <i>Global Assessment Scale</i>)
BPRS	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS - <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
C	Carbono
CDI	Centro de diagnóstico por imagem
CFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
Co	Colina
Co/Cr	Colina na relação com creatina
CPF	Córtex pré-frontal
Cr	Creatina
D ₂	Dopamina
DOS	Disfunção Ocupacional e Social
DP	Desvio Padrão
DSM-IV	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
EAFSO	Escala de Avaliação do Funcionamento Social e Ocupacional. (SOFAS - <i>Social and Occupational Functioning Assessment Scale</i>)
EAS	Escala de Adequação Social (SAS - <i>Social Adjustment Scale</i>)
ERM	Espectroscopia por ressonância magnética protônica
F	Flúor
FTE	Fronto-tálamo-estriatais
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral regional
GB	Gânglios da Base
H	Hidrogênio
¹ H	Hidrogênio
HC	Hipocampo
¹ H-ERM	Espectroscopia por ressonância magnética protônica
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
LF	Lobo Frontal
LT	Lobo Temporal

NAA	N-acetilaspartato
NAA/Co	N-Acetilaspartato na relação com colina
NAA/ (Co+ Cr)	N-Acetilaspartato na relação com (colina + creatina)
NAA/Cr	N-Acetilaspartato na relação com creatina
NB	Núcleos da Base
NC	Núcleo Caudado
NL	Núcleo Lentiforme (somente a região do putâmen)
p	Significância estatística
PET	Tomografia por emissão de pósitrons (<i>Positron Emission Tomograph</i>)
P	Fósforo
^{11}P	Fósforo
Ppm	“partes por milhão”
SARA	Sistema de ativação reticular ascendente
PRESS	<i>Point resolved spectroscopy</i>
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética funcional
SDE	Síndrome de Disfunção Executiva
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Tomografia por Emissão de Único Fóton (<i>Single photon emission computer tomograph</i>)
STEAM	<i>Stimulated echo acquisition mode</i>
T	Tálamo
TC	Tomografia computadorizada
VOXEL	Elemento de volume
WCST	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>)
WM	<i>Working Memory</i> ou Memória de Trabalho

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Visão Geral da Esquizofrenia	19
2.1.1 Epidemiologia.....	19
2.1.2 Curso.....	20
2.1.3 Sintomatologia	20
2.1.4 Critérios diagnósticos	21
2.1.5 Etiologia	21
2.1.6 Neurofisiologia	21
2.2. Neuroimagem	22
2.2.1. Imagem estrutural	22
2.2.2 Imagem funcional.....	23
2.2.3 Avaliação por espectroscopia protônica por ressonância magnética (¹ H-ERM).....	24
2.2.3.1. Avaliação dos metabólitos	27
2.2.3.1.1 N-Acetilaspártato (NAA)	28
2.2.3.1.2 Creatina (Cr)	29
2.2.3.1.3 Colina (Co).....	30
2.2.4 Estudos à ¹ H-ERM na esquizofrenia.....	30
2.2.4.1 ¹ H-ERM e o córtex pré-frontal dorsolateral (CFDL) em pacientes com esquizofrenia	31
2.2.4.2 ¹ H-ERM e o tálamo em pacientes com esquizofrenia.....	34
2.2.4.3 ¹ H-ERM e os gânglios da base em pacientes com esquizofrenia.....	37
2.2.4.4 ¹ H-ERM e a ação de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia.....	39
2.3 Neuropsicologia da Esquizofrenia	40
2.3.1 Alterações cognitivas na esquizofrenia	40
2.3.2 Disfunções pré-frontais	41
2.3.2.1 Síndrome de disfunção executiva.....	42
2.3.2.1.1 Deficiência na memória operativa (DMO)	45
2.3.2.1.2 Distúrbios da atenção seletiva	47
2.3.2.1.3 Flexibilidade mental na solução de problemas.....	49
2.3.3 Disfunções talâmicas	49
2.3.4 Disfunções dos gânglios da base.....	51
2.3.5 Metodologia de avaliação das funções executivas	53
2.4 Prejuízo Ocupacional e Social em Esquizofrenia	55
2.4.1 Metodologia de avaliação de prejuízo social e ocupacional.....	56
2.5 Psicopatologia: Avaliação da Escala BPRS.....	58
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	60

4 OBJETIVOS	61
4.1 Objetivo Geral	61
4.2 Objetivos Específicos.....	61
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	62
5.1 Delineamento do Estudo.....	62
5.2 Tamanho Amostral.....	62
5.3 Sujeitos e Amostra.....	62
5.3.1 Caracterização e recrutamento da amostra	62
5.3.2 Pacientes com esquizofrenia	65
5.3.2.1 Critérios de inclusão	65
5.3.2.2 Critérios de exclusão	65
5.3.3 Controles normais	65
5.3.3.1 Critérios de inclusão	65
5.3.3.2 Critérios de exclusão	66
5.4 Métodos de Avaliação.....	66
5.4.1 Instrumentos	67
5.4.1.1 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica: BPRS.....	67
5.4.1.1.1 Administração da BPRS.....	68
5.4.1.2 Escalas ocupacionais e sociais: AGF, EAFSO e EAS.....	68
5.4.1.2.1 Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF) (Anexo D).....	68
5.4.1.2.1.1 Administração da AGF	69
5.4.1.2.2 Escala de Avaliação do Funcionamento Social e Ocupacional (EAFSO) (Anexo E).....	69
5.4.1.2.2.1 Administração da EAFSO.....	69
5.4.1.2.3 Escala de Adequação Social (EAS) (Anexo F)	69
5.4.1.2.3.1 Administração da EAS.....	70
5.4.1.2.4 WCST.....	70
5.4.1.2.4.1 Administração do WCST	71
5.4.1.3 Espectroscopia por ressonância magnética (ERM)	72
5.4.1.3.1 Administração da ERM.....	73
5.4.2 Aspectos Éticos.....	73
5.4.3 Análise Estatística.....	74
6 RESULTADOS	75
6.1 Características Gerais	75
6.2 Características Clínicas Gerais do Grupo com Esquizofrenia	76
6.3 Comparação dos Grupos em Relação às Escalas Ocupacionais/Sociais, BPRS e WCST	76
6.3.1 Comparação dos Grupos em Relação às Escalas Ocupacionais e Sociais	76
6.3.2 Comparação dos Grupos em Relação à Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)	77

6.3.3	Comparação dos Grupos em Relação ao Desempenho no WCST	78
6.4	Comparações dos Perfis Metabólicos entre os Pacientes com Esquizofrenia e os Controles.....	79
6.4.1	Comparação dos perfis metabólicos à ¹ H ERM da região do córtex pré-frontal dorsolateral nos pacientes com esquizofrenia e nos controles.	79
6.4.2	Comparação dos perfis metabólicos à ¹ H ERM nos núcleos caudado e putâmen nos pacientes com esquizofrenia e nos controles.....	81
6.4.3	Comparação dos perfis metabólicos à ¹ H ERM nos tálamos (T) nos pacientes com esquizofrenia e nos controles.....	82
6.5	Correlações entre Razões Metabólicas em Estruturas dos Circuitos Fronto-Tálamo-Estriatais e Desfechos Funcionais.....	85
6.6	Correlações entre Razões Metabólicas em Estruturas dos Circuitos Fronto-Tálamo-Estriatais e Gravidade dos Sintomas.....	88
6.6.1	Escores totais na BPRS.....	88
6.7	Correlações entre Razões Metabólicas em Estruturas dos Circuitos Fronto-Tálamo-Estriatais e Desempenho no WCST	89
7	DISCUSSÃO	91
7.1	Caracterização da Amostra	92
7.2	Características Clínicas Gerais do Grupo com Esquizofrenia	93
7.3	Comparação dos Grupos (Esquizofrênicos e Controles) em Relação às Escalas Ocupacionais e Sociais, BPRS e WCST	93
7.3.1	Comparação dos Grupos em Relação às Escalas Ocupacionais e Sociais	93
7.3.2	Comparação dos Grupos em Relação à Escala BPRS.....	94
7.3.3	Comparação dos Grupos em Relação ao WCST.....	95
7.4	Perfis Metabólicos nos Circuitos Fronto-Tálamo-Estriatais em Pacientes com Esquizofrenia: Uma Visão Anátomo-Química.....	95
7.4.1	Perfis metabólicos nas regiões pré-frontais dorsolaterais.....	96
7.4.2	Perfis metabólicos nos núcleos caudado e putâmen	98
7.4.3	Perfis metabólicos nos tálamos.....	99
7.4.4	Associação entre os escores das escalas funcionais AGF e EAFSO e as razões metabólicas nos pacientes com esquizofrenia	100
7.4.5	Associação entre o escore do EAS e as razões metabólicas	101
7.4.6	Associação entre o Escore da BPRS e as razões metabólicas	102
7.4.7	Associação entre o WCST e as razões metabólicas.....	103
8	LIMITAÇÃO DO ESTUDO.....	105
9	IMPLICAÇÕES PRÁTICAS DESTES RESULTADOS NO ENTENDIMENTO E MANEJO DAS DISFUNÇÕES OCUPACIONAIS E SOCIAIS NA ESQUIZOFRENIA	107
10	CONCLUSÃO.....	108
11	REFERÊNCIAS.....	109
	ANEXOS	122

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma das principais causas psiquiátricas de perturbação nas relações sociais, familiares, acadêmicas e laborais, e responde por 10% das disfunções ocupacionais e sociais (DOS) crônicas, resultando, freqüentemente, em embotamento afetivo, isolamento social e déficits cognitivos (MUESER; McGURK, 2004). Essa disfunção sócio-ocupacional apresenta-se como uma limitação para o desempenho de atividades normais e cotidianas, de forma independente. Assim, a busca da redução da DOS em esquizofrenia passa pela análise dos fatores neurofisiológicos associados (BUCHAIM et al., 2003; HANSEN; ATCHINSON, 2000).

O quadro clínico da esquizofrenia é composto por significativas alterações da senso-percepção (ilusões, alucinações e agitações) e da cognição (dificuldades de atenção e de memorização), assim como do comportamento (limitação nas relações interpessoais e ocupacionais), com impacto negativo na qualidade de vida. O transtorno pode envolver falta de motivação, embotamento afetivo, isolamento social, baixo senso de responsabilidade, falta de juízo crítico e impulsividade, caracterizando uma perda de função. (BRANDÃO ; GRAEFF, 1999 ; METZ et al., 1994 ; TÉLLEZ-VARGAS ; MAT, 2001). Pelo menos em parte, a origem da sintomatologia da esquizofrenia tem sido associada à diminuição de atividade do lobo frontal, caracterizando uma hipofrontalidade. (ANDREASEN, 1992; BARON, 1998, 2001; BERTOLINO et al., 2000a; BROOCKS, 1998; CALLICOTT et al., 2000; DEICKEN et al., 1997; DELAMILLIEURE et al., 2000b; PANTELIS et al., 1999; SIGMUNDSSON et al., 2003). Esses prejuízos configuram uma disfunção executiva (DE) (MESULAM, 2000), que freqüentemente incapacita os pacientes com esquizofrenia pela dificuldade dos mesmos em eleger e manter prioridades, iniciativa e persistência na execução de atividades dirigidas a metas. Na prática, a DOS é decorrente da disfunção executiva.

Embora nas últimas duas décadas tenha havido um crescente número de estudos sobre a neurobiologia da DOS em pacientes com esquizofrenia (BUCHAIM et al., 2003; GRIEVE, 2005; GUNBY, 1990; ISHIGE; HAYASHI, 2005; LEON-ANDRADE, 2001; LIBERMAN et al., 1998; NAKANO et al., 2004; OKA et al., 2004; PANTELIS et al., 1999; SHIRAKAWA, 1992), ainda não existe um consenso sobre o

tipo de alterações metabólicas e estruturais correlacionadas com este tipo de disfunção. Esse campo de investigação segue aberto a estudos com metodologia adequada de seleção de casos e controles, de parâmetros técnicos de aquisição e processamento de imagem e de métodos estatísticos adequados.

Este estudo lançará mão de escalas de avaliação de DOS na esquizofrenia, e de exames de imagem cerebral por ressonância magnética espectroscópica para estudar as relações entre alterações nas mensurações de metabólitos em distintas estruturas cerebrais e o impacto ocupacional e social da doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Visão Geral da Esquizofrenia

2.1.1 Epidemiologia

A esquizofrenia afeta em torno de 1% da população mundial. Essa prevalência é semelhante em diversos países, independente das diferentes etnias, culturas ou níveis educacionais, e atingem igualmente ambos os sexos. As mulheres apresentam o início da doença um pouco mais tardio, um curso mais benigno e um menor número de internações psiquiátricas (MAJ; SARTORIUS, 2005). Possivelmente isso se deva a uma melhor adaptação psicossocial anterior ao início da doença (MUESER; MCGURK, 2004). De um modo geral, os problemas nas relações interpessoais e ocupacionais levam a um retraimento social e à dependência de cuidadores, o que diminui as chances destes indivíduos de casar, manter seu casamento e cuidar de filhos (LAMPERT; KINSLEY, 2006). Além disso, o ambiente também pode aumentar o risco da doença, através de efeitos adversos sobre a gestação, parto e desenvolvimento infantil (ABREU; GIL, 2003).

Estudos desenvolvidos no Brasil mostram que pacientes com esquizofrenia ocupam 30% dos leitos psiquiátricos hospitalares, cerca de 100 mil dos leitos-dia, e correspondem ao segundo motivo mais freqüente para as primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais. Além disso, a esquizofrenia ocupa a quinta posição entre as causas mais freqüentes de concessão de auxílio-doença pelo Instituto Nacional de Seguridade Social - INSS (LARA; GAMA; ABREU, 2004). Esse panorama é agravado, também, pelas condições sócio-econômicas desfavoráveis, que dificultam a busca precoce do tratamento ou a aderência ao mesmo. Acrescenta-se a isso a constante necessidade de cuidados especiais destes pacientes ao longo da vida, acarretando uma gama enorme de dificuldades para seus familiares e um grande custo para a sociedade. Todos estes fatores costumam resultar em um alto grau de incapacitação, e, para muitos destes pacientes, em uma vida de solidão; um em

cada quatro tentará suicídio, e um em cada dez morrerá na tentativa (BARON, 2001).

2.1.2 Curso

Os sintomas costumam aparecer pela primeira vez no final da adolescência ou no início da vida adulta, e o curso e as conseqüências da doença variam entre os pacientes. Alguns evoluem de forma progressiva para a cronicidade, enquanto outros podem apresentar exacerbações e remissões durante o curso da doença (APA - DSM-IV, 1994; TAMMINGA; THAKER; MEDOFF, 2006). Na maioria dos pacientes, o início é insidioso e caracteriza-se por uma mudança no padrão social e afetivo, porém, ocasionalmente, o início é abrupto e com sintomas psicóticos proeminentes (LARA; GAMA; ABREU, 2004).

2.1.3 Sintomatologia

Os sintomas característicos da esquizofrenia são geralmente classificados segundo a DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais) (APA, 1995), em *positivos*, *negativos* e *desorganizados*. Os sintomas *positivos* incluem as alucinações, delírios, agitações psico-motoras e desconfianças. Os sintomas *negativos* referem-se ao embotamento afetivo, isolacionismo, descuido na higiene pessoal, apragmatismo, falta de iniciativa, falta de prazer e discurso empobrecido, além da desorganização. Os sintomas de *desorganização* incluem o comportamento e/ou pensamento bizarros e afeto inapropriado. Maior detalhadamente sobre a sintomatologia pode ser encontrada no Anexo A.

2.1.4 Critérios diagnósticos

Os principais sistemas de classificação dos transtornos mentais são a CID-10 (OMS, 1993) e a DSM-IV (APA, 1994). A CID (Classificação Internacional das Doenças) é mais abrangente, não exigindo deterioração após a doença, enquanto a DSM-IV exige esta ocorrência. Ambas as classificações requerem a exclusão de doenças clínicas que poderiam apresentar-se com sintomas psicóticos, abuso de substâncias psicoativas e transtornos graves do humor (CURRAN; KEATING, 2006; LARA; GAMA; ABREU, 2004). O critério diagnóstico usado em nosso estudo foi o DSM-IV (Anexo B).

2.1.5 Etiologia

Estudos recentes sugerem uma etiologia multifatorial para a esquizofrenia, englobando alterações de desenvolvimento cerebral, alterações genéticas e influências ambientais precoces, especialmente sofrimento perinatal. As causas fundamentais, entretanto, ainda são desconhecidas, e é possível que esta seja uma enfermidade efetivamente heterogênea (BUSATTO; KERVIN, 1998; HANSEN; ATCHINSON, 2000; KASAI et al., 2002).

2.1.6 Neurofisiologia

As alterações em circuitos e estruturas corticais e subcorticais, incluindo ventrículos laterais e terceiro ventrículo como conseqüência de menor volume dessas estruturas, demonstraram tratar-se de uma doença mental que cursa com graves alterações orgânicas (GAZZANIGA; IVRY; MANGUN, 2006; HURLEY; HAYMAN; TABER, 2006; JOHNSTONE et al., 1976; KASAI et al., 2002; LEWIS; GONZALEZ-BURGOS, 2000; VARGAS, 2004; WRIGHT et al., 2000; e ZYPURSKY et al., 1992). Entretanto, estas alterações estruturais requerem complementação

com estudos funcionais para melhor definição da biologia da doença (MUESER; McGURK, 2004). Neste aspecto, diversos estudos evidenciam hipometabolismo em córtex pré-frontal (KASAI et al., 2002), alterações na neurotransmissão (dopaminérgica, glutamatérgica, serotoninérgica e colinérgica) e no metabolismo cerebral, em especial do N-acetilaspártato (BERTOLINO et al., 1998a, 2000a; BUSTILLO et al., 2001, 2002b; CALLICOTT et al., 2000; DELAMILLIEURE et al., 2000a; MAH; ARNOLD; GRAFMAN, 2005; STEEN, HAMER; LIEBERMAN, 2005). Tomados em conjunto, estes estudos genéticos, clínicos, bioquímicos, estruturais e funcionais convergem para o entendimento da esquizofrenia como uma patologia de desenvolvimento cerebral, envolvendo regiões e circuitos pré-frontais, estriatais e talâmicos (ANDREASEN, 1992; LARA; GAMA; ABREU, 2004; MESULAM, 2000). Estas alterações interagiriam com as anormalidades da neurotransmissão, dos receptores e também com os perfis metabólicos intracelulares.

Várias técnicas de imagem funcional e metabólica têm sido aplicadas ao estudo de pacientes com esquizofrenia (BUSATTO; KERWIN, 1998). Em uma seção subsequente será discutida, especificamente, a aplicação de espectroscopia por ressonância magnética para avanços no entendimento da biologia e impacto sobre o funcionamento de portadores de esquizofrenia.

2.2. Neuroimagem

2.2.1. Imagem estrutural

A compreensão dos mecanismos biológicos da esquizofrenia avançou de forma significativa nos últimos anos, pelo menos em parte, graças aos estudos de imagem cerebral, inicialmente com tomografia cerebral, e depois substituída por ressonância magnética estrutural, por apresentar uma melhor resolução de imagens. Progressivamente, com estes dois métodos, detectaram-se no cérebro destes pacientes, as alterações morfológicas anteriormente citadas: diminuição do volume total, e conseqüente aumento do tamanho dos ventrículos cerebrais. (ABREU ; BARON, 1996; BUSATTO ; GARRIDO ; CRIPPA, 2004; ELKIS, 2000; GOLDBERG,

2002; JERNIGAN et al., 1991; MESULAM, 2000; PLISZKA, 2004; WARD et al., 1996; ZYPUKSKY et al., 1992). A ressonância magnética estrutural (RMI) permitiu a detecção destas diferenças estruturais em áreas frontais, estriatais, talâmicas e hipocâmpais. Particularmente, o lobo frontal apresentava uma tendência a ser menor que o dos controles (BERTOLINO et al., 1996; ELKIS, 2000; GILBERT; KESHAVAN, 2001; HENDREN et al., 2000; JOHNSTONE et al., 1976), reforçando a hipótese de alteração no desenvolvimento cerebral. Um estudo de revisão e meta-análise desenvolvido por Wright e cols. (2000), também confirmou grande parte desses achados. Da mesma forma, diversos estudos demonstraram que os gânglios da base (GB) e também o tálamo estão afetados nesta patologia (ANDO et al., 2002; BERTOLINO et al., 2000a; BUSATTO; KERWIN, 1998; BUSTILLO et al., 2001, 2002b; DEICKEN et al., 2000; DELAMILLIEURE et al., 2000b; ENDE et al., 2003; HECKERS et al., 2001; OHARA et al., 2000; OMORI et al., 2000; TAMMINGA; THAKER; MEDOFF, 2006). A maior parte dos estudos envolveu amostras pequenas, via de regra analisando somente uma região cerebral de interesse, e sem ajuste para diferentes fatores de interação ou de confusão, como distintos tipos de esquizofrenias, escolaridade, sexo, idade, tempo de doença, e uso de fármacos. Alguns poucos estudos abordaram isoladamente estas questões (BARRE et al., 2001; CHAKOS et al., 1994; JERNIGAN et al., 1991; LEWIS; GONZALEZ-BURGOS, 2000; MESULAM 2000; O'NEILL et al., 2004; PLISZKA, 2004; YUDOFKY; HALES, 2006).

2.2.2 Imagem funcional

Em psiquiatria, os métodos de avaliação por neuroimagem funcionais são: o PET (Tomografia de Emissão de Positron), o SPECT (Tomografia Computadorizada de Emissão de Único Fóton), a RMf (Ressonância Magnética Funcional) e a ERM (espectroscopia por ressonância magnética).

O PET e o SPECT são, essencialmente, tecnologias paralelas, e mostram achados similares nestes pacientes: redução do fluxo sangüíneo e do metabolismo regional do córtex pré-frontal, correlacionando-o com os sintomas negativos. (BARON, 2001; BRANDÃO; DOMINGUES, 2002; VELAKOULIS, 1996). Com o

emprego da RMf foi confirmado um quadro de hipofrontalidade em pacientes esquizofrênicos durante tarefas que demandavam flexibilidade mental ou geração espontânea de palavras, ou durante a execução de tarefas de memória, atenção, linguagem e outras operações mentais (BUSATTO; GARRIDO; CRIPPA, 2004; PLISZKA, 2004; POZO; MARTINOT-LUYO, 2001). Como consequência destes estudos, também se confirma a hipótese das conexões corticais pré-frontais com outras áreas cerebrais; a isso se denomina *circuito neural em paralelo*. Na esquizofrenia pode estar ocorrendo uma desregulação da alça desses *circuitos* que compreendem o córtex pré-frontal–estriato-tálamo-córtex pré-frontal, alterando, finalmente, algumas das funções cognitivas do lobo frontal (DELAMILLIEURE et al., 2000b; GIMENEZ et al., 2003; OHARA et al., 2000; MESULAM, 2000; TAMMINGA; THAKER; MEDOFF, 2006). Tais alterações correlacionam-se a um quadro sintomatológico deficitário, que costuma estar presente nestes casos, e têm levado diversos autores a registrarem achados distintos, não havendo um consenso quanto às áreas cerebrais envolvidas neste processo.

Além das técnicas acima, estudos recentes têm empregado a espectroscopia protônica por ressonância magnética ($^1\text{H-ERM}$). Esse foi o instrumento empregado neste estudo, sendo esse método explanado a seguir, para familiarizar o leitor.

2.2.3 Avaliação por espectroscopia protônica por ressonância magnética ($^1\text{H-ERM}$)

A espectroscopia protônica por ressonância magnética ($^1\text{H-ERM}$) é um método diagnóstico que permite a avaliação metabólica qualitativa e quantitativa de regiões cerebrais consideradas de interesse. Muitos núcleos atômicos têm a propriedade conhecida como ‘momento magnético’ e podem ser utilizados para a realização da espectroscopia: o núcleo do próton (^1H), do carbono (^{13}C), do fósforo (^{31}P) (NOVOTNY et al, 1998). Por diversas razões, a espectroscopia por ressonância magnética (ERM) tem se mostrado promissora em pesquisas nos circuitos fronto-estriatais. Entre outros aspectos, a ERM permite que se aprofundem as investigações sobre a influência de componentes biológicos na etiologia de doenças neuropsiquiátricas como a esquizofrenia (BERTOLINO et al., 1998a;

LAFER ; AMARAL, 2000, MALHI et al., 2002; STANLEY, 2002; THEBERGE et al., 2004; VANCE et al., 2000).

Os estudos mais recentes passaram a empregar a espectroscopia por ressonância magnética protônica de hidrogênio (^1H ERM). Trata-se de um método seguro, não invasivo, não envolvendo radiação ionizante, podendo ser usado, inclusive, em pacientes pediátricos (SILVA, 2004).

O emprego da ^1H ERM tem três vantagens fundamentais: 1) a abundância dos prótons em forma natural, que evita a necessidade da utilização de substâncias radioativas; 2) o fato de poder ser efetuada na maioria das máquinas de ressonância magnética utilizadas para a avaliação clínica de pacientes, sem a necessidade de modificações significativas no *hardware*; 3) o de ser altamente sensível devido ao grande limite giromagnético dos prótons naturais (CASTILLO et al., 2002).

As técnicas de ressonância magnética baseiam-se no princípio de que os átomos, que em estado normal giram com *spins* de forma randômica, alinham-se sob a ação de um campo magnético. Se a esses núcleos assim alinhados for aplicado um pulso de radiofreqüência, eles passam a absorvê-los e emitem uma quantidade de energia, cuja freqüência de ressonância depende das próprias características do núcleo e do campo magnético.

Quando o cérebro é submetido a um campo magnético ao qual uma freqüência de rádio é superimposta, seus tecidos emitem freqüências diferentes por terem constituição físico-química distintas. Por outro lado, os núcleos de alguns isótopos do hidrogênio, do fósforo, do carbono e de alguns outros elementos têm propriedades quânticas que os fazem comportar-se de uma maneira análoga aos ímãs comuns.

Assim, ao criar-se um campo magnético com a freqüência de H, recebe-se um sinal que representa, principalmente, a água na qual a concentração do H é de 110 M. É esse sinal que se emprega para a aquisição de imagens clínicas convencionais da ressonância (RMI). Já em estudos bioquímicos, utiliza-se outra fonte da enorme potência da ressonância: a espectroscopia (^1H ERM). O que torna isso possível é o fato de que cada composto químico detectado no cérebro humano tem uma distribuição diferente de freqüência e, pelas variações locais, obtém-se essa informação (MASON et al., 2001; PROVENCHER, 1993).

A RMI e ^1H ERM são métodos que usam os mesmos princípios físicos, mas diferem na forma com que os dados são processados e apresentados. Na ^1H -MRI, em vez de imagens, obtemos gráficos de amplitude x frequência em “partes por milhão” (ppm), que separam e identificam os metabólitos cerebrais invisíveis à RMI. Esses metabólitos aparecem no espectro porque (i) possuem prótons de hidrogênio, (ii) estão a uma concentração $\geq 0,5$ mmol/l e (iii) ressonam em diferentes frequências ao longo do “*chemical shift axis*” (eixo horizontal de frequência). (BRANDÃO; DOMINGUES, 2002).

Particularmente, neste tipo de gráfico (Figura 1), a posição dos metabólitos lê-se da direita para a esquerda, identificados no eixo horizontal em “partes por milhão” (ppm), e sua concentração é indicada pela altura do pico ou, mais precisamente, pela área da curva do mesmo. Ainda que não seja importante o processamento de imagens para as aquisições espectroscópicas (como ocorre na ressonância magnética por imagens-RMI), é necessário um *hardware* e um *software* (equipamento e programa), específicos para visualizarem-se os espectros, calcular-se a frequência de ‘*chemical shifts*’ (eixo horizontal de frequência) e para medirem-se as áreas sob os picos metabólicos (BRANDÃO; DOMINGUES, 2002; CASTILLO et al., 2002). Outra razão para a visualização prévia aos espectros de imagens estruturais se deve à necessidade de detecções de possíveis alterações anatômicas e à localização do vóxel nas regiões de interesse.

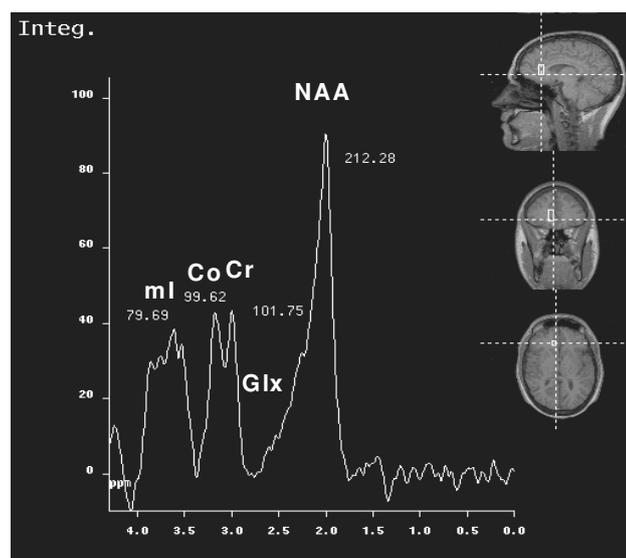


Figura 1 - Distribuição dos metabólitos na espectroscopia por ressonância magnética. *N-acetyl-aspartato (NAA)* ; *creatina(Cr)* ; *colina (Co)* (glutamato, glutamina e o GABA) *Glx*; *mio-inositol (ml)*.
Fonte: O autor (2006).

Um fator importante é o tipo de 'eco' que irá ser empregado na aquisição das espectroscopias, que depende do tempo de relaxamento (TR) e do tempo de eco (TE) utilizados, já que os metabólitos cerebrais possuem diferentes tempos de relaxamento T_2 . Quanto ao tempo de eco, este pode ser subdividido em *eco longo* (acima de 35 ms), empregado neste estudo, apropriado para adquirir concentrações dos metabólitos N-acetilaspártato (NAA), creatina (Cr) e colina (Co), ou *eco curto* (menor do que 35 ms), necessário para a aquisição das concentrações do glutamato, glutamina, e ácido gama-amino-butírico (GABA) (STANLEY, 2002). (Figura 2 – imagem ilustrativa do aparelho de ressonância magnética).



Figura 2 - Aparelho de ressonância magnética.

2.2.3.1. Avaliação dos metabólitos

A ERM possibilita medir moléculas contendo N-acetilaspártato (NAA), Creatina (Cr) e Colina (Co), glutamato (Glu), glutamina, lactato (Lact), Lipídeos (lip), mio-inositol (mi) e GABA. Neste estudo utilizaram-se os metabólitos NAA, Cr e Co, na sua relação com a creatina (Cr), este último por ser considerado o metabólito mais estável (BRANDÃO; DOMINGUES, 2002). O N-acetilaspártato (NAA) torna-se mais preciso, enquanto marcador de integridade neuronal, quando relacionado com

colina (Co) e/ou creatina (AUER et al., 2001; BERTOLINO et al., 1998b; CALLICOTT et al., 2000; ENDE et al., 2001; FUKUSAKO et al., 1999; POZO; MARTINOT-LUYO, 2001; SEKOVSKA, 2001; STAFFEN et al., 2005, THÉBERGE et al., 2004). Este argumento não é compartilhado por autores como Deicken et al., (1997), O'Neill et al., (2004) e Sassi et al., (2005), que defendem o emprego das quantificações absolutas deste metabólito, alegando que a creatina nem sempre é um metabólito estável. De qualquer forma, limitações de software fizeram com que se decidisse pelo emprego das razões entre os metabólitos.

2.2.3.1.1 N-Acetilaspártato (NAA)

O N-Acetilaspártato é um aminoácido intraneuronal que se constitui no maior pico do espectro metabólico, situando-se a 2,0 ppm. O NAA apresenta uma concentração similar nas substâncias branca e cinzenta. Devido à sua abundância, o NAA pode ser medido com grande precisão (STANLEY, 2002), sendo um marcador de densidade e viabilidade neuronal e axonal (CASTILLO et al., 2002; THÉBERGE et al., 2004), ausente na maioria das linhas de células gliais (OHARA et al., 2000; POZO; MARTINOT-LUYO, 2001; YUDOFKY; HALES, 2006; STEEN, HAMER; LIEBERMAN, 2005). Este dado torna-se relevante, uma vez que o foco deste estudo é centrado na atividade metabólica exclusivamente neuronal.

O crescente interesse no emprego de mensurações do NAA por ¹H-ERM deve-se ao fato de que sua concentração está diminuída em diferentes tipos de comprometimento cerebral, incluindo acidentes vasculo-cerebrais e tumores, assim como em doenças psiquiátricas como a esquizofrenia (YUDOFKY; HALES, 2006; CURVOISIE et al., 2004; BRANDÃO; DOMINGUES, 2002; MALHI et al., 2002; MOFFET et al, 2006).

O NAA age através do NMDA (receptor glutamatérgico N-metil-D-ácido aspártico), elevando o cálcio intracelular, e suas concentrações reduzidas podem associar-se a interferências com o metabolismo energético mitocondrial e a processos patológicos, afetando a integridade ou funcionalidade neuronal

(BERTOLINO et al., 2000b). Assim, o NAA parece estar diretamente envolvido no metabolismo energético neuronal, através da via do ciclo do ácido cítrico (MOFFET et al., 2006), fato este que pode esclarecer alguns dos sintomas deficitários da esquizofrenia. Alinhados com a hipótese que correlaciona os baixos níveis de NAA com disfunção mitocondrial, potencialmente reversível, estão recentes estudos demonstrando que os níveis de NAA no estriato de ratos saudáveis aumentam após prolongada administração de haloperidol, um clássico bloqueador de receptores de dopamina (HARTE et al., 2005). Essa disfunção parece estar associada à conhecida elevação sináptica da dopamina, e hipoglutamatérgica, que caracterizam um dos paradigmas neuroquímicos desta doença. Tomados em conjunto, os altos níveis extracelulares de dopamina induzindo a redução do glutamato reduziram as concentrações intracelulares de NAA, causando interferências no metabolismo energético mitocondrial e, conseqüentemente, disfunção neuronal (WROBLEWSKA, 2006). Desta forma, as concentrações de NAA vêm freqüentemente sendo correlacionadas e servindo como preditor de variações individuais no desempenho de funções cognitivas superiores (YEO; BROOK; YUNG, 2006). Particularmente em situações clínicas, como na evolução do quadro sintomatológico da esquizofrenia, segundo Harris e cols., (2006) pode estar ocorrendo uma alteração na síntese do NAA, como parte de um processo metabólico adaptativo do tipo “protetor” contra processos neurodegenerativos. Isto explica, pelo menos em parte, a razão de, em algumas doenças, haver elevação deste metabólico e em outras, diminuição.

2.2.3.1.2 Creatina (Cr)

A Creatina, cujo pico situa-se em 3.03 ppm do espectro, constitui-se em um bom parâmetro para a relação com outros metabólitos, por sua já citada, ainda que controversa, estabilidade. Desempenha, ao lado do NAA, um papel importante na manutenção dos sistemas neuronais dependentes de energia, além de ser utilizada como reserva dos fosfatos de alta energia (CASTILLO et al., 2002). A concentração é um pouco maior na substância cinzenta do que na branca. O sinal da Cr representa a creatina e a fosfocreatina, metabólitos envolvidos no metabolismo da energia celular (OHARA et al., 2000; POZO; MARTINOT-LUYO, 2001).

2.2.3.1.3 Colina (Co)

A colina, cujo pico se localiza em 3,2 ppm do espectro, concentra-se majoritariamente na substância branca, sendo um constituinte do metabolismo fosfolipídico da membrana celular, precursor da acetilcolina e da fosfatidicolina. Níveis de colina associam-se ao turnover da membrana, refletem a densidade ou proliferação celular e estão associados à formação das sinapses (ENDE et al., 2001). A síntese da acetilcolina ocorre somente nos neurônios colinérgicos, ainda que todas as demais células utilizem a colina para sintetizarem a fosfatidicolina, um importante componente da membrana celular (POZO; MARTINOT-LUYO, 2001). A colina também está relacionada com segundos mensageiros e neurotransmissores, participando do metabolismo energético neuronal (BRANDÃO; DOMINGUES, 2002; MALHI et al., 2002). Sua concentração, mensurada pela espectroscopia, torna-se alterada quando há degradação da membrana celular (ANDO et al., 2002), ou desmielinização das zonas terminais do neurônio ou em glioses.

2.2.4 Estudos à ¹H-ERM na esquizofrenia

Os estudos empregando a ¹H-ERM têm identificado alterações neuroquímicas em diversas regiões cerebrais, principalmente aquelas que compõem os circuitos fronto-talâmico-estriatais (BUSSATTO et al, 2004; MALHI et al., 2002; O'NEILL et al., 2004). No entanto, o preciso papel dessas disfunções na esquizofrenia permanece um enigma, com vários neurotransmissores e metabólicos implicados, sem, entretanto, uma explicação satisfatória para a patofisiologia desta psicose (MALHI et al., 2002; STANLEY, 2002). Com isso, é o transtorno mais estudado em psiquiatria por meio da ERM.

A seguir, uma revisão das alterações neuroquímicas nos lobos frontais, tálamos e nos gânglios da base de pacientes com esquizofrenia.

2.2.4.1 ¹H-ERM e o córtex pré-frontal dorsolateral (CFDL) em pacientes com esquizofrenia

Nos diversos estudos espectroscópicos do CFDL desses pacientes, duas razões metabólicas diminuídas têm sido relacionadas, uma delas é o NAA/Cr, a outra o NAA/Co.

O decréscimo do pico da razão do NAA/Cr, em diversos estudos é indexado a um possível transtorno neuronal presente nesta patologia (AUER et al., 2001; BERTOLINO et al., 1996, 1998a, 1998b, 2000b; DEICKEN et al., 1997; DELAMILLIEURE et al., 2000b, 2004; PAE et al., 2004; SANCHES et al., 2004). Estudos mais recentes de Bertolino e cols., (2000a, 2003) evidenciam os picos da razão NAA/Cr diminuídos bilateralmente no CFDL, presentes já no início da doença, que segundo estes autores podem estar relacionados com alterações na ativação da rede cortical da memória de trabalho.

Da mesma forma que a razão NAA/Cr, a diminuição da razão do pico do NAA/Co nesta região cerebral também tem apontado para alteração neuronal, ao relacionar a elevação da colina (resultando na diminuição da razão NAA/Co), à quebra de mielina e gliose reativa. Essas alterações da colina acabam apoiando a hipótese de transtorno da membrana na esquizofrenia, nos remetendo a um transtorno no desenvolvimento neuronal (AUER et al., 2001; BERTOLINO et al., 1996, 1998b, 2000b; DEICKEN et al., 1997; O'NEILL et al., 2004). As alterações do NAA e da colina, presentes já no primeiro surto da doença, podem ser o reflexo de uma falha na migração neuronal em decorrência dos níveis anormais de dopamina, que são os responsáveis por tais movimentos migratórios, causando um transtorno precoce no desenvolvimento embrionário que, possivelmente, predisponha para a doença (BERTOLINO et al., 1996, 1998a; DELAMILLIEURE et al., 2000b; MESULAM, 2000; STEEL et al., 2001).

Outra causa para a elevação da atividade colinérgica, e conseqüente diminuição do pico NAA/Co, pode ser decorrente do aumento da atividade

glutamatérgica, responsável pela elevação dos níveis da dopamina nestes pacientes (REYNOLDS et al., 2005; THÉBERGE et al., 2004). Por sinal, esse mesmo mecanismo glutamatérgico elevado, através do aumento excessivo da dopamina extracelular, tanto eleva intracelularmente a colina quanto diminui o NAA. Isto justifica a ação dos neurolépticos no tratamento da sintomatologia desta psicose. Ao diminuírem a atividade dopaminérgica, bloqueando os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos na fenda, acabam provocando, através de uma cascata neuroquímica, a diminuição da atividade colinérgica, melhorando a sintomatologia do paciente.

Essas alterações das razões do NAA/Cr e do NAA/Co apóiam, portanto, a hipótese atual do modelo desenvolvimental da esquizofrenia, sugerindo que neurônios do córtex frontal falhariam no seu desenvolvimento ou seriam eliminados, através de um mecanismo de apoptose celular (DEICKEN et al., 1997), podendo esclarecer, pelo menos em parte, a diminuição do volume cortical e subcortical observada nestes pacientes já no início da doença. Uma explicação alternativa à perda neuronal nos é dada por Lim e cols., (1998), ao encontrarem um volume normal da substância branca cortical nestes pacientes, mas com a intensidade do sinal do NAA diminuída, apontando para uma alteração da conectividade axonal. Essa anormalidade de “conectividade” e a redução sutil de NAA (10-15%) em relação aos controles, nesta região cerebral, pode estar refletindo alterações da função de estruturas neuronais intactas (DEICKEN et al., 1997; LEWIS; GONZALEZ-BURGOS, 2000; O’NEILL et al., 2004; STEEL et al., 2001).

Outros estudos recentes mostram a diminuição do NAA relacionada a uma disfunção reversível da atividade energética da mitocôndria neuronal, via ciclo do ácido cítrico (MADHAVARAO; NAMBOODIRI, 2006). Ainda que a razão da diminuição do NAA não esteja devidamente esclarecida, uma hipótese defendida por Harte e cols., (2005), relaciona a baixa do NAA com a elevação da dopamina, de acordo com o paradigma dopaminérgico deste transtorno. Em experimento animal, esses autores demonstraram que os níveis cerebrais de NAA se elevaram em ratos sadios depois de prolongada administração de haloperidol (um clássico bloqueador de receptores dopaminérgicos).

Tomados em conjunto, tais achados nos remetem à conclusão de que a excessiva disponibilidade de dopamina, que ocorre nestes pacientes com esquizofrenia, diminui o NAA, o qual, por sua vez, ao interferir na atividade mitocondrial do neurônio, diminui a produção energética, causando, pelo menos em parte, uma sutil disfunção neuronal, sem que haja, forçosamente, uma lesão ou destruição celular. (Os principais estudos podem ser observados na Tabela 1).

Nos últimos anos diversos estudos têm tentado estabelecer qual padrão de alterações metabólicas estão associados com a sintomatologia de determinados subtipos de esquizofrenia, particularmente aqueles onde predomina os sintomas *negativos*. Estes estudos correlacionam o grau de desajuste ocupacional e social com alterações metabólicas em CFDL dos pacientes (BERTOLINO et al., 1996, 1998a, 2001; BROOCKS, 1998; CALLICOTT et al., 2000; DEICKEN et al., 1997; MESULAM, 2000; MOLINA et al., 2005; PANTELIS et al., 1999; SEKOVSKA, 2001; SIGMUNDSSON et al., 2003; VOLZ, 1998). Recentemente, dois estudos de meta-análise (MOLINA et al., 2005, STEEN, HAMER; LIEBERMAN, 2005), confirmaram estes achados.

Um aprofundamento para a compreensão do papel do CFDL na formação dos sintomas negativos foi dado pelo estudo do grupo coordenado por Sigmundsson (2003), onde foi constatada uma correlação significativa entre a diminuição do NAA nesta região cerebral e a disfunção ocupacional e social destes pacientes quando avaliados pela escala GAS (*Global Assessment Scale*) e por RME. O estudo de Callicott e cols., (2000) mostrou, também, uma correlação negativa entre gravidade de sintomas *negativos*, medidos pelas escalas SANS e PANNS, e diminuição da razão NAA/Cr no CFDL, bilateralmente. Os mesmos autores sugerem que o NAA intraneural diminuído interfere na fisiopatologia, predizendo sintomas negativos mais graves. Estudos em pacientes que sofreram AVC (acidentes vâsculo-cerebral) em CFDL evidenciam também a redução do N-acetilaspártato de forma semelhante à encontrada em pacientes com esquizofrenia, com predominância de sintomas negativos, reforçando a hipótese da participação desta área cerebral neste tipo de sintomatologia (GLODZIK-SOBANSKA et al., 2005). O estudo de Steel e cols., (2001), apesar de ter encontrado a mesma associação negativa entre sintomas negativos e NAA/Cr no córtex pré-frontal, não efetivou ajustes das variáveis: idade, início ou tempo de evolução da doença. O conjunto destes estudos sugere prejuízo

neuronal no subtipo negativo, que já estaria presente no início da doença. De alguma maneira, estes achados de Steel e seu grupo (2001) se alinham com os de Bertolino e colaboradores (1996), com significativas reduções bilaterais no NAA/Cr e também do NAA/Co no córtex pré-frontal dorsolateral, sem correlações significantes em relação à idade, educação, escores de sintomas da BPRS, número de hospitalizações, tipo de início da doença, dose e tempo de exposição a neurolépticos.

Tabela 1 - Estudos à ¹HMRI na esquizofrenia – Lobo Frontal

Autor/ano	Metabólitos	Achados	Pac	Cont	Med/Idade
Bertolino et al, 1996	NAA/Cr↓ NAA/Co ↓	CFDL (B)	10	10	37.4 ± 8.6 anos
Deicken et al, 1997	NAA ↓	LF (E)	24	15	35.7 ± 12.2
Bertolino et al, 1998a	NAA/Co↓ NAA/Cr↓	CFDL	12	12	39.6 ± 11.8
Bertolino et al, 1998b	NAA/Cr↓ NAA/Co↓	CFDL (B)	10	10	34.8 ± 5.8
Bertolino et al, 1998c	NAA/Cr↓	CFDL (B)	14	14	16,4 ± 1.7
Broocks, 1998	NAA/Cr↓	LF (E)	16	12	132 meses
Lim et al, 1998	NAA/Co ↓	LF	10	9	43.6 ± 5.9
Volz, 1998	NAA↓	LF	26	23	41 anos
Bertolino et al, 2000a	NAA/Cr↓	CFDL	13	13	35.0 ± 8.6
Bertolino et al, 2000b	NAA/Cr↓ NAA/Co↓	CFDL	9	7	40.1 ± 8.7
Calliott et al, 2000	NAA/Cr↓	CFD (B)	36	73	34 ± 8,0
Delamillieure et al, 2000b	NAA/Cr↓	CPF (B)	22	21	-
Bertolino et al, 2001	NAA ↑	CPFDL	23	23	36.9 ± 8.1
Bustillo et al, 2001	NAA↓	LF (E)	38	21	40.6 ± 7.5
Steel et al, 2001	NAA↓	CPF (B)	10	10	34 ± 14
Bustillo et al., 2002a	NAA <i>ns</i>	LF (E)	10	10	27.2 ± 8.1
Bertolino et al, 2003	NAA/Cr↓	CFDL (B)	24	24	23.7 ± 6.1
Sigmundsson et al, 2003	NAA <i>ns</i>	CPFDL (B)	25	26	34.9 ± 8.0
Pae et al, 2004	NAA/Cr↓	LF (B)	24	20	31 ± 6.1
Delamillieure et al, 2004	NAA/Cr↓	CPF (D)	22	21	31.4 ± 9.32
O'Neill et al, 2004			11	20	12.3 ± 3.8
Molina et al, 2005	NAA/Cr↓	CFDL (E)	35	20	33.7 ± 6.9

NAA (N acetil aspartato); Cr (creatina); Co (colina); LF (lobo frontal); CFDL (córtex pré-frontal dorsolateral); CPF (córtex pré-frontal) ↓ (diminuído); ↑ (aumentado); *ns* (não houve diferença); D (direito); E (esquerdo); B (bilateral)

Fonte: O autor (2006).

2.2.4.2 ¹H-ERM e o tálamo em pacientes com esquizofrenia

São crescentes as evidências de que o tálamo possa ser uma das áreas cerebrais que apresente anormalidades estruturais e funcionais, participando na expressão clínica da esquizofrenia, uma vez que desempenha um importante papel enquanto relé sensorial, interferindo nas funções executivas do CFDL através das

conexões córtico-talâmicas (DEICKEIN et al., 2000; ENDE et al., 2003), principalmente através de seus núcleos de associações, que conectam-se às áreas do córtex pré-frontal. Esses diversos núcleos que compõem o tálamo ainda não foram devidamente estudados quanto ao seu papel na sintomatologia deficitária da esquizofrenia. Um dos motivos refere-se à complexa distribuição espacial, tridimensional, dos diversos núcleos talâmicos que o compõem, associado à divisão anatômica e funcional ainda imprecisa. Os escassos dados que a literatura fornece relacionam o núcleo dorsomedial, o lateral dorsal e o lateral posterior com funções cognitivas do CFDL (CARPENTER, 1995). A função cognitiva de estado de alerta, isto é, a capacidade de concentrar e manter a atenção em um foco, deriva, provavelmente, das conexões dos núcleos intralaminares com o sistema de ativação reticular ascendente (SARA). Este sistema (SARA) é de particular importância para a atenção mantida, que está na origem das alterações das funções executivas nesta doença. Por sua vez, o SARA se conecta intimamente com o núcleo reticular talâmico, com as mesmas seletivas funções atencionais, e tem origem nos núcleos basais de Meynert, no núcleo pedúnculo-pontino e no núcleo tegmentar dorsal lateral, as três maiores coleções de neurônios colinérgicos do sistema nervoso central (CARPENTER, 1995). O glutamato e o aspartato parecem ser os principais neurotransmissores no sistema de transmissão corticotalâmico. A exceção é o pulvinar, que integra somente as conexões relacionadas à sensibilidade somática. Um empecilho para que se estude isoladamente as funções talâmicas sobre a cognição alta se deve a estas superposições anatômicas e funcionais desta pequena e complexa região cerebral. Ao colocarmos um véu nos estudos do mesmo à ERM, poderemos estar mensurando atividades metabólicas de duas ou mais regiões intratalâmicas com distintas funções. Uma justificativa que pode permitir que se afirme, com certa segurança, que estamos mensurando metabolismo relacionado à atividade cognitiva advém da existência de uma fina camada neuronal que recobre quase toda a estrutura talâmica, e que possui atividade similar à SARA, isto é, atividade relacionada aos processos seletivos atencionais. De qualquer maneira, impõe-se que prossigam os estudos do tálamo, devido à relevância do mesmo enquanto filtro sensorial, já evidenciado alterado em pacientes com esquizofrenia. Segundo Carpenter (1995), o tálamo é a chave para a compreensão da integração dos sistemas neurais. A seguir, uma revisão dos estudos à RME

sobre alterações metabólicas talâmicas envolvidas na sintomatologia do processo esquizofrênico.

Um dos pioneiros sobre a investigação metabólica desta região cerebral foi Delamillieure e cols., (2000a), que não detectaram alterações no metabolismo, nas mensurações do NAA/Cr ou NAA absoluto no tálamo destes pacientes, quando comparados a controles. Uma das possíveis explicações para estes achados negativos iniciais pode residir na metodologia utilizada por estes autores, na não segmentação da região talâmica. No entanto, o grupo coordenado por Omori (2000) encontrou significativa redução de NAA/Cr e Co/Cr no tálamo esquerdo dos pacientes esquizofrênicos, quando comparados com os controles, não correlacionada com: idade, educação, uso e dose de medicação, duração da doença e com os escores da BPRS e a PANSS. Resultados semelhantes foram encontrados por Deickein e cols., (2000), Théberge e cols., (2004), e O'Neill e cols., (2004). Este último estudo encontrou índices baixos de NAA absoluto e da relação da razão NAA/Co, no tálamo esquerdo. Ende e cols. (2001) auxiliam no esclarecimento do papel da colina (se esta se eleva e com isto diminui a razão NAA/Co, ou se ambos metabólicos estão diminuídos). Esses autores, ao mensurarem o NAA e a Co absolutos, detectaram que ambos estavam diminuídos nos dois tálamos, sugerindo que o decréscimo na colina destes pacientes relacionava-se com menor atividade sintética da mielina, apoiando a ocorrência de um transtorno generalizado da membrana ou menor atividade glial. (Tabela 2).

Outros estudos recentes passaram a diferenciar áreas talâmicas mais específicas para funções cognitivas altas, e evidenciaram redução de NAA absoluto nos núcleos médio-dorsal e anterior bilateral (DEICKEN et al., 2000; ENDE et al., 2001; JAKARY et al., 2005). No entanto, não especificaram qual o tipo de tecido mensurado, se substância branca ou cinzenta que, segundo Bustillo e cols. (2002a), e Lim e cols. (1998) apresentam concentrações diferentes de NAA.

Somente um estudo aplicou o vóxil em volumes parciais do tálamo para avaliar o metabólito NAA, que estava baixo nessas regiões (AUER et al., 2001). Adicionalmente, Jakary e cols. (2005) também relatou as dificuldades em analisar-se em separado as diferentes parte dos núcleos talâmicos para estudos à ERM. (Os principias estudos podem ser observados na Tabela 2).

Tabela 2 - Estudos ¹HMRI na esquizofrenia – Tálamo

Autor/ano	Metabólitos	Achados	Pac	Cont	Med/Idade
Deicken et al, 2000	NAA↓	T(B)	17	10	35.7 ± 9.3
Delamillieure et al, 2000a	<i>ns</i>	T(B)	27	24	30 ± 7
Omori et al, 2000	NAA/Cr ↓ Co/Cr ↓	T(E)	20	16	26.3 ± 4.2
Auer et al, 2001	NAA↓ Co↑	T(E)	32	17	33.9
Ende et al, 2001	NAA ↓ Co ↓	T(B)	15	15	33.0 ± 7.0
Deicken et al, 2003	NAA ↓	T(B)	17	10	35.7 ± 9.3
Ende et al, 2003	NAA ↓ Co ↓	T(B)	13	15	33.0 ± 7.0
Théberge et al, 2004	NAA ↓ Co ↓	T(E)	19	-	25 ± 8
O'Neill et al, 2004	NAA↓	T	11	20	12.3 ± 3.8
Jakary et al, 2005	NAA↓	T(B)	22	22	34.5 ± 9.4

NAA (N acetilaspártato); Cr (creatina); Co (colina); T (tálamo); D (direito); E (esquerdo); B (bilateral) ↓ (diminuído); ↑ (aumentado); *ns* (não houve diferença)
Fonte: O autor (2006).

2.2.4.3 ¹H-ERM e os gânglios da base em pacientes com esquizofrenia

Funcionalmente, os gânglios da base (GB) estão implicados na modulação das atividades ou comportamentos motores e cognitivos. Suas conexões com o CFDL ocorrem através de circuitos dopaminérgicos e glutamatérgicos (BERTOLINO et al., 2000b).

Os estudos do metabolismo dos GB em pacientes com esquizofrenia mostram resultados conflitantes, com razões metabólicas diferentes (NAA/Co, NAA/Cr, NAA/Co+Cr) e regiões estriatais distintas (alguns estudaram o caudado, outros o putâmen e alguns não diferenciaram a localização do vóxil, se em caudado ou putâmen).

A maioria dos estudos encontrou alteração metabólica da colina tanto na sua mensuração absoluta elevada (BUSTILLO et al., 2001 e 2002b), quanto na sua razão NAA/Co, que estava diminuída nos estudos de Fujimoto e cols. (1996), e elevada no de Gimenez e cols., (2003). Uma possível explicação dada por Gimenez e cols. (2003) para estes achados discrepantes dos de Fujimoto e seu grupo, foi a localização do vóxil, o qual, por ser grande, incluiu o tálamo, que apresenta um metabolismo colinérgico diferente em relação ao do putâmen, que estava em estudo.

Outra causa apontada para esta discordância de achados refere-se à característica da amostra, que era pequena, composta de pacientes no primeiro episódio de doença e virgens de tratamento com antipsicótico.

Por outro lado, reforçando os achados de Fujimoto e cols. (1996), que registraram baixa da razão NAA/Co, estão os de Bustillo e cols. (2001 e 2002b), que encontraram a mensuração das medidas absolutas de Co elevadas no núcleo caudado. Ora, se o NAA/Co estava baixo provavelmente era às custas da elevação da Co no primeiro estudo. Corroborando com a elevação da Co encontramos os resultados de Ando e cols. (2002), e os do próprio Fujimoto, além dos estudos de O'Neill e colegas (2004). Os principais achados desses autores foram nos gânglios da base: uma redução bilateral do NAA/Co, e redução à esquerda de Co/Cr e NAA/(Cr+Co) nos esquizofrênicos, comparados com controles, onde a razão Co/Cr também estava elevada no putâmen dos pacientes.

Outros autores não encontraram nenhuma significância nas mensurações metabólicas dos GB (ENDE et al., 2003; OHARA et al., 2000).

Segundo vários autores (FUJIMOTO et al., 1996; OHARA et al., 2000) o sinal da colina reflete a armazenagem deste metabólico no cérebro, com contribuições importantes do glicérfosfocolina e do fosfocolina. A mudança da colina nos GB pode ser específica para o desenvolvimento da discinesia tardia (ANDO et al., 2002). Altas concentrações de colina também podem refletir anormalidades na formação da membrana fosfolipídica e diminuição do metabolismo da glucose ou neurotransmissão da acetilcolina maior do que o normal (BUSTILLO et al., 2002b). (Os principais estudos podem ser observados na Tabela 3).

Tabela 3 - Estudos à ¹H-MRI na esquizofrenia – Gânglios da Base

Autor/ano	Metabólitos	Achados	Pac	Cont	Med/Idade
Fujimoto et al, 1996	NAA/Co ↓ Co/Cr ↑ NAA/(Cr+Co) ↓	GB (B) GB (E) GB(E)	14	12	39 ± 5.6
Ohara et al, 2000	Co/Cr <i>ns</i> NAA/Cr <i>ns</i> NAA/Co <i>ns</i>	NL	10	10	27.1 ± 2.73
Bustillo et al, 2001	NAA ↓	NC	38	21	40.6 ± 7.5
Ando et al, 2002	Co/Cr ↑	NL(E)	14	7	29.7 ± 13.4
Bustillo et al, 2002b	Co ↑	NC	11	11	26.0 ± 9.2
Giménez et al, 2003	NAA/Co ↑	GB	11	11	22.18 ± 4.09
O'Neill et al, 2004	NAA/Co ↓	NC	11	20	12.3 ± 3.8

Naa (N acetil aspartato); Cr (creatina); Co (colina); GB (gânglios da base); NL(núcleo lentiforme); NC (núcleo caudado); ↓ (diminuído); ↑ (aumentado); *ns* (não houve diferença); D (direito); E (esquerdo); B (bilateral)
Fonte: O autor (2006).

2.2.4.4 ¹H-ERM e a ação de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia

Diversos estudos, nos últimos anos, têm se dedicado a verificar estas possíveis interferências de medicação no metabolismo neuronal das vias estriato-tálamo-frontais (BERTOLINO et al., 2001; BUCHSBAUM et al., 1999; BUSTILLO et al., 2001, 2002a; DEICKEN et al., 2000; HENDREN et al., 2000; OHARA et al., 2000; O'NEILL et al., 2004; PAE et al., 2004; VANCE et al., 2000).

A maior parte dos estudos não detecta mudanças nas mensurações metabólicas à ¹H-ERM, induzidas por antipsicóticos: Andreasen (1992); Auer e cols. (2001); Bertolino e cols. (1998a, 1998b), Buchsbaum e cols. (1999); Deicken e cols. (1997, 2000); Giménez e cols. (2003); Glodzik-Sobanska e cols. (2005); Hendren e cols. (2000); Malhi e cols. (2002); Omori e cols. (2000); O'Neill e cols. (2004); Pae e cols. (2004); Théberget e cols. (2004); e Vance e cols. (2000). Entretanto, alguns autores encontraram mudanças em ¹H-ERM, associados ao uso de neurolépticos: Ando e cols. (2002); Bustillo e cols. (2002b); e Fujimoto e cols., (1996). Particularmente, Bertolino e cols. (2001) e Ende e cols. (2003) sugerem que, dependendo do tipo do antipsicóticos, tanto pode aumentar, quanto diminuir os níveis de NAA no lobo frontal e suas conexões envolvidas.

Fujimoto e cols. (1996) encontraram o NAA/Co reduzido em GB de pacientes medicados, mas não naqueles não medicados. Entretanto, este estudo pode conter

um viés metodológico, uma vez que os autores desconheciam os níveis destes metabólitos antes do início do tratamento farmacológico, impossibilitando tais extrapolações. Além disso, não consideraram que diversos estudos também encontraram níveis do NAA baixo em pacientes não medicados, já no primeiro surto da psicose, como em Bertolino et al. (1996) e Steel et al. (2001), entre outros anteriormente citados. Ende e cols. (2003), também detectaram importante redução do NAA em GB, mas somente nos pacientes tratados com antipsicóticos típicos, quando comparados com os controles. Adicionalmente, tem sido evidenciada associação desigual com antipsicóticos, dependendo da região onde se localizou o vóxil. No córtex pré-frontal dorsolateral se observa aumento de NAA/Cr após tratamento com antipsicóticos, sendo o aumento mais pronunciado após uso de neurolépticos atípicos (BERTOLINO et al., 2001; BUSTILLO et al., 2001). Alguns autores também têm correlacionado a discinesia tardia (DT) com alterações metabólicas em GB, particularmente a elevação da razão Co/Cr no núcleo lenticular. Entretanto, são necessários mais estudos, uma vez que as alterações da razão Co/Cr costumam estar presente já no início da enfermidade, em pacientes ainda não medicados (ANDO et al., 2002).

A seguir abordam-se os transtornos da cognição e do comportamento em pacientes com esquizofrenia.

2.3 Neuropsicologia da Esquizofrenia

2.3.1 Alterações cognitivas na esquizofrenia

Os transtornos cognitivos na esquizofrenia têm desafiado as estratégias terapêuticas convencionais (ANDREASEN et al., 1992; BERTOLINO et al., 1998a, 2000a, 2000b; DELAMILLIEURE et al., 2000b; NUECHTERLEIN et al., 2004; SEKOVSKA, 2001; WOODRUFF et al., 1997), e somente um aprofundamento de seu entendimento possibilitará estabelecer melhores preditores de resposta terapêutica (BELL et al., 2001; LIBERMAN et al., 1998; SPAULDING et al., 1999;

VOLLEMA; GEURTSSEN; VAN VOORST, 1995; WILDER-WILLIS et al., 2002). Apenas a melhora dos sintomas *positivos* não leva a uma recuperação social e funcional significativa, em função do impacto de déficits de aprendizado, memória, vigilância, funções executivas, atenção e processamento de informação (WILDER-WILLIS et al., 2002). Em função disto, a maioria dos pacientes com esquizofrenia demonstram desempenho insatisfatório em testes neuropsicológicos (BERTOLINO et al., 2003; GIMENEZ et al., 2003; MAJ; SARTORIUS, 2005; SIGMUNDSSON et al., 2003), situação que é acentuada por elementos como o início precoce da doença, histórico de várias hospitalizações e o uso prolongado de neurolépticos (BERTOLINO et al., 1998c; BUSTILLO et al., 2002a; O'NEILL et al., 2004; THÉBERGE et al., 2004).

A seguir, a revisão de algumas bases neurobiológicas da sintomatologia da esquizofrenia, a partir de subdivisões anatômicas e suas funções cognitivas e comportamentais específicas. Naturalmente, deve-se frisar que o funcionamento psíquico é mais complexo e depende de múltiplas interações nestas redes neurais.

2.3.2 Disfunções pré-frontais

Os lobos frontais, em especial suas regiões mais anteriores ou pré-frontais, estabelecem conexões recíprocas para as áreas corticais associativas, o tálamo, os gânglios da base, o cerebelo, a amígdala, o hipocampo e o tronco encefálico (ENDE et al., 2003; LENT, 2001). Este arcabouço anátomo-funcional possibilita às regiões pré-frontais um controle sobre o fluxo de informações sensoriais, afetivas e de memória, e faz com que estas áreas sejam responsáveis pelo planejamento, controle e monitoramento da resposta comportamental aos estímulos, ou o que se denomina de funções executivas. Esta capacidade executiva possibilita o controle das habilidades humanas mais complexas, como o planejamento de ações seqüenciais, a padronização de comportamentos sociais e motores, parte do comportamento automático emocional e da *memória de trabalho* (GOLDBERG, 2002; LENT, 2001). Conseqüentemente, diversos autores afirmam que o córtex pré-frontal está intimamente relacionado com a produção tanto dos sintomas positivos,

quanto dos negativos da esquizofrenia, estes últimos responsáveis pelos graves transtornos cognitivos e sócio-ocupacionais (CALLICOTT et al., 2000; GILBERT et al., 2000).

Esta associação de transtornos do córtex pré-frontal com a esquizofrenia apresenta-se clinicamente como desmotivação, anedonia, perda do senso de responsabilidade e de juízo crítico. Além disto, o córtex pré-frontal também exerce um importante papel na regulação das emoções, que também estão claramente perturbadas na esquizofrenia. Desta maneira, o córtex pré-frontal, em especial seu compartimento dorsolateral (CFDL), origina grande parte da sintomatologia da esquizofrenia, principalmente os sintomas *negativos* (BERTOLINO et al., 2000b; MESULAM, 2000).

Na mesma linha de raciocínio clínico e neuropsicológico acima, estudos de imagem cerebral por PET, SPECT e RM espectroscópica (RME) e funcional (RMf), têm revelado déficits no funcionamento e metabolismo de estruturas pré-frontais em pacientes com esquizofrenia, principalmente durante a execução de tarefas que demandam ativação dessa região, como por exemplo, a atenção seletiva (BRANDÃO; GRAEFF, 1999). A esse quadro de alterações cognitivas e neuropsicológicas associadas a alterações de imagem nas regiões pré-frontais denomina-se hipofrontalidade, constituindo-se na base da *disfunção executiva* em pacientes com esquizofrenia (MESULAM, 2000; PLISZKA, 2004), que será detalhada a seguir.

2.3.2.1 Síndrome de disfunção executiva

As funções executivas englobam diversos processos associados à geração de respostas que organizam o comportamento, visando a atingir objetivos definidos no futuro. De uma forma prática, as funções executivas traçam uma 'rota de comportamentos', objetivando levar o indivíduo a um ponto almejado no futuro. Ao longo dessa 'rota', uma série de decisões deverá ser tomada e uma série de impulsos terá de ser inibida para que o indivíduo permaneça na 'rota' planejada e chegue ao destino final com sucesso.

Portanto, as funções executivas envolvem a intenção, a seleção, a inibição, a facilitação e o monitoramento de comportamentos, permitindo processos cognitivos mais complexos, como o planejamento, a resolução de problemas e a tomada de decisões. Como mencionado acima, o controle executivo é dependente dos circuitos pré-frontais e suas conexões subcorticais. Esses circuitos permitem a manutenção da atenção seletiva ao reduzirem a probabilidade de respostas a estímulos não-alvo (inibição), e ao aumentarem a probabilidade de respostas a alvos prioritários a cada instante.

Além disso, o controle executivo depende da capacidade de mudar, com eficiência, de uma alternativa de respostas para outra, de acordo com a alteração das demandas ambientais, através de um constante papel de monitoramento do ambiente e da performance do indivíduo (YUDOFSKY; HALES, 2006). Como a manutenção de uma 'rota' depende da idéia clara do ponto aonde se quer chegar, é importante entender que os substratos anatômicos pré-frontais que comandam as funções executivas, não por acaso, são os mesmos em que concebemos as representações de futuro. É somente através da representação de cenários futuros hipotéticos (conseqüências das decisões) que podemos eleger qual cenário será o mais adaptativo, selecioná-lo (decidir por ele) e traçar uma 'rota' para atingi-lo no futuro.

A concepção da esquizofrenia como uma forma de *síndrome de disfunção executiva* (SDE), antes conhecida como síndrome de disfunção dos lobos frontais, leva em conta o fato de que os sintomas cardinais expressam dificuldades de atentar para objetivos e conseqüências no futuro. A dificuldade com a representação de cenários futuros, segundo essa hipótese, seria responsável pelas dificuldades de se motivar para alcançar metas futuras, ativar-se para tarefas, sustentar a atenção, inibir comportamentos impulsivos, aprender com os erros (problemas com o monitoramento), corrigir a 'rota' e, com isto, atingir objetivos (PALMINI, 2002).

Pacientes com SDE mostram-se apáticos, inflexíveis e sem iniciativa. Por outro lado, exibem momentos de impulsividade, distratibilidade excessiva e perda do controle sobre o próprio comportamento. Além disto, estes pacientes enfrentam dificuldades para entender o sentido global daquilo que está ocorrendo ao seu redor. Eles podem trabalhar de forma rotineira, mas não conseguem lidar com situações

novas. Nuechterlein e colaboradores (2004) propuseram uma subdivisão das funções executivas em sete fatores cognitivos que, alterados, representam a real dimensão dos déficits cognitivos da esquizofrenia: 1) Processamento da fala; 2) Atenção e vigília; 3) Memória de trabalho ou "*Working Memory*"; 4) Memória e Aprendizado; 5) Memória e Aprendizado Visual; 6) Resolução de Problemas; e 7) Compreensão Verbal. Segundo esses autores, haveria um oitavo domínio que seria a Cognição Social, igualmente relevante no processo esquizofrênico, no que se refere às habilidades sociais e ocupacionais.

Além das funções executivas, o córtex pré-frontal dorsolateral (CFDL) codifica, também, outras importantes funções relacionadas aos aspectos temporais do comportamento; com isto proporciona a capacidade de refletir sobre os eventos passados (retrospecção), e de antecipar os possíveis resultados de ações atuais refletindo-se no futuro, também denominada de *função prospectiva* (PLISZKA, 2004). Metaforicamente, começar a comer o alimento que se encontra no prato não é a mesma coisa que preparar uma refeição quando se está com fome; isso exige planejamento e previsibilidade. Por sua vez, para ser eficaz, o planejamento necessita incluir uma estratégia ou rotina a ser seguida, e uma capacidade de ser flexível para mudar a tática da execução da tarefa, caso mudem as circunstâncias ambientais que a cercam, assim como a capacidade para manter e finalizar esta atividade ao alcançar o objetivo. No caso da SDE, existe uma interrupção, um truncamento, em algum momento desta seqüência temporal da execução de um propósito. Isto decorre das dificuldades no gerenciamento de uma tarefa, levando em conta a noção do tempo necessário para concluí-la. Além disto, observa-se que mesmo quando estes pacientes são advertidos de que houve uma falha na execução de uma tarefa, seguem perseverando neste erro, em decorrência de uma falha no controle inibitório. Este tipo de paciente fica preso ao estímulo, revelando-se incapaz de passar para uma resposta diferente, diante da mudança das condições externas.

Os problemas funcionais devidos a SDE em pacientes com esquizofrenia costumam ser menos óbvios durante a permanência no hospital ou no centro de reabilitação, onde os dias são estruturados e a necessidade de desenvolver iniciativas ou de assumir responsabilidades é menor. A situação muda com a alta hospitalar. No dia a dia, sem a rotina estruturante, os pacientes tendem à

desorganização, como decorrência da deficiência na memória operativa (DMO), na atenção e na flexibilidade mental para solucionar problemas.

2.3.2.1.1 Deficiência na memória operativa (DMO)

A memória operativa ou de trabalho (em inglês, *working memory*) pode ser entendida como a função executiva que dá *utilidade às nossas memórias*, ou seja, é a função executiva que seleciona as memórias apropriadas para orientar as nossas tomadas de decisões, a cada momento de nossas vidas. É baseado nas memórias que vamos acumulando das múltiplas experiências ao longo da vida, que tomamos decisões, visando o futuro. E a memória operativa é a função pela qual o cérebro *revive* as memórias que se relacionam com os estímulos específicos que recebemos a cada momento, e sobre os quais devemos agir. Ou seja, é a função que traz para o presente, por períodos brevíssimos de tempo, um conjunto de memórias que estão dispersas cérebro afora, mas que têm em comum o fato de aplicarem-se à decisão que temos de tomar, em resposta a um estímulo (idéia, vontade) específico. Além disto, na medida em que revivemos experiências passadas que se aplicam especificamente ao estímulo em questão, podemos ter uma idéia dos cenários de resultados (conseqüências) possíveis no futuro. Assim, a memória operativa permite que o cérebro reviva brevemente o que já aconteceu e organize um comportamento de resposta voltado para um resultado futuro favorável. Em suma, sem a '*working memory*' o cérebro não tem como juntar, em um mesmo 'tempo', as experiências passadas relacionadas a um determinado estímulo recebido no presente, cuja resposta levará a uma conseqüência no futuro, conseqüência esta que deve ser antecipada agora, com base nas representações de eventos semelhantes vivenciados no passado.

Agora, para entender como *funciona* a memória operativa, deve-se mentalizar um 'quadro negro mental' junto a um apagador. A '*working memory*' traz para o presente *apenas* o conjunto de memórias que serão relevantes para a decisão em questão. Tomada a decisão, estas memórias não são mais necessárias naquele momento, e são então 'apagadas' – voltam para onde estavam

armazenadas - dando lugar a outras memórias, que serão necessárias para a próxima decisão, e assim por diante. Se pensarmos bem, é uma função fascinante, pois instrumentaliza o nosso cérebro com os componentes básicos da equação da tomada de decisões. É claro que a maioria destas memórias não são revividas de forma consciente, mas sim como representações cerebrais, que, mesmo não atingindo a consciência, já pré-selecionam cenários possíveis de respostas ao estímulo específico, baseados no elenco de cenários favoráveis e desfavoráveis possíveis.

Assim, a *memória de trabalho* deve ter acesso rápido às memórias preexistentes no indivíduo, e sua disfunção está na origem de vários transtornos sócio-ocupacionais, em especial na esquizofrenia. A alteração da *memória operativa* é responsável pelas dificuldades para permanecer por um tempo mais longo na execução de uma tarefa e, nas formas mais graves, pela própria desagregação do pensamento. Os pacientes esquizofrênicos relatam que, freqüentemente, sentem-se como sendo submetidos a um bombardeio excessivo de informações, o que lhes deixa confusos, e impede que executem uma tarefa necessária ou solicitada.

Podemos, dessa maneira, integrar as funções frontais da seguinte forma: o tálamo filtra informações sensoriais irrelevantes que se dirigem aos lobos frontais que, através de suas conexões com estruturas límbicas, discrimina e prioriza o essencial para a execução da tarefa prioritária para cada momento da vida (juízo crítico, concentração da atenção e memória de trabalho). Quando este processo falha, o paciente não consegue discriminar entre estímulos relevantes ou irrelevantes, e sente-se aturdido. Os déficits nesse âmbito podem explicar também o deterioro funcional, presente nos pacientes com esquizofrenia, assim como a incapacidade de reter informação *on line*, fundamental para a organização do pensamento e de ações futuras, baseadas no contexto de um passado recente (IZQUIERDO, 2002; YUDOFISKY; HALES, 2006).

2.3.2.1.2 Distúrbios da atenção seletiva

A relevância das funções atencionais decorre da inescapável limitação da mente humana para processar, simultaneamente, todos os estímulos que recebe do ambiente e do meio interno. Para um funcionamento psíquico adequado são necessários processos capazes de selecionar, filtrar e organizar os estímulos conforme a sua relevância. Dessa forma, operacionalmente, o termo *atenção* refere-se à função cognitiva que permite ao indivíduo concentrar-se em alguns estímulos sensoriais ou idéias, enquanto afasta da consciência outros estímulos inevitavelmente concomitantes, porém irrelevantes para as prioridades do momento e, assim, perturbadores. Naturalmente os mecanismos atencionais interagem com processos senso-perceptivos e de *memória operativa*, permitindo um monitoramento da relevância dos estímulos. Esse processo seletivo é visto por alguns autores (VELLINGAN; BOW-THOMAS, 1999) como a ligação entre processos atencionais e a própria definição de consciência.

Como qualquer função cognitiva, a *atenção* pode ser dividida em diversos subcomponentes. Uma síntese prática desses subcomponentes foi recentemente aplicada por Ratey (2002), ao colocar que a desatenção deve ser entendida como (i) uma dificuldade de reagir aos estímulos relevantes do meio e/ou (ii) de sustentar o foco da consciência nesses estímulos, visando atingir um determinado objetivo. A isto se soma (iii) uma limitação para filtrar estímulos simultâneos irrelevantes e também (iv) uma reduzida flexibilidade para atentar a novos estímulos significativos.

O déficit de controle atencional (DCA), tanto auditivo, quanto visual, se constitui em um dos problemas centrais que dará origem à disfunção executiva, freqüentemente presente na esquizofrenia (MATO; BOULLOSA, 1998; VARGAS, 2004; VELLINGAN; BOW-THOMAS, 1999). Em realidade, alterações em processos atencionais parecem estar no cerne da fenomenologia do paciente com esquizofrenia. Isto se deve às implicações da atenção nos processos cognitivos, uma vez que essa toma parte na execução de quase todos os atos que constituem o comportamento em humanos. No entanto, este déficit não explica, suficientemente, todas as dificuldades no processamento da informação observada nessa doença.

A atenção consiste em direcionar o processamento básico das percepções procedentes de todas as modalidades sensoriais que nos chegam do meio ambiente. Os distúrbios da atenção representam, muitas vezes, um grave problema na reabilitação de pacientes com esquizofrenia. Uma das causas deve-se ao fato de os déficits atencionais estarem na origem de sintomas de desorganização, presentes em todo o curso da doença (VELLINGAN & BOW-THOMAS, 1999). As tarefas que normalmente são realizadas de forma automática passam a exigir esforço, e o paciente encontra dificuldades para responder a situações novas.

A atenção controla o processamento dos impulsos viso-espaciais e das informações verbais que dão entrada na memória recente, além de participar da codificação e da recuperação da memória de longo prazo. Esta relação estrita entre a memória e a atenção significa que alguns problemas evidentes da memória podem ser devidos a um problema com a atenção. O déficit no controle atencional (DCA) interfere com o processamento automático de conteúdos, saturando os recursos já limitados de pacientes com esquizofrenia. Além disto, o DCA predispõe a déficits secundários em outras funções cognitivas, como a linguagem, a percepção e a função executiva, que se associam às demais manifestações sintomatológicas dessa doença (VARGAS, 2004). E esta saturação sensorial piora os transtornos do pensamento. O que ocorre, resumidamente, é: a) um déficit das funções seletivas e inibitórias, conduzindo à uma primitivação do processo perceptivo, b) uma difusão dos canais sensoriais, c) uma alteração no controle e direcionamento da mobilidade ou ação voluntária e d) uma diminuição da concentração atencional e um progressivo transtorno do pensamento (VARGAS, 2004).

Os pacientes com esquizofrenia são capazes de exercer as tarefas de rotina dentro de um ambiente que lhes é familiar, mas não conseguem responder às modificações da tarefa ou do ambiente, sendo incapazes de suprimir o comportamento automático.

2.3.2.1.3 Flexibilidade mental na solução de problemas

Flexibilidade mental é a capacidade de adaptar as escolhas às contingências do dia-a-dia. Para a solução de problemas, a atenção é fundamental, e a flexibilidade mental depende da capacidade de desviar a atenção. O processamento da memória inclui a disputa entre roteiros, que se encontram guardados na memória retrospectiva. Os planos armazenados na memória prospectiva contribuem para que os atos sejam realizados no momento oportuno (GRIEVE, 2005). Para serem eficazes, o planejamento e a organização dependem da atividade de estratégia ou rotinas de selecionar e orientar o processamento das informações que chegam do ambiente. As condições podem sofrer mudanças durante a execução de tarefas, exigindo a escolha de estratégias diferentes até que se consiga o objetivo. Isso envolve várias etapas: identificação do problema; elaboração e organização de um plano; execução controlada desse plano e a avaliação do resultado. Se o objetivo não foi alcançado, terá que modificar o plano (GIL, 2002). Os pacientes com esquizofrenia apresentam deficiências executivas nas situações da vida real, enfrentam dificuldades para entender o sentido global de muitas coisas. Eles apresentam dificuldades em decidir quais informações são relevantes e qual a decisão é mais eficaz para solucionar problemas. A isto se denomina de reduzida flexibilidade mental para lidar com situações novas.

2.3.3 Disfunções talâmicas

O tálamo é uma estrutura diencefálica que se situa medialmente ao núcleo caudado e ao putâmen, e lateralmente ao terceiro ventrículo.

Dentre as estruturas que compõem os circuitos paralelos córtico-estriato-tálamo-corticais, o tálamo tem estado em crescente escrutínio, dada a sua importância na integração e no desenvolvimento de processos sensoriais e cognitivos, intimamente relacionados com a sintomatologia da esquizofrenia. Isso tem incentivado vários pesquisadores a investigarem sub-regiões específicas, como

o núcleo anterior e o mediodorsal do tálamo e suas conexões com CFDL e com o sistema límbico (AUER et al., 2001; CASTRO-ALAMANCO, 2003; MESULAM, 2000; O'NEILL et al., 2004; SANCHES et al., 2004).

Uma das características do tálamo é se portar como um filtro sensorial, ao receber as informações e transmiti-las ao córtex pré-frontal. Estas funções talâmicas interdependem, por sua vez, do cerebelo, que coordena a cognição, a linguagem e as habilidades motoras e que, por sua vez, também está intimamente interligado com o córtex pré-frontal (ANDREASEN, 1992; BEAR et al., 2002; CASTRO-ALAMANCO, 2003; GOLDBERG, 2002). Esta característica torna o seu estudo de particular interesse na esquizofrenia, e esclarece, pelo menos em parte, a razão destes pacientes, freqüentemente, apresentarem dificuldade em processar a informação apropriadamente, e de conduzirem-se adequadamente na esfera sócio-ocupacional. Esse sistema de feedback disfuncional nas vias fronto-tálamo-estriatais tem sido denominado de “dismetria cognitiva” (ANDREASEN, 1992) e, possivelmente, seja a base dos sintomas esquizofrênicos negativos (cognitivos e afetivos). A participação talâmica na origem de alguns desses sintomas negativos da esquizofrenia é reforçada através da constatação de que alguns tipos de lesão nesta estrutura costumam determinar sintomas que podem ser confundidos com hipofrontalidade (YUDOFISKY; HALES, 2006). Provavelmente estas alterações nas funções talâmicas participem ativamente na origem da disfunção executiva, que se caracteriza por uma apatia significativa e dificuldades com a *memória operativa*, além de alterações em outras dimensões da mesma, como linguagem, aprendizado verbal, visual, fala, e atenção (NUECHTERLEIN et al., 2004). Isto sugere que o funcionamento do córtex pré-frontal dorsolateral, responsável pela *memória operativa*, depende de suas interconexões talâmicas, que fornecem informações importantes no processo de seleção de memórias a serem evocadas na tomada de decisão (PALMINI, 2002). Além das funções cognitivas, o tálamo também desempenha um papel no controle do comportamento emocional, através da interface córtico-subcortical, promovida pelas radiações talâmicas dos núcleos anteriores, situados no pólo anterior do tálamo (AUER et al., 2001). Segundo esses últimos autores, o disfuncionamento destes núcleos talâmicos anteriores originaria um dos sintomas mais freqüentes na psicose esquizofrênica, que é a não discriminação do que é interno (pensamento ou sentimento) e do que é realidade

externa, assim como a inadequação do comportamento emocional. Dessa maneira, pacientes com esquizofrenia frequentemente têm dificuldade em processar a informação apropriadamente e, como resultado, podem acabar com uma sobrecarga nestas áreas cerebrais, gerando um estado de confusão mental e uma ausência de pragmatismo ou iniciativa para a solução de tarefas do seu cotidiano.

Além disso, o tálamo participa de outras funções, como o despertar (*arousal*) e a manutenção de um nível de vigília. O que é importante para o presente estudo é que essas perdas de interconectividade cognitiva podem explicar, pelo menos em parte, o espectro de anormalidades psicológicas encontrado nos pacientes com esquizofrenia. Logo, mais do que uma alteração isolada do tálamo, o que existe é uma disfunção dos circuitos cerebrais. Circuitos estes dos quais também participam os gânglios da base, conforme breve revisão, a seguir.

2.3.4 Disfunções dos gânglios da base

Os gânglios da base (GB) são um grupo de núcleos subcorticais pequenos, interligados, situados profundamente na substância branca ao redor do tálamo e hipotálamo, e no mesencéfalo. Esses núcleos, segundo Yudofsky e Hales (2006), exercem um papel-chave como sítio anatômico da interligação entre diversas funções cognitivas como: memória, atenção, emoções, função executiva e motivação, além de controlarem a interface com as respostas motoras.

Segundo Mesulam (2000), as projeções do córtex pré-frontal para o estriado dorsal compõem o sistema de gratificação cerebral, e lesões nesta região cerebral favorecem o surgimento de uma forma da síndrome de lobo frontal, acompanhada de uma severa falta de motivação. Novamente, estes são um dos principais sintomas do tipo negativo da esquizofrenia. Cinco conceitos são fundamentais para a compreensão anatômica e funcional dos GB *na esquizofrenia*: a) suas alterações resultam em disfunção dos movimentos e também podem causar déficits cognitivos e de percepção, resultando em transtorno do aprendizado; b) anatômica e funcionalmente, são agrupados em circuitos que processam diferentes tipos de informação; c) funcionam primariamente através de desinibições; d) suas patologias

podem resultar de disfunções das interações neuroquímicas entre os seus componentes e dependem não apenas de neurotransmissores, mas também de receptores, da localização das sinapses e de outros fatores que atuam nos seus neurônios; e) integram circuitos paralelos que seguem o trajeto *córtex cerebral-gânglios da base-tálamo-córtex cerebral* (ENDE et al., 2003; GIMÉNEZ et al., 2003; KANDEL, 2000). Isso faz com que os gânglios basais estejam sob controle dos lobos frontais, e trabalhem em colaboração com eles (GOLDBERG, 2002).

Os estudos de neuroimagem e testes cognitivos através da aplicação do teste “Torre de Hanói” (*Tower of Hanói*), em pacientes livres de medicações antipsicóticas (que poderiam alterar a cognição pelos efeitos sobre a memória e a atenção, por ação anti-colinérgica, por exemplo), encontraram uma associação entre aumento da relação NAA/Co em putâmen e transtorno no aprendizado (GIMÉNEZ et al., 2003). As análises das variáveis mostraram uma correlação negativa entre as mensurações de NAA/Co no estriado esquerdo e o número de execução e o tempo gasto para a realização desta tarefa, respectivamente, demonstrando que pacientes esquizofrênicos têm dificuldades de aprendizado relacionado com alterações do metabolismo dos gânglios basais. Podemos inferir que, provavelmente, estes achados confirmem a estreita relação dos lobos frontais com os gânglios basais. Maiores esclarecimentos dessa relação, no que se refere ao aprendizado, nos são dados através do estudo de Ekman e colegas (2000), que decodificam as alterações do comportamento emocional de esquizofrênicos nos seguintes subtipos: a) hipop-exploração, b) dificuldade de alternar comportamento num leque de opções, c) aumento da latência para iniciar respostas motoras, d) dificuldade na discriminação espacial, e) dificuldade em reverter hábitos previamente aprendidos. Esses autores também reafirmam a estreita relação de alterações em gânglios da base e distúrbios das funções motoras e de outras funções cognitivas, tais como: memória para localização dos objetos, além da motivação para a execução de uma atividade.

Em resumo, os GB integram e modulam informações corticais através de múltiplos circuitos paralelos que influenciam os movimentos e a cognição, através do *feedback* com o córtex cerebral, ou com os centros subcorticais.

2.3.5 Metodologia de avaliação das funções executivas

Inúmeros estudos são unânimes em relacionar os principais aspectos neuropsicológicos avaliados em pacientes esquizofrênicos como sendo a consequência de alterações das funções do lobo frontal. Existem vários testes para avaliar essas funções, sendo que um dos mais citados na literatura é o Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (*Wisconsin Card Sort Test –WCST*), que foi validado na sua adaptação e padronização brasileira, por Cunha et al., (2005). Este teste visa a avaliação dessas funções frontais: tomada de decisões e solução de problemas (HEATON et al., 2005; PAOLO et al., 1995; ROMINE et al., 2004). Avalia, também, a capacidade de raciocínio abstrato e mudanças das estratégias cognitivas em resposta às contingências mutáveis, a fim de atingir uma meta futura. Desta maneira, o WCST pode ser considerado uma medida da “função executiva” (BERTOLINO et al., 1998a; HEATON et al., 2005; MESULAM, 2000; NAGAHAMA et al., 2005; NUECHTERLEIN et al., 2004; PLISZKA, 2004).

Uma das características da esquizofrenia é justamente a síndrome de disfunção executiva (SDE), cujos sintomas cardinais expressam dificuldades de atender para objetivos e consequências futuras. Esta dificuldade com a representação de cenários futuros, segundo esta hipótese, seria responsável pelas dificuldades de motivar-se para alcançar metas futuras, ativar-se para tarefas, sustentar a atenção, inibir comportamentos impulsivos, aprender com os erros (problemas com o monitoramento), corrigir a ‘rota’ e, com isto, atingir objetivos.

Devido a estas características, o WCST tem sido utilizado amplamente para avaliar a SDE e, particularmente, as funções da memória operativa (*working memory*), em estudos de pacientes com esquizofrenia. Esse teste tem demonstrado que existe uma correlação entre os seus resultados e alterações de funções cognitivas, como a atenção e/ou memória, comprometidas nestes pacientes. (BELLACK et al., 1990; BELLINO et al., 2004 ; McGURK et al., 2004; NAKANO et al., 2004; PANTELIS et al., 1999; VOLZ, 1998; WILDER-WILLIS et al., 2002; WYKES et al., 1999).

Esse teste pode ser utilizado em sujeitos de ambos os sexos, uma vez que o impacto do gênero sobre os resultados do WCST é irrelevante, mesmo levando em conta que as pacientes femininas com esquizofrenia tendem a apresentar uma sintomatologia mais branda e com início tardio (GOLDBERG et al., 1995; HEATON, 2005; PAOLO et al., 1995).

Na execução desse teste o sujeito deve separar cartas que variam em relação à cor, número e forma dos símbolos. O indivíduo começa por escolher as cartas de acordo com determinada regra, por exemplo, pelas cruzes vermelhas. Se a regra é a cor vermelha, o mesmo terá que relacioná-la com outra carta que apresente a mesma cor, independente de ser estrela, triângulo ou círculo, assim como não deve levar em consideração o número de figuras. Depois de algumas tentativas, aleatoriamente, a regra é modificada, passando-se para um estímulo diferente, como por exemplo, para a forma (que pode ser estrela, triângulo ou círculo). O paciente que sofre de SDE continua a separar as cartas de acordo com a primeira regra, mesmo quando se lhe diz que está errado, demonstrando um defeito na formação de conceitos (abstração), tanto quanto na sua aplicação (flexibilidade cognitiva), evidenciadas pela limitada capacidade de resolução na classificação da carta corretamente relacionada. Estes pacientes também apresentam um grande número de erros perseverativos, quando comparado com o desempenho do grupo controle (VELLINGAN; BOW-THOMAS, 1999). Os portadores de lesão no córtex pré-frontal dorsolateral (CFDL), ou pacientes com esquizofrenia, quando a regra muda, continuam a classificar o cartão pela regra anterior, muito embora o examinador diga-lhes que está errada (GLODZIK-SOBANSKA et al., 2005; PLISZKA, 2004; STRATTA et al., 1997). Na vida cotidiana de pacientes com esquizofrenia isto se manifesta pela incapacidade de adaptar-se a situações diferentes, ou passar de uma tarefa para outra (GRIEVE, 2005).

A variável com maior peso no WCST é o número de categorias completadas, que reflete a capacidade de resolução de problemas e sua conceitualização, que não é afetada pela ação de neurolépticos (PAOLO et al., 1995). A dificuldade nestes pacientes reside na ausência de um automonitoramento e uma inabilidade para regular a auto-iniciativa comportamental (GOLDMAN, ALEXROD; TOMPKINS, 1992).

2.4 Prejuízo Ocupacional e Social em Esquizofrenia

A esquizofrenia costuma interromper a capacidade do sujeito de cuidar de si, de administrar sua vida e de manter um contato com a realidade, diminuindo a autonomia para ajustamentos pessoais e profissionais. Observa-se um empobrecimento cognitivo com graves repercussões na vida relacional. Essas dificuldades são complexas e multidimensionais, envolvendo as concepções do indivíduo em relação a si mesmo, ao mundo externo, e às suas redes ambientais e sociais. Ocorre um prejuízo na vida diária, nas atividades corriqueiras como cuidados com a higiene, realizar compras, manter um diálogo com alguém, ou realizar uma tarefa doméstica. Na grande maioria dos casos, mesmo com a melhora dos sintomas clínicos, estas dificuldades ocupacionais e sociais persistem, de uma forma significativa. Isto é preocupante, uma vez que uma das capacidades mais valorizadas no ser humano é a de cuidar de si e dos seus semelhantes, aliada à uma capacidade de desenvolver alguma atividade que lhe proporcione algum ganho. As tentativas de reverter ou minimizar essas limitações impostas por esta enfermidade têm se tornado um desafio nas distintas modalidades terapêuticas empregadas.

Diversos estudos evidenciam que a sintomatologia da esquizofrenia, tanto a *positiva* quanto a *negativa*, pode ser modificada pela ação dos psicofármacos sobre os neurotransmissores e receptores das vias que interligam o córtex pré-frontal com estruturas cerebrais mesolímbicas (CALLICOTT et al., 2000; GILBERT et al., 2000; MESULAM, 2000; SIGMUNDSSON et al., 2003). Estudos do metabolismo cerebral evidenciaram correlação entre metabolismo e prejuízo funcional, com déficit cognitivo, ocupacional e social na esquizofrenia (BELL et al., 2001; BELLINO et al., 2004; NAKANO et al., 2004; VARGAS, 2004; WYKES et al., 2003). A maior parte dos estudos evidencia alterações do lobo frontal, mais precisamente do córtex pré-frontal dorsolateral (MAH; ARNOLD; GRAFMAN, 2005; PINKHAM et al., 2003), associados a prejuízos na memória, linguagem, movimentos, capacidade para resolver problemas, dificuldade para alcançar metas e incapacidade de organizar sua própria vida (GRIEVE, 2005).

Entretanto, não existem estudos correlacionando diretamente metabolismo cerebral e prejuízo no funcionamento ocupacional e social. A grande maioria dos estudos correlaciona metabolismo cerebral com sintomas.

2.4.1 Metodologia de avaliação de prejuízo social e ocupacional

Cada vez mais tem sido reconhecida a importância de avaliar-se o impacto de um transtorno mental da magnitude da esquizofrenia sobre o funcionamento ocupacional e social, (GORENSTEIN et al., 2002; LYSAKER; DAVIS, 2004; MOJTABAI; NICHOLSON; CARPENTER, 1998; VÁZQUEZ-BARQUERO et al., 2000; WONG et al., 1999).

As escalas que avaliam o prejuízo funcional, ocupacional e social consistem em inquirir sobre o desempenho nas atividades relevantes da vida diária. No entanto, até onde se sabe, não existem estudos relacionando a disfunção ocupacional e social, através do emprego de escalas específicas, com alterações metabólicas cerebrais em pacientes com esquizofrenia, proposta deste presente estudo. A seguir descreve-se, resumidamente, algumas das escalas.

1) Avaliação Global do Funcionamento (AGF)

A escala AGF que compõe o Quinto Eixo do sistema multiaxial da DSM-IV avalia e permite indicar seu julgamento sobre o paciente do ponto de vista psicossocial e ocupacional, medindo o nível global de funcionamento do indivíduo. Essas informações são úteis para o planejamento do tratamento e para a mensuração de seu impacto, bem como na predição do resultado (BENGTSSON-TOPS; HANSSON, 2003; CHANPATTANA; KRAMER, 2003; APA - DSM-IV, 1994; PARKER et al., 2002; YAMAUCHI et al., 2001).

Segundo estudo de Shirakawa (1992), com relação à AGF, quase a totalidade dos pacientes da amostra apresentaram escores baixos e médios, mostrando o comprometimento psicossocial causado pela doença, e somente 9,1% mostraram escore alto, correspondente à boa adaptação psicossocial. Com relação ao estado civil, a maioria era de solteiros (79,5%). Isso demonstra a dificuldade no estabelecimento de um vínculo afetivo. Com relação à escolaridade, 68,1% haviam

estudado por mais de nove anos, sendo 34,1% de instrução superior, e 68,2% não recebiam qualquer forma de salários. No estudo de O'Donnell e cols. (2003), a média da AGF encontrada também foi baixa (média do escore de 33) para estes pacientes, independentes de estarem ou não em tratamento. Também no estudo de Yamauchi e cols. (2001), os resultados da aplicação dessa escala mostraram que a média era igualmente baixa: 42. Escores similares (35.7 ± 9.1) foram encontrados por Spaulding e cols. (1999), em pacientes no início do tratamento.

Ainda que a escala AGF, por ser de fácil compreensão, esteja sendo largamente utilizada em estudos de pesquisa e avaliação de serviços médicos, uma limitação desta deve-se ao fato de que o nível de funcionamento social e a gravidade dos sintomas psiquiátricos são combinados para produzirem um único escore (YAMAUCHI et al., 2001). Isto não ocorre em relação a EAFSO e a EAS, que se diferenciam da AGF, por não serem diretamente influenciadas pela gravidade dos sintomas psiquiátricos. Permitem, dessa maneira, uma avaliação especialmente focada nos aspectos ligados às funções sociais e ocupacionais do paciente.

2) Escala de Avaliação do Funcionamento Social e Ocupacional (EAFSO)

A escala EAFSO avalia o nível de funcionamento social e ocupacional do indivíduo, que difere da AGF por não ser diretamente influenciada pela gravidade dos sintomas. Esta escala é indicada para avaliar mudanças no ajustamento social e relações interpessoais durante programas de tratamento (APA - DSM-IV, 1994; FASSINO et al., 2003; HILSENROTH et al., 2000).

Em um estudo desenvolvido por Chanpattana e Kramer (2003), as mudanças na qualidade de vida de 46 pacientes com esquizofrenia refratária foram avaliadas pelo emprego de várias escalas, incluindo a EAFSO, que se mostrou sensível à detecção de mudanças na qualidade de vida. Em outro estudo desenvolvido por Fassino et al. (2003), esta escala foi sensível para medir habilidades sociais nos pacientes com esquizofrenia.

3) Escala de Adequação Social (EAS)

A escala EAS é considerada o instrumento mais cuidadosamente desenvolvido para avaliar ajustes psico-sociais, e demonstra os maiores índices de confiabilidade e validade (GORENSTEIN et al., 2002). Essa escala avalia o

desempenho instrumental e afetivo em várias áreas, incluindo aspectos mais finos das relações interpessoais, atrito com os outros, sentimentos íntimos e insatisfação nos papéis sociais.

Um recente avanço foi à validade, para o português, da Escala de Ajustamento Social (*Self-Report Social Adjustment Scale –SAS-SR*), desenvolvida por Gorenstein e colaboradores (2002). Essa escala mostrou ser um instrumento útil para detectar diferenças entre pacientes psiquiátricos e normais, e para a avaliação da eficácia do tratamento.

De um modo geral, todas estas escalas buscam avaliar quais fatores interferem no comportamento do indivíduo perante as situações da vida cotidiana, e medem o impacto da doença no funcionamento ocupacional e social, bem como na qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia.

2.5 Psicopatologia: Avaliação da Escala BPRS

As escalas de avaliações psiquiátricas foram introduzidas em diferentes tipos de pesquisa na área de saúde mental, devido às dificuldades em mensurar, objetivamente, as diversas psicopatologias existentes. Nos estudos da esquizofrenia, uma das mais utilizadas é a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (*BPRS -Brief Psychiatric Rating Scale*). A tradução e validação para o português da BPRS, desenvolvida por Romano e Elkis (1996), foi baseada na versão ancorada de Woerner e colaboradores (1988) (ELKIS et al., 2000). Na BPRS-A (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica-Ancorada) (Anexo C), existe uma distinção entre sintomas objetivos e subjetivos. Os objetivos são derivados da observação do comportamento do paciente, e os subjetivos são avaliados a partir do relato verbal.

A BPRS é composta por quatro subescalas: uma *positiva*, outra *negativa*, além das relacionadas aos tópicos *desorganização-desorientação* e *depressão-ansiedade*. A *positiva* é aquela formada por fatores denominados produtivos, tais como desconfiança, conduta alucinatória, delírios; e a *negativa*, por sintomas de retraimento emocional e o embotamento afetivo. A *desorganização-desorientação* é

representada por sintomas como desorganização conceitual e desorientação, e a *depressão-ansiedade* é representada pelo humor depressivo e pela ansiedade.

A BPRS tem sido empregada para avaliar a eficácia de tratamentos psiquiátricos, incluindo psicofarmacologia, psicoterapia e intervenções de reabilitação em vários estudos controlados, com escores mais altos no grupo dos esquizofrênicos em relação aos controles (BENGTSSON-TOPS; HANSSON, 2003; CHANPATTANA; KRAMER, 2003; FASSINO et al., 2003; GREEN, 1996; HOGARTY et al., 2004; KERNS et al., 2005; LIBERMAN et al., 1998; O'DONNELL et al., 2003; PERKINS et al., 2005; WYKES et al., 2003; YOUNG; FREYSLINGER; SCAFFOLDED, 1995).

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os achados atuais indicam a influência de componentes biológicos na etiologia da esquizofrenia, que se traduz em alterações no metabolismo intraneuronal desses pacientes e, conseqüentemente, graves transtornos cognitivos e comportamentais. No entanto, não foram identificados estudos correlacionados com metabolismo regional cerebral e comprometimento ocupacional e social. Tampouco existe uma associação estabelecida entre quais áreas cerebrais afetadas pela esquizofrenia estão mais relacionadas com estes déficits ocupacionais e sociais específicos. Somente um estudo desenvolvido por Sigmundsson e cols. (2003), correlacionou alterações do metabolismo do CFDL avaliados por RME e psicopatologia, particularmente os sintomas negativos da esquizofrenia disfunção geral determinada pela AGF.

Assim, este estudo aplicou uma técnica de avaliação "*in vivo*" de função cerebral – espectroscopia por ressonância magnética ($^1\text{H-ERM}$) - em pacientes com esquizofrenia e suas associações com disfunção ocupacional e social, empregando, além da AGF, outras escalas de avaliações ocupacionais e sociais (EAFSO, EAS), e o teste para avaliar disfunção executiva (WCST) e o BPRS, para mensuração do grau de psicopatologia destes pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 *Objetivo Geral*

Correlacionar alterações metabólicas nos circuitos fronto-tálamo-estriatais, mensurados por ^1H Ressonância Magnética Espectroscópica ($^1\text{HMRI}$), com o prejuízo ocupacional e social em pacientes com esquizofrenia.

4.2 *Objetivos Específicos*

a) Analisar e comparar as variáveis metabólicas (i) NAA/Cr, (ii) NAA/Co, (iii) Co/Cr, (iv) NAA/(Cr+Co) à ^1H ERM em estruturas dos circuitos fronto-tálamo-estriatais, em pacientes com esquizofrenia e controles normais.

b) Correlacionar alterações metabólicas à ($^1\text{HMRI}$) em pacientes com esquizofrenia e controles normais, com os escores das seguintes escalas:

b.1 - Escala de Avaliação do Funcionamento Social e Ocupacional (EAFSO);

b.2 – Escala de Adequação Social (EAS);

b.3 - Escala de Avaliação Global (AGF);

b.4 - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS).

c) Correlacionar alterações metabólicas à ($^1\text{HMRI}$) em pacientes com esquizofrenia e controles normais, com os resultados do WCST.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, cego simples, sendo que o radiologista e o físico do Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI) do Hospital São Lucas da PUCRS, quando avaliaram as imagens espectroscópicas, desconheciam o *status* do sujeito: pacientes com esquizofrenia ou indivíduo controle. Participaram da pesquisa indivíduos de ambos os sexos, que preencheram os critérios diagnósticos para esquizofrenia, e que tinham entre 18 e 60 anos. Eles foram comparados com um grupo de indivíduos sem história de doença mental grave. Posteriormente, foram comparados entre si de acordo com o prejuízo funcional.

5.2 Tamanho Amostral

Fixando-se um $\alpha=0,05$ e um $\beta=0,20$, com poder de 80% para detectar um coeficiente de correlação de Pearson $r \geq 0,60$, entre metabolismo cerebral e prejuízo funcional. Estimou-se um tamanho amostral mínimo de 19 pacientes.

5.3 Sujeitos e Amostra

5.3.1 Caracterização e recrutamento da amostra

Em um primeiro momento, foram feitos contatos com vários psiquiatras clínicos, questionando sobre sua disponibilidade para encaminhar pacientes que preenchessem os critérios da DSM-IV para esquizofrenia. Além disso, foi definido

que poderiam participar do estudo aqueles que estivessem fazendo uso de antipsicóticos.

Esses psiquiatras deveriam averiguar junto aos possíveis sujeitos ou seus responsáveis se aceitariam participar de um estudo com as características que serão descritas a seguir. Uma vez aceito o convite, deveriam entrar em contato com o pesquisador responsável.

Portanto, entre outubro de 2004 e dezembro de 2005, foram selecionados para o estudo, vinte e oito pacientes, avaliados por cinco psiquiatras clínicos, com clínica privada, e tempo de formação de 7 a 30 anos pós-residência médica.

Dos vinte e oito pacientes originalmente encaminhados, três foram excluídos (dois por se negarem a completar as escalas, e um por ter apresentado alterações anatômicas ao exame de imagem estrutural por ressonância magnética, impossibilitando a aquisição e análise da espectroscopia).

Para o grupo controle, vinte e dois indivíduos foram encaminhados: estudantes da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e funcionários do Hospital São Lucas da PUCRS, que foram inicialmente contatados, segundo um critério aproximativo quanto às características demográficas dos pacientes, mas apenas nove efetivamente concluíram o estudo. Dos outros treze, quatro não fizeram a ERM por motivo de claustrofobia, outros quatro por apresentarem artefatos metálicos na boca, três por apresentarem transtorno mental e fazerem uso de medicação psiquiátrica, um por apresentar doença cardiovascular grave e um último pelo receio de que o exame pudesse revelar algum problema e o prejudicasse profissionalmente. Por fim, foram adicionados aos nove controles que completaram o estudo, três outros indivíduos que preenchiam todos os critérios de inclusão (ver figura 3), e não diferiam dos demais controles quanto à idade e escolaridade. Estes três últimos controles faziam parte do banco de dados do CDI-HSL-PUCRS, e foram contatados pelo pesquisador principal e, após o aceite em participar do estudo, foram avaliados por um dos psiquiatras, incluindo nesta entrevista clínica os critérios de inclusão e exclusão. Após, foram avaliados pelas escalas AGF, EAFSO, EAS, além de se submeterem ao teste para avaliar função executiva (WCST) e ao BPRS aplicado por 2 psiquiatras e pelo pesquisador

responsável pelo estudo, com treinamento prévio. A figura 3 ilustra o fluxograma de inclusão de pacientes e controles.

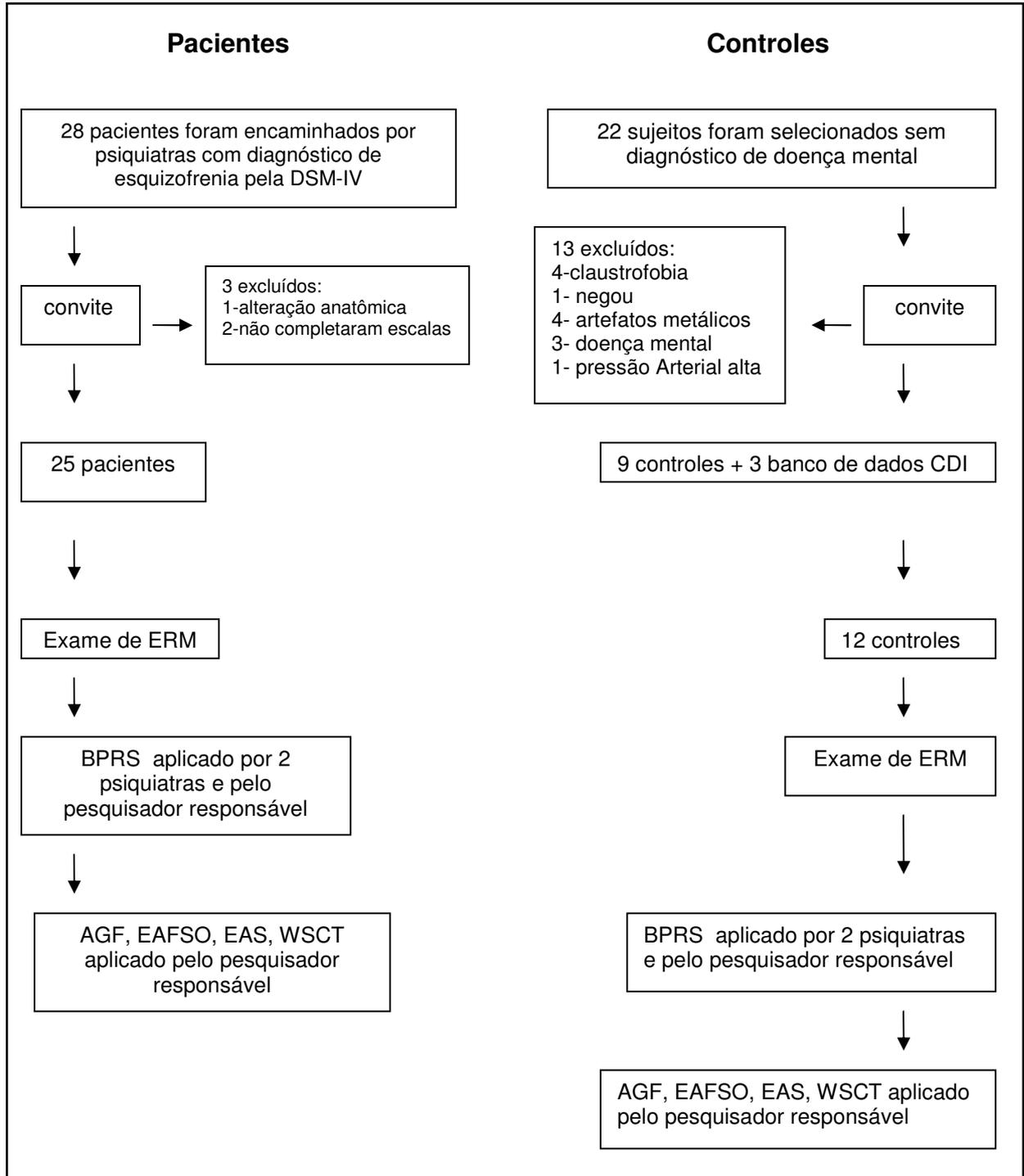


Figura 3 - Fluxograma da participação dos pacientes e controles no estudo.

5.3.2 Pacientes com esquizofrenia

5.3.2.1 Critérios de inclusão

- 1- preenchimento dos critérios da DSM-IV para esquizofrenia;
- 2- dominância manual direita;
- 3- idade entre 18 e 60 anos;
- 4- ambos os sexos;
- 5- não possuir diagnóstico de abuso de álcool e/ou drogas, nos últimos seis meses;
- 6- ser alfabetizado.

5.3.2.2 Critérios de exclusão

- 1- presença de artefatos metálicos no corpo;
- 2- portadores de diagnóstico de abuso de álcool ou drogas;
- 3- portadores de deficiência mental e/ou deficiência visual ou auditiva graves;
- 4- dominância manual esquerda.

5.3.3 Controles normais

5.3.3.1 Critérios de inclusão

- 1- não ter transtorno mental grave (transtorno afetivo bipolar, obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, deficiência mental), conforme entrevista clínica;
- 2- dominância manual direita;
- 3- idade entre 18 e 60 anos;

- 4- ambos os sexos;
- 5- não possuir diagnóstico de abuso de álcool e/ou drogas, nos últimos seis meses;
- 6- ser alfabetizado.

5.3.3.2 Critérios de exclusão

- 1- ter doença mental grave, conforme entrevista clínica e escores da Escala de Severidade de Sintomas Psiquiátricos;
- 2- artefatos metálicos no corpo;
- 3- diagnóstico de abuso de álcool ou drogas;
- 4- deficiência mental e/ou deficiência visual ou auditiva graves;
- 5- dominância manual esquerda;
- 6- ser analfabeto.

5.4 Métodos de Avaliação

As informações sobre os dados demográficos foram coletadas pelos psiquiatras e pelo pesquisador responsável pelo estudo no momento da primeira entrevista, junto aos pacientes, seus responsáveis, e aos indivíduos controles. O estudo comparou os pacientes e os controles, enfocando a disfunção ocupacional e a social, relacionando estas disfunções com os estudos de imagem metabólica das vias fronto-tálamo-estriatais. A seguir, serão descritos os procedimentos de aplicação de escalas, aquisição de imagens metabólicas e os testes estatísticos, para comparações entre os grupos e correlações entre variáveis.

5.4.1 Instrumentos

Foram realizadas cinco avaliações, tanto nos pacientes quanto nos controles, prévias à realização dos exames de imagem por ERM (exceto nos três indivíduos controles citados acima, e que já haviam realizado a ERM, nos quais estas avaliações clínicas e funcionais foram realizadas *a posteriore*):

a) uma entrevista semi-estruturada para avaliar os critérios de inclusão da DSM-IV (Anexo B), para confirmar o diagnóstico de esquizofrenia;

b) uma entrevista clínica por dois psiquiatras experientes, para diagnosticar ou excluir doença mental;

c) a aplicação da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) pelos dois psiquiatras e o pesquisador responsável, com treinamento prévio, visando tanto confirmar a impressão clínica de ausência de doença mental, quanto de avaliar a gravidade dos sintomas da esquizofrenia. (Anexo C);

d) a aplicação das escalas AGF, EAFSO e EAS pelo pesquisador responsável, com treinamento prévio (Anexos D, E e F), para avaliar os prejuízos sócio-ocupacionais;

e) a aplicação computadorizada do WCST (Programa Allen Y. Tien, versão para a língua portuguesa por Paulo Abreu. Módulo completo -Tarefa Controle com uso de teclado), foi realizada pelo pesquisador responsável, com treinamento prévio.

5.4.1.1 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica: BPRS

Esta escala é conhecida pelo seu formato de 18 itens ou sintomas, cada item possuindo 7 níveis de gravidade (não relatado, muito leve, leve, moderado, moderadamente grave, grave, muito grave), geralmente correspondendo aos valores de 0 a 6. Na BPRS-A (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica-Ancorada) (Anexo C), existe uma distinção entre sintomas objetivos e subjetivos. Os objetivos são

derivados da observação do comportamento do paciente e os subjetivos são avaliados a partir do relato verbal. Um alto escore nesta escala indica uma maior severidade da psicopatologia.

5.4.1.1.1 Administração da BPRS

Todos os pacientes e os controles foram submetidos à entrevista clínica estruturada da BPRS por dois psiquiatras experientes e pelo pesquisador responsável, com treinamento prévio. Antes do início do estudo, os três avaliadores foram submetidos a um treinamento prévio para a aplicação desta escala. A confiabilidade interavaliador do coeficiente de correlação intraclassa kappa foi de 0,9528 ($p=0,0001$).

5.4.1.2 Escalas ocupacionais e sociais: AGF, EAFSO e EAS

5.4.1.2.1 Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF) (Anexo D)

A escala AGF compõe o Quinto Eixo do sistema multiaxial da DSM-IV. Avalia e permite indicar seu julgamento sobre o paciente do ponto de vista psicossocial e ocupacional, mede o nível global de funcionamento do indivíduo. Essas informações são úteis para o planejamento do tratamento e para a mensuração de seu impacto, bem como na predição do resultado. Deve ser pontuada com respeito apenas ao funcionamento psicológico, social e ocupacional. Avalia a sintomatologia e funcionamento social com base no último mês, em uma escala contínua de 0 a 100, onde os escores mais altos indicam melhor funcionamento e menos sintomas. Não inclui piora do funcionamento devido a problemas orgânicos ou ambientais (BENGTSSON-TOPS; HANSSON, 2003; CHANPATTANA; KRAMER, 2003; APA - DSM-IV, 1994; PARKER et al., 2002, YAMAUCHI et al., 2001).

5.4.1.2.1.1 Administração da AGF

A escala foi administrada pelo pesquisador responsável, de forma ambulatorial, através da entrevista clínica com o paciente e seu responsável.

5.4.1.2.2 *Escala de Avaliação do Funcionamento Social e Ocupacional (EAFSO)* (Anexo E)

A escala EAFSO avalia o nível de funcionamento social e ocupacional do indivíduo. Difere da AGF por não ser diretamente influenciada pela gravidade dos sintomas. Em uma escala contínua que vai de 0 a 100, avalia o indivíduo quanto às condições para realizar suas atividades diárias, onde o escore mais alto indica um melhor funcionamento. Esta escala é indicada para avaliar mudanças no ajustamento social e relações interpessoais durante programas de tratamento (APA - DSM-IV, 1994; FASSINO et al., 2003; HILSENROTH et al., 2000).

5.4.1.2.2.1 Administração da EAFSO

A escala foi administrada pelo pesquisador responsável, de forma ambulatorial, através da entrevista clínica com o paciente e seu responsável.

5.4.1.2.3 *Escala de Adequação Social (EAS)* (Anexo F)

A escala EAS é auto-aplicável, e avalia o grau de adaptação sócio ocupacional. É composta por 54 questões que avaliam o indivíduo em sete sub-escalas específicas: trabalho fora de casa; trabalho em casa; vida estudantil; vida social e lazer; relação com a família – incluindo pais, irmãos, cunhados e outros

membros da família que não moram na mesma casa; relação marital; relação com os filhos; vida doméstica; situação financeira. Para o presente trabalho utilizou-se apenas três sub-escalas: trabalho em casa, lazer e relações com a família. Esses itens avaliam o indivíduo perante as situações da vida cotidiana quanto a: relacionamento familiar (atritos, discórdias, decepções, discussões, culpa), solidão, desconforto, aborrecimento, expressão de sentimentos, realização de tarefas em casa, amizade, administração do dinheiro e atividades de lazer. Os itens avaliam aspectos do desempenho, a qualidade das relações interpessoais e os sentimentos e satisfações pessoais, em relação às duas últimas semanas. Obtém-se o escore total da escala pela soma dos escores de todos os itens, dividido pelo número de itens realmente completados. Cada item é avaliado de 0 a 6, com os escores mais altos para a maior capacitação. (GORENSTEIN et al., 2000).

A escala EAS é considerada o instrumento mais cuidadosamente desenvolvido para avaliar ajustes psico-sociais, e que evidencia os maiores índices de confiabilidade e validade (GORENSTEIN et al., 2002). Essa escala avalia o desempenho instrumental e afetivo em várias áreas, incluindo aspectos mais finos das relações interpessoais, atrito com os outros, sentimentos íntimos e insatisfação nos papéis sociais. As sub-escalas trabalho fora de casa, estudantes, filhos e situação financeira não foram avaliadas, devido às limitações inerentes a patologia esquizofrênica.

5.4.1.2.3.1 Administração da EAS

Essa escala tem formato de auto-avaliação, sendo de fácil aplicabilidade, e com tempo de duração aproximado de vinte minutos para o seu preenchimento.

5.4.1.2.4 WCST

O WCST avalia as funções executivas, em especial a modulação de respostas impulsivas, o direcionamento do comportamento, e as habilidades em desenvolver, manter e flexibilizar estratégias na solução de problemas.

5.4.1.2.4.1 Administração do WCST

Neste estudo aplicamos o WCST na sua apresentação adaptada para um modelo informatizado, no qual a seleção de cada carta era feita pelo sujeito ao pressionar uma de quatro teclas (1, 2, 3 e 4) que correspondiam, respectivamente, a cada uma das quatro cartas-‘índice’ (fixas). Antes do início do teste, os indivíduos foram treinados pelo pesquisador responsável para o manejo das 4 teclas. O indivíduo via cada nova carta que aparecia seqüencialmente no monitor, e decidia com qual das quatro cartas-índice, permanentemente dispostas no topo da tela, a nova carta ‘combinava’. Como revisado anteriormente, as cartas-índice são: (i) um triângulo vermelho, (ii) duas estrelas verdes, (iii) três cruces amarelas e (iv) quatro círculos azuis. Após cada escolha do sujeito, aparecia no monitor apenas se cada resposta estava correta ou errada.

Objetivamente, no início do teste aparecia no monitor a seguinte explicação:

“Este é um teste um pouco diferente, portanto, eu não posso lhe dizer muito a respeito do que fazer. Você vai ser solicitado a associar cada uma das cartas (figuras) com uma das quatro figuras Respostas-chave, com a qual você acha que pode combiná-la. Eu não posso lhe dizer como combinar as figuras, mas aparecerá na tela do computador, cada vez que você está correto ou errado. Se você está errado, tente outra combinação. Não há limite de tempo neste teste. Está pronto? Vamos começar”.

Para a quantificação do desempenho no WCST foi analisada, automaticamente pelo sistema informatizado, o número total de categorias completadas pelo sujeito.

O teste empregado permitia que até dez categorias fossem completadas pelo sujeito. Como revisado previamente, cada categoria era completada sempre que o sujeito conseguia combinar seqüencialmente, sem erros intervenientes, 10 cartas corretas. Deve ser entendido, então, que o mínimo de cartas que o indivíduo usaria para completar as 10 categorias seria de 100 (10 x 10), mais aproximadamente 18 cartas, correspondendo às trocas de estratégia que deveriam ser descobertas. (O número de 18 cartas leva em conta uma carta por definição “errada” a cada uma das

9 trocas de estratégia e mais uma carta, no mínimo, de experimentação, para descobrir a nova 'regra' ou 'estratégia'). O protocolo de registro do WCST mostra o desempenho do sujeito e calcula os escores do WCST, conforme Anexo G.

5.4.1.3 Espectroscopia por ressonância magnética (ERM)

Pacientes e controles foram encaminhados para o CDI do HSL-PUCRS, para realizar exame de Espectroscopia por Ressonância Magnética (ERM).

As imagens foram adquiridas em um equipamento Siemens, modelo Magnetom Vision Plus, 1,5 tesla, com uma bobina de encéfalo de quadratura. Os pacientes foram posicionados com o auxílio de um laser em forma de cruz, alinhando paralelamente a linha dorso lateral do paciente com o laser. Após o posicionamento do paciente foram realizadas três aquisições ponderadas em T1 (tempo de relaxamento-TR 200ms; tempo de eco-TE 4,7ms; matriz 128*254; FOV 260*260; 16 cortes; 5 mm de espessura; 1,5 mm de espaçamento) nos planos sagital, coronal e axial.

A espectroscopia de voxel único foi realizada no plano axial, posicionada sobre o lobo frontal até os núcleos da base com 7 cm de comprimento, 6 cm de largura e 2 cm de espessura. A matriz do voxel consistiu de 16 passos de codificação de fase nas dimensões do comprimento e da largura, totalizando 6 minutos e meio de aquisição. Durante a aquisição foi garantida uma homogeneidade inferior a 7 Hz, facilitando a supressão de água.

Para todos os espectros adquiridos foi aplicada filtragem gaussiana de 192ms, ajustada ao sinal do espectro para supressão de água, correção de fase, correção da linha de base e ajuste do espectro para medir os valores relativos de cada metabólito do seu respectivo voxel. No total foram avaliados 8 voxels para cada paciente: lobos frontais direito e esquerdo, cabeça dos núcleos caudados direito e esquerdo, putâmen direito e esquerdo, e tálamos direito e esquerdo. Foram mensuradas as relações NAA/Cr (N-acetil-aspartato/creatina), NAA/Co (N-acetil-aspartato/colina), Co/Cr (Colina/creatina) e NAA/Cr+Co (N-acetil-aspartato/creatina +

colina). Por limitação de software, concentrações absolutas dos metabólitos não foram mensuradas.

5.4.1.3.1 Administração da ERM

Antes da realização da ERM, os sujeitos respondiam a um questionário onde era perguntado se possuíam algum artefato metálico intracraniano, aparelho ortodôntico ou próteses metálicas, marca-passos cardíacos ou claustrofobia. A seguir, era explicado como seria o exame, as limitações de movimento e os ruídos durante as aquisições. Não houve nenhuma intercorrência durante os exames. Somente um paciente necessitou ser anestesiado, devido aos movimentos involuntários causados pela presença de discinesia tardia.

5.4.2 Aspectos Éticos

O estudo apresenta riscos mínimos para a saúde, por tratar-se da aplicação de um método não-invasivo, descrito de forma clara e sucinta em folha informativa ao paciente e responsável. Todas as informações e esclarecimentos foram prestados antes da assinatura do termo de consentimento informado, formulado para o estudo e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital São Lucas da PUCRS, sob o cep: 03/01518 (Anexo H). O estudo abrangeu os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade.

Todos os indivíduos controles, pacientes e responsáveis, mesmo assinando o termo de consentimento, estavam livres para decidir, em qualquer momento, sobre a continuidade de sua participação no estudo.

5.4.3 Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão para as variáveis com distribuição simétrica ou mediana, e percentis 25-75 para aquelas com distribuição assimétrica. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas.

Para comparar os grupos em relação às características sócio-demográficas, escalas e quantificações das razões dos neurometabólitos foi utilizado o teste t-Student para amostras independentes para as variáveis de distribuição normal. O teste Exato de Fisher para variáveis categóricas. Foi também aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para as variáveis com distribuição assimétrica.

Foi efetuada a Análise de Covariância (ANCOVA) para controlar efeitos de confusão das variáveis: idade, escolaridade e sexo, na relação entre os neurometabólitos e diagnóstico.

Para avaliar a associação entre as variáveis quantitativas, foram aplicadas as correlações lineares de Pearson ou Spearman.

O nível de significância adotado foi de 5%, e as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 10.0.

6 RESULTADOS

6.1 Características Gerais

A amostra foi composta por 37 indivíduos, todos de origem caucasiana. Vinte e cinco sujeitos preencheram os critérios diagnósticos da DSM-IV para esquizofrenia (16 masculinos, média de idade 34,4 anos, e DP=12,3), e 12 eram controles sem diagnóstico psiquiátrico (7 masculinos, média de idade 36,3 anos, DP=11,9; $p=0,674$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à idade, sexo e tabagismo ($p > 0,050$). Os grupos diferiam quanto ao estado civil ($p= 0,001$) e escolaridade ($p=0,050$), (os pacientes com esquizofrenia apresentavam menor escolaridade e menor taxa de casamento). (Tabela 4).

Tabela 4 – Caracterização da Amostra

Características	Grupo		P
	Esquizofrênicos (n=25)	Controle (n=12)	
Idade – Média ± DP	34,4 ± 12,3	36,3 ± 11,9	0,674*
Sexo – n(%)			
Masculino	16 (64,0)	7 (58,3)	1,000**
Feminino	9 (36,0)	5 (41,7)	
Nível de instrução – n(%)			
Fundamental	6 (24,0)	0 (0,0)	0,050**
Médio	16 (64,0)	7 (58,3)	
Superior	3 (12,0)	5 (41,7)	
Estado civil – n(%)			
Solteiro	23 (92,0)	5 (41,7)	0,001**
Casado	1 (4,0)	6 (50,0)	
Separado	1 (4,0)	1 (8,3)	
Tabagismo – n(%)	6 (24,0)	2 (16,7)	1,000**

* Valor obtido pelo teste *t-student*

** Valor obtido pelo teste Exato de Fisher

6.2 Características Clínicas Gerais do Grupo com Esquizofrenia

A idade de início da doença, sua evolução e o número de internações foi similar em homens e mulheres com esquizofrenia. Por outro lado, a razão entre o número de internações e os anos de doença foi significativamente maior nos homens, evidenciando que estes, relativamente ao tempo de doença, internaram mais vezes em menos tempo do que as mulheres ($p=0,014$). Além disto, os pacientes masculinos utilizavam neurolépticos atípicos em frequência muito maior do que as pacientes mulheres. (Tabela 5).

Tabela 5 - Características Clínicas do Grupo de Esquizofrênicos

Características	Sexo		P
	Masculino	Feminino	
Uso de medicação – n(%)			
Nenhuma	0 (0,0)	2 (22,2)	0,018**
#Atípica	15 (93,8)	4 (44,4)	
#Atípica/ •Típica	1 (6,3)	3 (33,3)	
Idade de início da doença (em anos) – Média ± DP	20,3 ± 7,8	17,8 ± 2,4	0,355*
Evolução da doença (em anos) – Média ± DP	12,8 ± 11,3	19,3 ± 14,6	0,221*
Nº de internações – Mediana (P25 – P75)	2,0 (1,0 – 6,3)	1,0 (0,0 – 3,5)	0,357***
Razão nº internações/evolução da doença - Mediana (P25 – P75)	0,31 (0,10 – 0,49)	0,07 (0,00 – 0,16)	0,014***

* Valor obtido pelo teste *t-student*

** Valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

*** Valor obtido pelo Teste de Mann-Whitney

#atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, amisulprida); • Típica (haloperidol, clorpromazina, levopromazina, pimósida).

6.3 Comparação dos Grupos em Relação às Escalas Ocupacionais/Sociais, BPRS e WCST

6.3.1 Comparação dos Grupos em Relação às Escalas Ocupacionais e Sociais

Como esperado, houve diferença significativa entre os grupos em relação aos diferentes desfechos funcionais, e esta diferença foi sempre na direção de escores

mostrando maior disfunção nos pacientes esquizofrênicos em comparação com os controles. Nas escalas AGF, e EAFSO, isto significou escores mais baixos nos pacientes, enquanto que nas escalas EAS total, trabalho em casa, lazer e relações familiares os pacientes tiveram escores mais elevados ($p < 0,001$). (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação dos Grupos em Relação às Escalas Sócio-Ocupacionais

Escalas	Grupo		P
	Esquizofrênicos (n=25)	Controle (n=12)	
AGF	39,4 ± 14,0	89,8 ± 4,0	<0,001*
EAFSO	41,2 ± 12,4	89,3 ± 4,8	<0,001*
EAS geral	2,6 ± 0,8	1,4 ± 0,2	<0,001*
Trabalho em casa	2,5 ± 0,9	1,4 ± 0,2	<0,001*
Lazer	3,1 ± 1,1	1,5 ± 0,4	<0,001*
Relações familiares	2,6 ± 0,9	1,3 ± 0,2	<0,001*

* Valor obtido pelo teste t-student

** Valor obtido pelo teste de Mann-Whitney

6.3.2 Comparação dos Grupos em Relação à Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)

Como era esperado, não houve diferença significativa entre os grupos nos itens referentes a “idéias de grandeza”, “humor depressivo” e “desorientação” da escala BPRS. Em todos os outros itens os pacientes com esquizofrenia apresentaram escores significativamente superiores aos controles. (Tabela 7).

Tabela 7 - Comparação dos Grupos em Relação à Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)

Escalas	Grupo		P
	Esquizofrênicos (n=25)	Controle (n=12)	
BPRS total	32,4 ± 15,2	1,6 ± 1,1	<0,001*
1- Preocupação Somática	3,0 (1,0 – 3,5)	0,0 (0,0 – 0,8)	<0,001**
2- Ansiedade	3,0 (2,0 – 3,5)	0,5 (0,0 – 1,0)	<0,001**
3- Retraimento afetivo	2,0 (1,0 – 4,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	<0,001**
4- Desorganização conceitual	2,0 (0,0 – 3,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	<0,001**
5- Sentimento de culpa	1,0 (0,0 – 2,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,003**
6- Tensão	1,0 (0,0 – 3,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,001**
7- Maneirismo e postura	1,0 (0,0 – 2,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,006**
8- Idéias de grandeza	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,344**
9- Humor depressivo	1,0 (0,0 – 2,5)	1,0 (0,0 – 1,0)	0,215**
10- Hostilidade	2,0 (0,0 – 2,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,001**
11- Desconfiança	3,0 (1,0 – 4,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	<0,001**
12- Alucinações	2,0 (0,0 -3,5)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,003**
13- Retardamento motor	1,0 (0,0 -3,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,001**
14- Falta de cooperação	1,0 (0,0 – 2,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,006**
15- Delírios	4,0 (1,0 – 4,5)	0,0 (0,0 – 0,0)	<0,001**
16- Afeto embotado	2,0 (1,5 – 4,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	<0,001**
17- Excitação	0,0 (0,0 – 2,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,019**
18- Desorientação	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,124**

* Valor obtido pelo teste t-student

** Valor obtido pelo teste de Mann-Whitney

6.3.3 Comparação dos Grupos em Relação ao Desempenho no WCST

Também como era esperado, os pacientes com esquizofrenia apresentaram um desempenho significativamente inferior aos controles no WCST. Apesar de disporem de 128 ‘cartas’, os pacientes, em média, completaram apenas 3 de 10 categorias possíveis (ver métodos), contrastando com os controles, cuja média foi de aproximadamente 9 categorias completadas ($p < 0,001$). (Tabela 8).

Tabela 8 - Comparação dos Grupos em Relação ao Teste Neuropsicológico

Escalas	Grupo		P
	Esquizofrênicos (n=25)	Controle (n=12)	
WCST			
Categorias	3,2 ± 3,4	8,8 ± 1,1	<0,001*

* Valor obtido pelo teste t-student

** Valor obtido pelo teste de Mann-Whitney

6.4 Comparações dos Perfis Metabólicos entre os Pacientes com Esquizofrenia e os Controles

6.4.1 Comparação dos perfis metabólicos à ^1H ERM da região do córtex pré-frontal dorsolateral nos pacientes com esquizofrenia e nos controles.

Houve diferença significativa entre os grupos no CFDL direito em relação às razões metabólicas NAA/Cr ($p=0,009$), NAA/Co ($p=0,001$), e NAA/(Cr+Co) ($p=0,001$), que estavam diminuídas no grupo de esquizofrênicos. Quando ajustados para idade, escolaridade e sexo, essas diferenças permaneceram significativas. (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação dos Grupos em Relação aos Metabólitos-CFDL

Áreas cerebrais	Metabólitos	Grupo		P*	P**
		Esquizofrênicos (n=25)	Controle (n=12)		
		Média ± DP	Média ± DP		
CFDLD	NAA/Cr	1,46 ± 0,25	1,68 ± 0,34	0,032	0,009
	NAA/Co	1,29 ± 0,20	1,58 ± 0,27	0,001	0,001
	Co/Cr	1,13 ± 0,15	1,07 ± 0,17	0,282	0,467
	NAA/(Cr + Co)	0,68 ± 0,10	0,81 ± 0,13	0,003	0,001
CFDLE	NAA/Cr	1,47 ± 0,32	1,63 ± 0,27	0,162	0,134
	NAA/Co	1,36 ± 0,32	1,42 ± 0,30	0,548	0,588
	Co/Cr	1,10 ± 0,15	1,16 ± 0,16	0,255	0,176
	NAA/(Cr + Co)	0,70 ± 0,15	0,76 ± 0,13	0,316	0,317

* Valor obtido pelo teste t-student

** Valor obtido pela Análise de Covariância (ANCOVA) ajustado para idade, escolaridade e sexo.

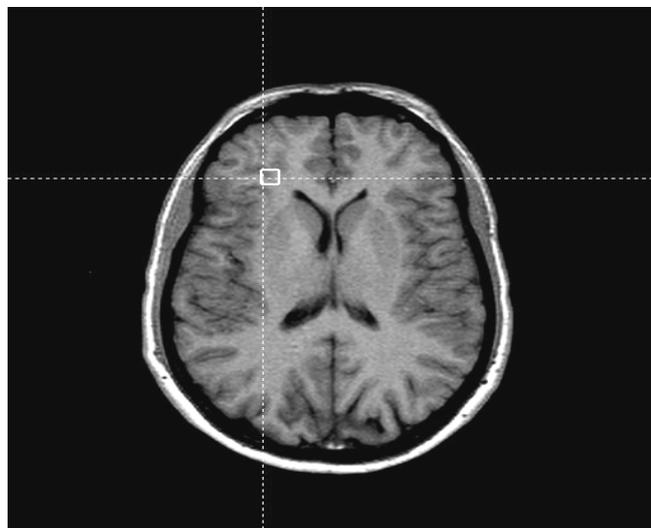


Figura 4 - Ilustração da localização do espectro metabólico à ^1H ERM do CFDL à direita.

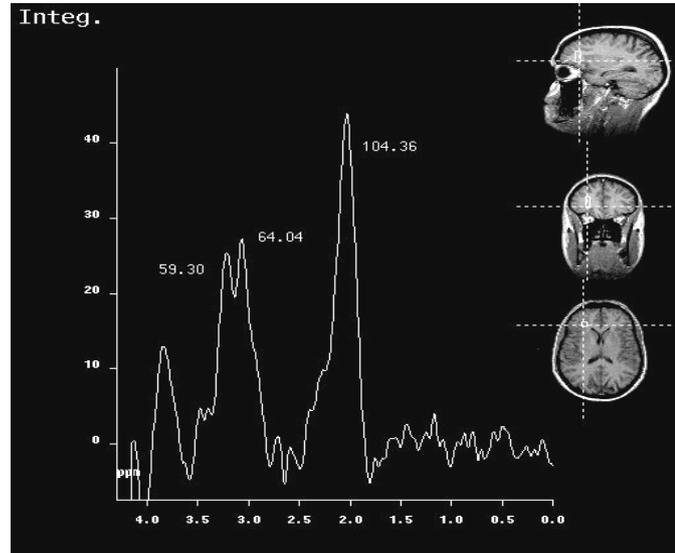


Figura 5 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do CFDL direito de indivíduo controle.

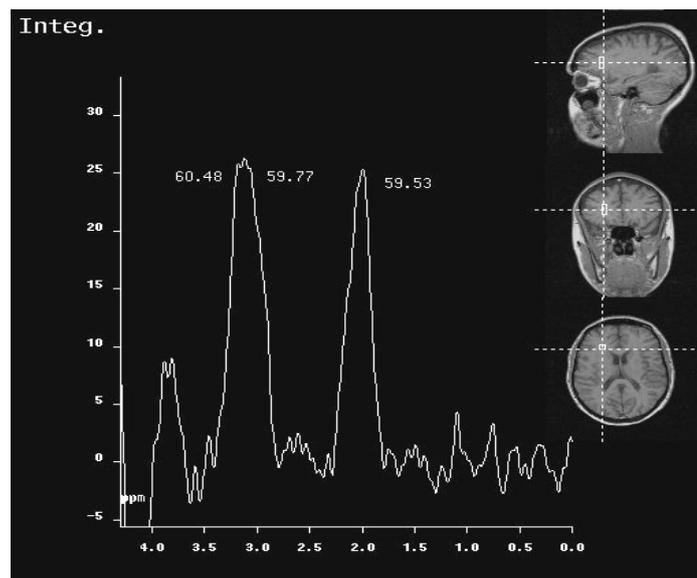


Figura 6 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do CFDL direito de paciente com esquizofrenia.

6.4.2 Comparação dos perfis metabólicos à ^1H ERM nos núcleos caudado e putâmen nos pacientes com esquizofrenia e nos controles

Quando ajustados para idade, escolaridade e gênero, diferenças significativas foram obtidas no putâmen esquerdo nas razões metabólicas NAA/Co ($p= 0,020$) e NAA/(Cr+Co) ($p= 0,046$), que também estavam diminuídas no grupo de esquizofrênicos (Tabela 10).

Tabela 10 - Comparação dos Grupos em Relação aos Metabólitos- GB

Áreas cerebrais	Metabólitos	Grupo		P*	P**
		Esquizofrênicos (n=25)	Controle (n=12)		
		Média \pm DP	Média \pm DP		
NCD	NAA/Cr	1,41 \pm 0,27	1,41 \pm 0,17	0,998	0,569
	NAA/Co	1,31 \pm 0,20	1,32 \pm 0,13	0,956	0,550
	Co/Cr	1,08 \pm 0,16	1,06 \pm 0,09	0,660	0,673
	NAA/(Cr + Co)	0,68 \pm 0,10	0,68 \pm 0,07	0,910	0,565
NCE	NAA/Cr	1,32 \pm 0,23	1,39 \pm 0,26	0,399	0,172
	NAA/Co	1,25 \pm 0,24	1,28 \pm 0,23	0,737	0,339
	Co/Cr	1,06 \pm 0,12	1,07 \pm 0,21	0,923	0,987
	NAA/(Cr + Co)	0,64 \pm 0,11	0,66 \pm 0,10	0,569	0,228
putâmen	NAA/Cr	1,52 \pm 0,23	1,55 \pm 0,20	0,742	0,562
	NAA/Co	1,59 \pm 0,24	1,71 \pm 0,35	0,207	0,073
	Co/Cr	0,97 \pm 0,13	0,93 \pm 0,16	0,410	0,299
	NAA/(Cr + Co)	0,77 \pm 0,10	0,81 \pm 0,11	0,330	0,151
putâmen	NAA/Cr	1,34 \pm 0,25	1,43 \pm 0,24	0,340	0,116
	NAA/Co	1,35 \pm 0,26	1,56 \pm 0,37	0,064	0,020
	Co/Cr	1,00 \pm 0,12	0,95 \pm 0,20	0,435	0,600
	NAA/(Cr + Co)	0,37 \pm 0,12	0,73 \pm 0,11	0,150	0,046

* Valor obtido pelo teste t-student

** Valor obtido pela Análise de Covariância (ANCOVA) ajustado para idade, escolaridade e sexo. NCD (núcleo caudado direito); NCE (núcleo caudado esquerdo)

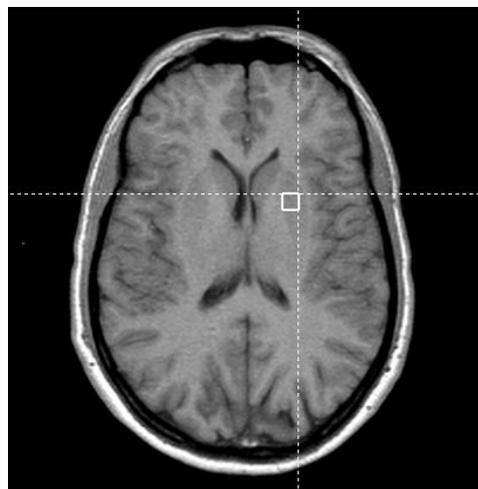


Figura 7 - Ilustração da localização do espectro metabólico à ^1H ERM do putâmen à esquerda.

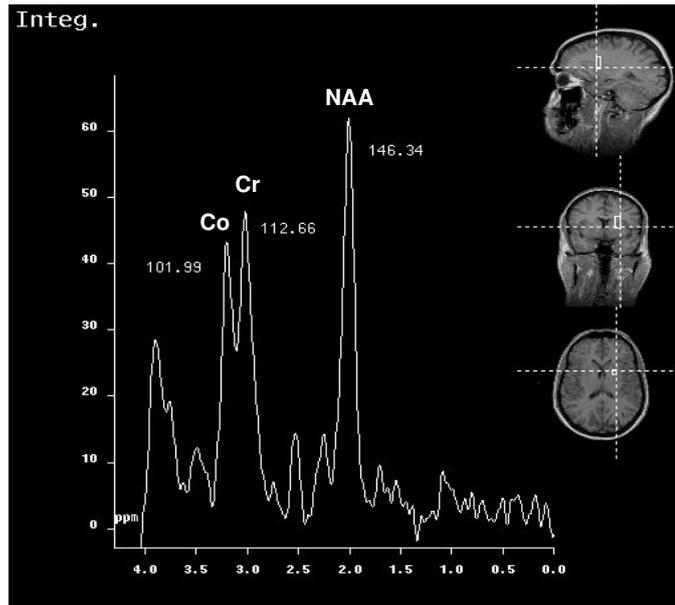


Figura 8 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM de gânglios da base (putâmen) à esquerda de indivíduo controle.

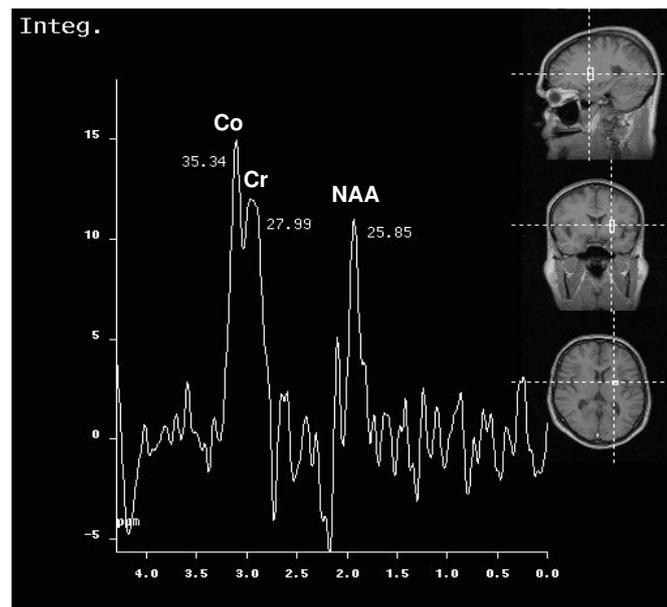


Figura 9 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM de gânglios da base (putâmen) à esquerda de paciente com esquizofrenia.

6.4.3 Comparação dos perfis metabólicos à ^1H ERM nos tálamos (T) nos pacientes com esquizofrenia e nos controles

Já nos tálamos, a única diferença significativa encontrada foi que, no tálamo esquerdo (TE), a razão Co/Cr estava elevada ($p=0,013$) nos pacientes com esquizofrenia. (Tabela 11).

Tabela 11 - Comparação dos Grupos em Relação aos Metabólitos- T

Áreas cerebrais	Metabólitos	Grupo		P*	P**
		Esquizofrênicos (n=25) Média ± DP	Controle (n=12) Média ± DP		
TD	NAA/Cr	1,82 ± 0,32	1,67 ± 0,28	0,188	0,234
	NAA/Co	1,58 ± 0,23	1,49 ± 0,18	0,260	0,156
	Co/Cr	1,15 ± 0,11	1,13 ± 0,17	0,613	0,923
	NAA/(Cr + Co)	0,84 ± 0,13	0,78 ± 0,10	0,175	0,154
TE	NAA/Cr	1,82 ± 0,21	1,69 ± 0,31	0,155	0,391
	NAA/Co	1,58 ± 0,22	1,61 ± 0,36	0,768	0,318
	Co/Cr	1,19 ± 0,20	1,08 ± 0,19	0,097	0,013
	NAA/(Cr + Co)	0,84 ± 0,10	0,81 ± 0,12	0,455	0,996

* Valor obtido pelo teste t-student

** Valor obtido pela Análise de Covariância (ANCOVA) ajustado para idade, escolaridade e sexo.

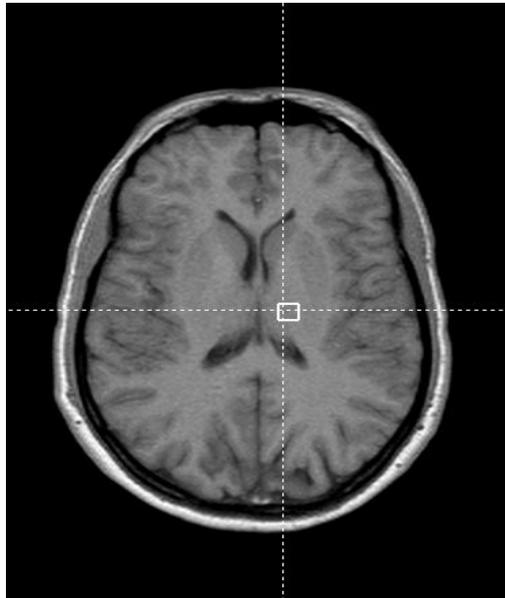


Figura 10 - Ilustração da localização do espectro metabólico à ¹H ERM do tálamo à esquerdo.

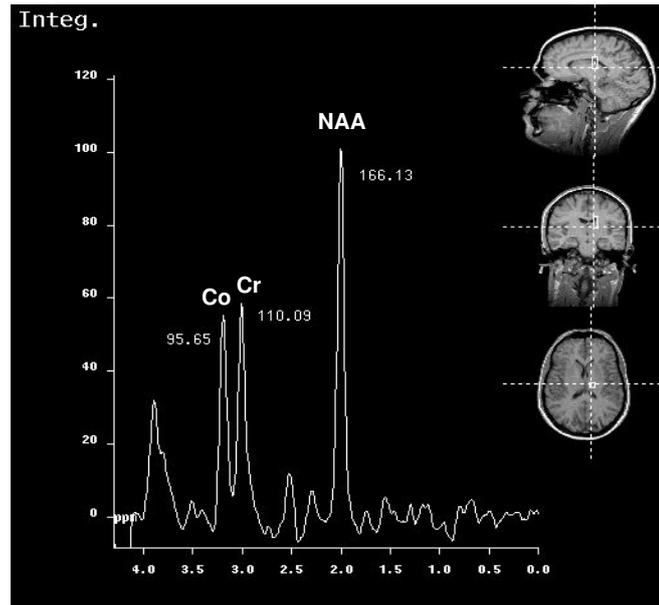


Figura 11 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do tálamo à esquerda de indivíduo controle.

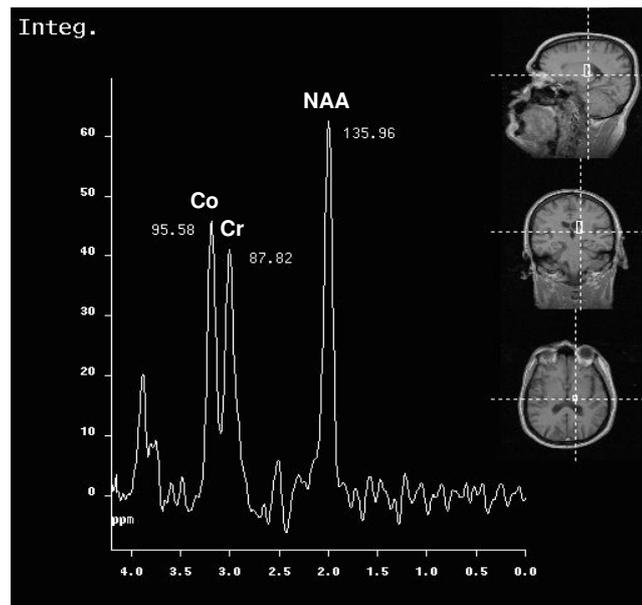


Figura 12 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do tálamo à esquerda de paciente com esquizofrenia.

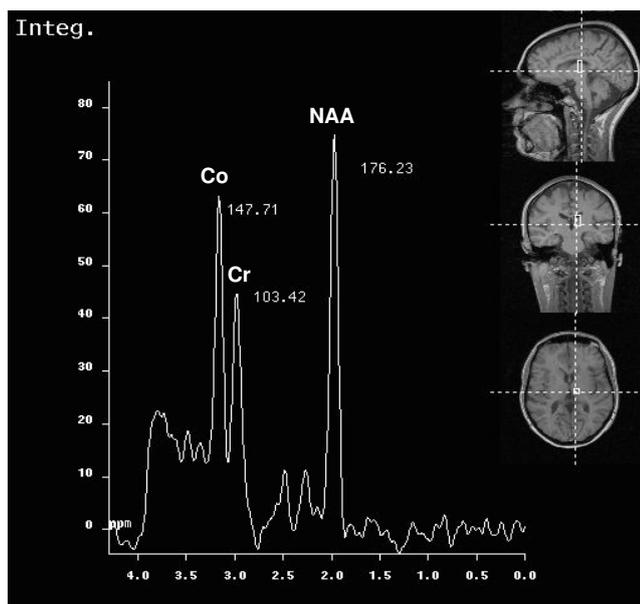


Figura 13 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do tálamo à esquerda de paciente com esquizofrenia.

6.5 Correlações entre Razões Metabólicas em Estruturas dos Circuitos Fronto-Tálamo-Estriatais e Desfechos Funcionais

Apenas no CFDL do hemisfério direito houve correlações significativas entre razões metabólicas e desfechos funcionais. Nesta região, os escores da escala AGF correlacionaram-se positivamente com as razões metabólicas NAA/Co ($p= 0,005$) e NAA/Cr+Co ($p= 0,020$). Nessa mesma região, os escores da escala EAFSO correlacionaram-se positivamente com as razões metabólicas NAA/Co ($p= 0,009$) e NAA/Cr+Co ($p= 0,026$), tanto no grupo de pacientes quanto nos controles. Menores escores nas escalas acompanharam-se de reduções significativas nas razões metabólicas mensuradas no CFDL direito. As figuras 14, 15, 16 e 17 ilustram estas correlações e o grau de significância estatística. Em cada um dos gráficos, nota-se que os pacientes estão principalmente agrupados no quadrante inferior esquerdo, onde correlacionam-se os menores escores nas escalas com os menores índices metabólicos. Por outro lado, não foram encontradas correlações significativas entre razões metabólicas e os escores na escala EAS em nenhuma das estruturas estudadas nos circuitos fronto-tálamo-estriatais.

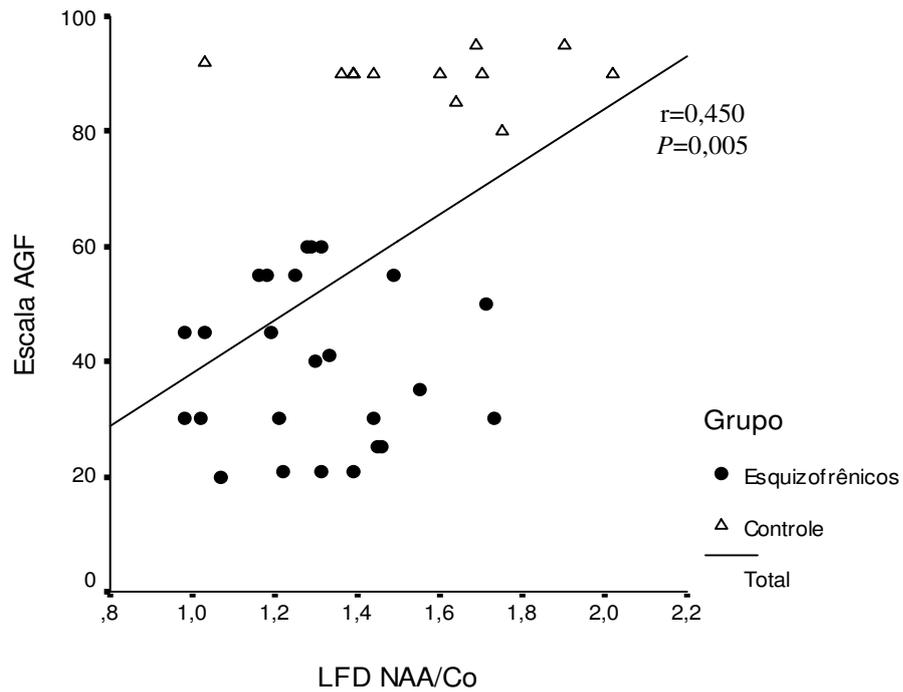


Figura 14 – Diagrama de dispersão da associação entre o escore do AGF e o metabólito NAA/Co no CFDL direito conforme o grupo.

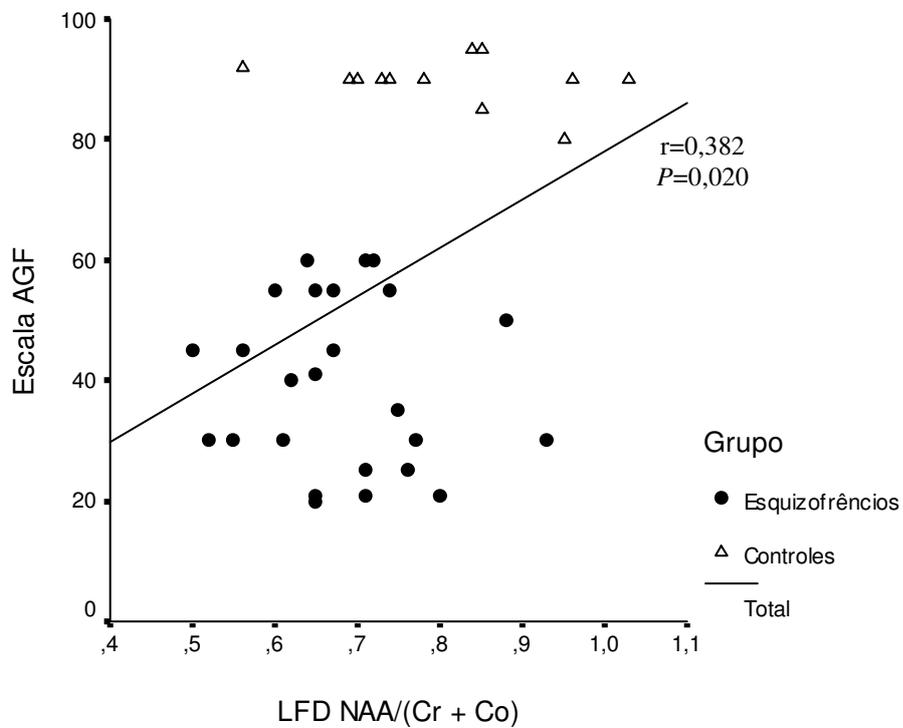


Figura 15 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore do AGF e o metabólito NAA(Cr+ Co) no CFDL direito conforme o grupo.

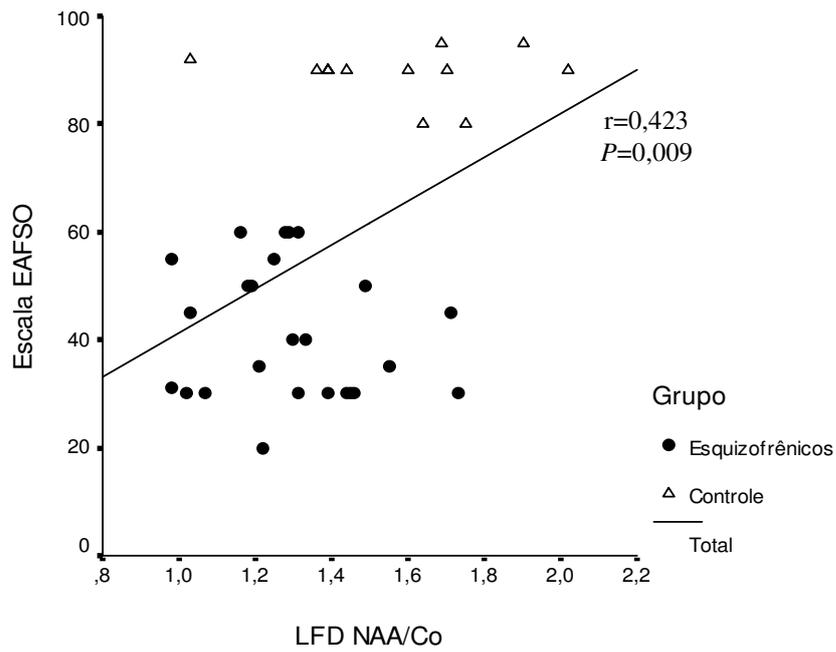


Figura 16 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore do EAFSO e o metabólito NAA/Co no CFDL direito.

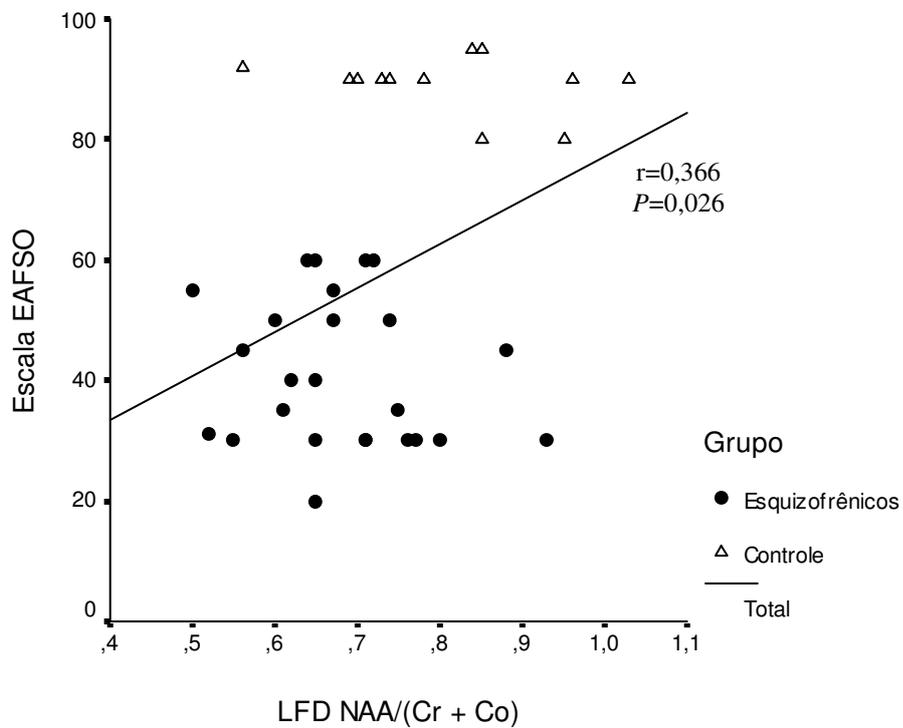


Figura 17 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore do EAFSO e o metabólito NAA(Cr+Co) no CFDL direito.

6.6 Correlações entre Razões Metabólicas em Estruturas dos Circuitos Fronto-Tálamo-Estriatais e Gravidade dos Sintomas

6.6.1 Escores totais na BPRS

Observou-se uma associação negativa significativa entre o BPRS Total e a razão NAA/Co ($p= 0,026$) no CFDL direito, na qual, quanto menor a razão metabólica, mais altos os escores – ou seja, maior a gravidade dos sintomas. Na figura 18, nota-se que os grupos ficaram espacialmente separados sendo que os esquizofrênicos, em sua maioria, concentram-se no canto superior esquerdo, onde confluem os maiores escores de gravidade com as menores razões metabólicas NAA/Co.

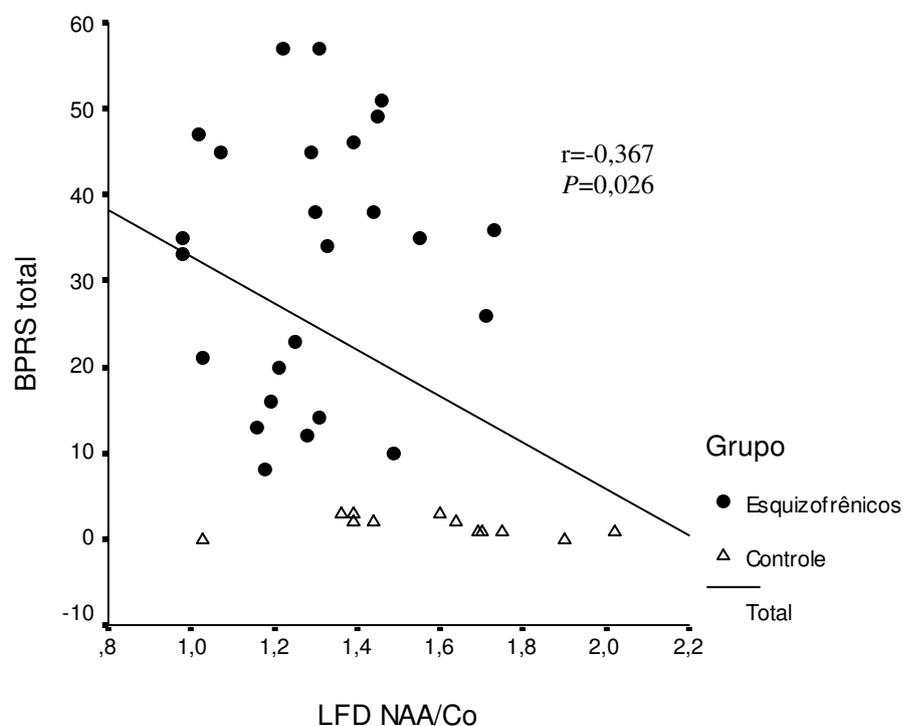


Figura 18 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore do BPRS total e o metabólito NAA/CO no CFDL direito

6.7 Correlações entre Razões Metabólicas em Estruturas dos Circuitos Frontotálamo-Estriatais e Desempenho no WCST

Houve uma associação inversamente significativa entre a razão NAA/Cr ($p=0,050$) no T direito e o número de categorias completadas no WCST. Indivíduos com a razão NAA/Cr aumentada no TD completaram um número menor de categorias. (Figura 19).

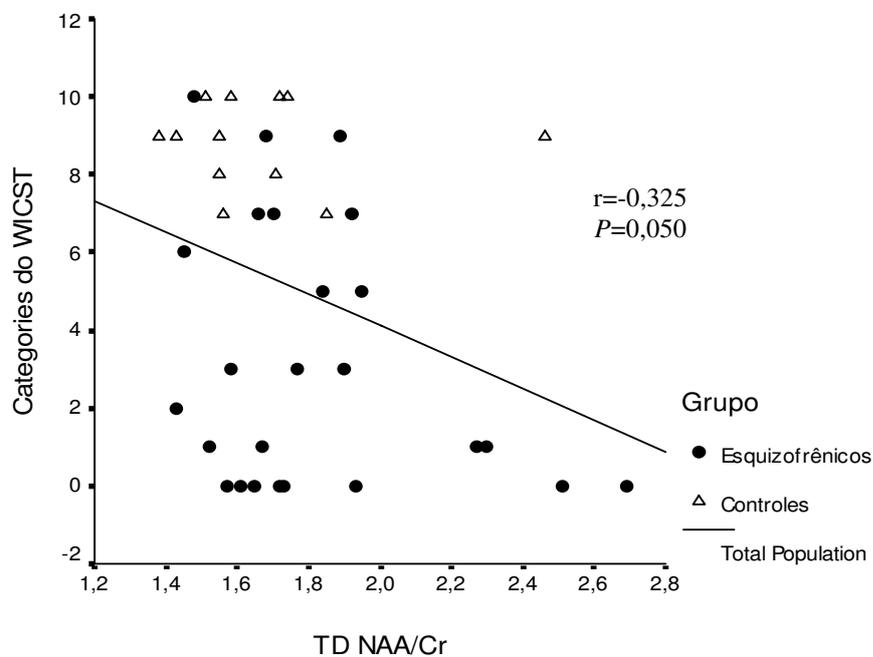


Figura 19 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore e as categorias do WCST e o metabólito NAA/Cr no tálamo direito.

Por outro lado, houve uma associação direta entre a razão NAA/Co ($p=0,050$) no CFDL direito e o número de categorias completadas no WCST: indivíduos com a razão NAA/Co diminuída no CFDL direito completaram um número menor de categorias no WCST. (Figura 20).

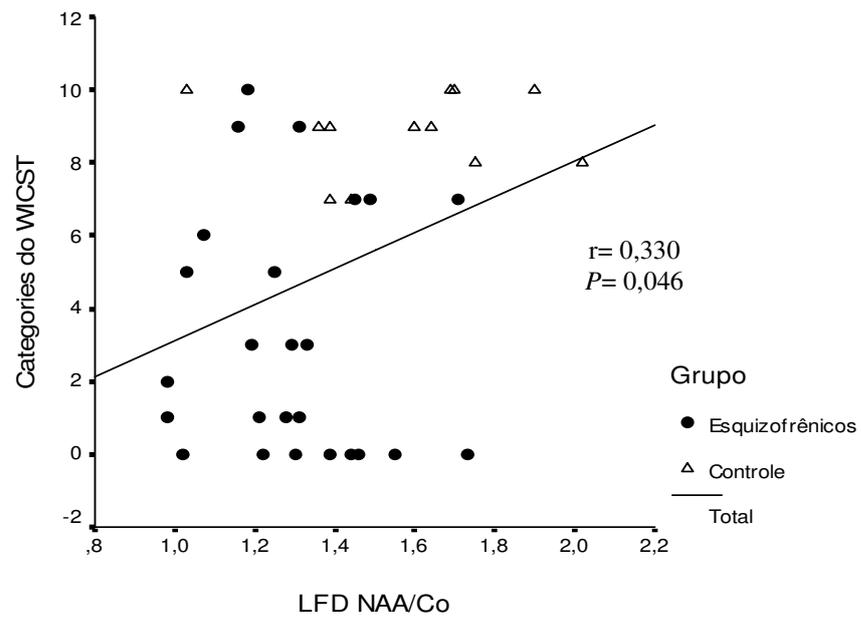


Figura 20 - Diagrama de dispersão da associação entre o escore e as categorias do WCST e o metabólito NAA/CO no CFDL direito.

7 DISCUSSÃO

Conforme esperado, os pacientes com esquizofrenia apresentaram escores mais disfuncionantes nas escalas ocupacionais e sociais, pior desempenho no WCST e maior intensidade de sintomas na BPRS, em comparação com o grupo controle. Embora todos estes aspectos já estejam amplamente documentados na literatura (BRAFF et al., 1991; BUCHAIM et al., 2003; ERTUĞRUL; Ulug, 2005; FASSINO et al., 2003; GOLDMAN; AXELROD; TOMPKINS, 1992; GREEN, 1996; KASAI et al., 2002; LIBERMAN et al., 1998; McGURK et al., 2004; NAKANO et al., 2004; PANTELIS et al., 1999; PERKINS et al., 2005; SILVER et al., 2005; VÁZQUEZ- BARQUERO, 2000; WILDER-WILLIS et al., 2002), eles reforçam a evidência de que os dois grupos são diferentes. Desta maneira, nossos achados iniciais de graves alterações ocupacionais e sociais apresentados pelos pacientes serve de base clínica para validar a relevância das alterações metabólicas encontradas nos circuitos fronto-tálamo-estriatais (FTE).

Este robusto corpo de evidências acumulado que tem relacionado a sintomatologia da esquizofrenia com alterações no metabolismo cerebral (ABBOTT et al., 2006; ANDREASEN, 1992; BARON, 1998; BERTOLINO et al., 1996; BUSTILLO et al., 2002b; DEICKEN et al., 1997; ENDE et al., 2001; FUJIMOTO et al., 1996; JAKARY et al., 2005; KASAI et al., 2002; OHARA et al., 2000; OMORI et al., 2000; O'NEILL et al., 2004; PAE et al., 2004; SIGMUNDSSON et al., 2003) e com pior desempenho no WCST (BELLINO et al., 2004; BRAFF et al., 1991; PENADÉS et al., 2003), contrasta com a virtual ausência de estudos relacionando desfechos funcionais (prejuízo ocupacional e social) medidos pelas escalas AGF, EAFSO e EAS, com metabolismo cerebral avaliados por RME nos circuitos FTE. A única exceção se deve ao estudo desenvolvido por Sigmundsson e cols. (2003), relacionando alterações metabólicas em CFDL à ERM e escores da Escala da Avaliação Global-Eixo V da DSM-IV (AGF).

Além do lobo frontal, particularmente o CFDL, estudos de imagem estrutural e espectroscópica cerebral implicam também os componentes subcorticais destes circuitos, notadamente os tálamos (DEICKEN et al., 2000; DELAMILLIEURE et al., 2000a; JAKARY et al., 2005; OMORI et al., 2000; O'NEILL et al., 2004) e os gânglios

da base (ANDO et al., 2002; BUSTILLO et al., 2002b; FUJIMOTO et al., 1996; GIMENEZ et al., 2003; OHARA et al., 2000) na patogenia da esquizofrenia. Entretanto, não há dúvidas de que perspectiva puramente anatômica seja de perda de volume ou redução histológica em estruturas cerebrais, não permite um avanço do conhecimento em termos mais amplos do processo desta doença. O entendimento fisiopatológico que se deseja vai além das alterações anatômicas, e mesmo além do nível neuroquímico básico que mostra alterações na neurotransmissão dopaminérgica nas vias mesoestriatais, mesolímbicas e mesocorticais. O que se busca é uma aproximação entre desfechos funcionais e suas relações com alterações em nível celular nas estruturas afetadas. É neste contexto que se insere o presente estudo, que buscou uma dissecação anátomo-metabólica da esquizofrenia, em especial dos determinantes metabólicos neuronais da disfuncionalidade destes pacientes. Imaginamos que uma parte deste objetivo maior foi atingida, embora o instrumental de que se dispõe no momento permite apenas inferências iniciais sobre alterações metabólicas neurono-gliais na esquizofrenia. Muito dos resultados que se obteve guardam uma relação direta com observações já consagradas em estudos da estrutura cerebral de redução no volume neuronal, particularmente no córtex frontal. A seguir discute-se estes achados, procurando combinar a neurobiologia com a funcionalidade destes indivíduos.

7.1 Caracterização da Amostra

A amostra deste estudo estava aproximadamente balanceada para as variáveis demográficas: idade, gênero e etnia. No entanto, havia diferença estatisticamente significativa quanto a estado civil e escolaridade. Particularmente, não se conseguiu balancear os controles em relação aos pacientes no que se refere a estas duas últimas variáveis, devido a uma involuntária seleção dos controles causada por impedimentos diversos, como recusa em realizar o exame, presença de doença mental, artefatos metálicos, hipertensão arterial sistêmica grave com isquemia cerebral, e claustrofobia que, coincidentemente, estavam presentes em sujeitos solteiros e com baixa escolaridade. No entanto, as diferenças apresentadas

pelos pacientes em relação aos controles estão de acordo com o perfil de população de esquizofrênicos, com baixa escolaridade e menos casamentos que a população geral, como tem sido amplamente documentado (LAMPERT; KINSLEY, 2006; SHIRAKAWA, 1992). Na amostra estudada, 92% dos pacientes eram solteiros e 24% haviam estudado apenas até o ensino fundamental, demonstrando as dificuldades de adaptação sócio-ocupacional.

7.2 Características Clínicas Gerais do Grupo com Esquizofrenia

Ainda que a idade de início da doença, sua evolução e o número de internações tenha sido similar entre homens e mulheres, o fato de os pacientes masculinos terem sido internados mais vezes em menor período de tempo, demonstra uma tendência destes últimos terem apresentado uma forma mais grave da doença. Assim, nossos achados alinham-se com os da literatura, onde as mulheres costumam ter um curso mais benigno e um menor número de internações psiquiátricas, possivelmente em função de uma melhor adaptação psicossocial no período pré-mórbido (MAJ; SARTORIUS, 2005; MUESER; MCGURK, 2004). Quanto ao fato de homens estarem usando mais neurolépticos atípicos, pode representar dois tipos de vieses: amostra feminina pequena, e mulheres com mais idade e/ou com forma mais benigna de doença.

7.3 Comparação dos Grupos (Esquizofrênicos e Controles) em Relação às Escalas Ocupacionais e Sociais, BPRS e WCST

7.3.1 Comparação dos Grupos em Relação às Escalas Ocupacionais e Sociais

O achado esperado deste estudo foi a confirmação de diferenças significativas no funcionamento sócio-ocupacional dos pacientes, quando comparados aos controles. Da mesma forma, confirmou-se a sensibilidade das

Escalas AGF e EAFSO em detectar tais diferenças. Nas escalas AGF e EAFSO, o grupo dos pacientes esquizofrênicos apresentou escores significativamente mais baixos, indicando maior prejuízo no teste de realidade, no julgamento, na comunicação e nas relações ocupacionais e sociais. Além disso, os pacientes com mais tempo de doença apresentaram escores mais baixos, indicando um deterioro ocupacional relacionado à cronicidade da doença, conforme também sugerido por diferentes estudos (LIBERMAN et al., 1998; SHIRAKAWA et al., 1992).

Na escala EAS-Abreviada (três itens), que detecta aspectos bastante simples de atividades ocupacionais, de lazer e relações familiares, os pacientes apresentaram escores mais altos, também demonstrando pior desempenho em relação aos controles: não conseguiam trabalhar nem mesmo em casa, manter uma relação familiar e tampouco desfrutar de lazeres do cotidiano.

7.3.2 Comparação dos Grupos em Relação à Escala BPRS

Os pacientes com esquizofrenia, como era esperado, apresentaram escores mais elevados em diversas áreas indicativas de psicopatologia, englobando ansiedade, preocupações somáticas, tensão, retraimento emocional, embotamento afetivo, delírios, alucinações, desconfianças e hostilidades. Por outro lado, o fato de não termos detectado diferença significativa entre os grupos nos itens referentes a “idéias de grandeza”, “humor depressivo” e “desorientação”, deve-se às características próprias da esquizofrenia, que não costuma cursar com este tipo de sintomatologia (mais prevalente em Transtorno de Humor).

Como esperado, os controles apresentaram escores mais baixos na maioria dos itens da BPRS. É possível que o mesmo viés involuntário de seleção de controles referido acima seja, ao menos parcialmente, responsável por este achado.

7.3.3 Comparação dos Grupos em Relação ao WCST

No WCST, também como esperado, pacientes com esquizofrenia completaram bem menos categorias do que os controles. Este é talvez o teste mais utilizado para demonstrar disfunção executiva nesta população (BELLINO et al., 2004; BRAFF et al., 1991; GREEN, 1996; NAKONO et al., 2004; PENADÉS et al., 2003), e os achados deste estudo claramente apontam na mesma direção do que vem sendo documentado. Apesar de que alguns pacientes com esquizofrenia podem ter performances muito boas no WCST (BERTOLINO et al., 2000a), a grande maioria expressa com clareza suas dificuldades para formar novos conceitos e flexibilizar a tomada de decisões através de performances muito empobrecidas neste teste. As decisões destes pacientes eram perseverativas, e mesmo quando avisados que haviam errado na escolha da carta, eram geralmente incapazes de buscar soluções alternativas. Na vida cotidiana de pacientes com esquizofrenia isto se manifesta pela incapacidade de se adaptar a situações diferentes ou passar de uma tarefa para outra. Nossos achados se alinham com vários estudos citados na revisão de Heaton (2005).

7.4 Perfis Metabólicos nos Circuitos Fronto-Tálamo-Estriatais em Pacientes com Esquizofrenia: Uma Visão Anátomo-Química

Pacientes com esquizofrenia apresentaram uma série de anormalidades metabólicas mensuradas à ERM nos circuitos FTE, notadamente no córtex pré-frontal dorsolateral, no putâmen e no tálamo. Tomados em conjunto, os achados alinham-se com os de diversos autores, que correlacionam a sintomatologia da esquizofrenia com alterações espectroscópicas em estruturas corticais e subcorticais dos circuitos FTE (BERTOLINO et al., 1998a, 2000b, 2003; KASAI et al., 2002; VARGAS, 2004). Além disto, embora o único estudo identificado (SIGMUNDSSON et al., 2003) já apontasse para correlações entre disfunções ocupacionais e sociais e alterações espectroscópicas, o presente estudo aprofundou estes aspectos,

mostrando correlações significativas entre diferentes desfechos funcionais medidos por outras duas escalas (EAFSO, EAS), além da AGF (utilizada por este autor).

7.4.1 Perfis metabólicos nas regiões pré-frontais dorsolaterais

No CFDL do hemisfério direito, os pacientes apresentaram redução nas razões metabólicas NAA/Cr, NAA/Co e NAA/(Cr+Co) quando comparados aos controles. Isto está de acordo com estudos empregando a ¹H-ERM no CFDL de pacientes com esquizofrenia, onde tem sido relatado o decréscimo do pico da razão NAA/Cr, indexado a uma possível patologia neuronal (AUER et al., 2001; BERTOLINO et al., 1996, 1998a e 1998b; DEICKEN et al., 1997; PAE et al., 2004; SANCHES et al., 2004).

Do ponto de vista quantitativo, encontramos no grupo de pacientes uma redução percentual da razão NAA/Cr de 10 a 15% em relação aos níveis médios dos controles. Este achado é semelhante aos encontrados por outros autores (DEICKEN et al., 1997; LEWIS; GONZALEZ-BURGOS, 2000; O'NEILL et al., 2004; STEEL et al., 2001). Aparentemente, esta redução já está presente desde o início da doença, conforme dados de Bertolino e colaboradores (2000c, 2003) que, de uma certa forma, foram confirmados neste estudo, onde não encontrou-se diferença na redução da razão NAA/Cr em pacientes com maior ou menor duração em anos de doença. Tomados em conjunto, estes achados sugerem que as reduções da razão NAA/Cr refletem patologia neuronal possivelmente ligada ao desenvolvimento, e não representem acúmulo de patologia ao longo da vida ou efeito da administração prolongada de neurolépticos. Desta maneira, os dados derivados da espectroscopia alinham-se com aqueles já bem documentados dos estudos estruturais que mostram que dilatação ventricular e outras mensurações de volume cerebral já estão alteradas desde o primeiro surto da doença (BUSATTO ; GARRIDO ; CRIPPA, 2004; ELKIS, 2000; GOLDBERG, 2002; JERNIGAN et al., 1991; MESULAN, 2000; PLISZKA, 2004; WARD et al., 1996; ZYPURSKY et al., 1992). Por conseguinte, os achados de redução das razões do NAA/Cr, NAA/Co e NAA/(Cr+Co) no CFDL destes pacientes apóia a hipótese que a redução de NAA, (levando-se em conta que

a creatina é um metabólito estável), pode representar uma forma de hipofunção neuronal expressando-se sintomatologicamente na forma de disfunção executiva: dificuldades de atentar para objetivos e conseqüências no futuro. A dificuldade com a representação de cenários futuros, segundo essa hipótese, seria responsável pelas dificuldades de motivar-se para alcançar metas futuras, ativar-se para tarefas, sustentar a atenção, inibir comportamentos impulsivos, aprender com os erros (problemas com o monitoramento), corrigir a 'rota' e, com isto, atingir objetivos. Estes pacientes com a síndrome de disfunção executiva (SDE) mostram-se apáticos, inflexíveis e sem iniciativa. Por outro lado, exibem momentos de impulsividade, distraibilidade excessiva e perda do controle sobre o próprio comportamento. Além disso, estes pacientes enfrentam dificuldades para entender o sentido global daquilo que está ocorrendo ao seu redor. Eles podem trabalhar de forma rotineira, mas não conseguem lidar com situações novas. Tomados em conjunto, esses sintomas caracterizam aquilo que no passado era denominado de síndrome do lobo frontal e hoje, *hipofrontalidade*. Neste aspecto os achados deste estudo alinham-se com os de diversos autores (BERTOLINO et al., 1998a, DELAMILLIEURE et al., 2004; PAE et al., 2004).

Neste estudo encontrou-se a razão dos picos do NAA/Co e NAA/(Cr+Co) diminuídos. Ao contrário do que é aceito para a creatina, a colina não é um metabólito estável, o que permite inferir que estas razões estão diminuídas às custas da elevação da colina, possivelmente expressando quebra de mielina e gliose reativa, e apoiando a hipótese de transtorno da membrana na esquizofrenia. Isto remete, novamente, a um transtorno no desenvolvimento neuronal, também hipotetizado por diversos autores (AUER et al., 2001; BERTOLINO et al., 1996, 1998b, 2000b; DEICKEN et al., 1997; O'NEILL et al., 2004).

Alguns estudos recentes mostram evidências que essa diminuição do NAA pode ser representativa de uma disfunção reversível da atividade da mitocôndria neuronal, relacionando-a com o metabolismo energético via ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs) (MADHAVARAO; NAMBOODIRI, 2006). Nesta linha de hipótese é possível que a redução do NAA possa evidenciar um déficit energético ainda não esclarecido (MOFFET et al., 2006). Harte e cols., (2005) sugerem que haja uma relação entre a redução do NAA com a elevação da dopamina, baseados em estudos com animais, onde os níveis cerebrais de NAA elevaram-se em ratos

saudáveis depois de prolongada administração de haloperidol (um clássico bloqueador de receptores dopaminérgicos). Estes achados, se confirmados em pacientes com esquizofrenia, podem sugerir que a excessiva disponibilidade de dopamina nestes pacientes pode diminuir a atividade energética mitocondrial e, conseqüentemente, os níveis de NAA, assim levando a uma sutil disfunção neuronal, sem que haja, forçosamente, uma lesão ou destruição celular. Apoiada nesta hipótese montada a partir dos efeitos de neurolépticos em ratos saudáveis, surge uma questão: por que os níveis de NAA estão reduzidos nos pacientes com esquizofrenia do estudo, que utilizavam bloqueadores dopaminérgicos de forma continuada ao longo da vida? Em um primeiro momento, este paradoxo parece inviabilizar a hipótese dopaminérgica da redução de NAA. Entretanto, se levarmos em conta a hipótese mais aceita da esquizofrenia como uma patologia do desenvolvimento precoce na vida, com lesões antecedendo em mais de uma década o surgimento da doença, é possível hipotetizar que mesmo um bloqueio dopaminérgico significativo não seja capaz de modificar os níveis intracelulares de NAA e a disfunção metabólica concomitante, uma vez que existe uma alteração do desenvolvimento e, não um cérebro sadio, como no estudo com ratos. A confirmação desta hipótese requer repetição de estudos com dois modelos diferentes: uma estudando efeito de neurolépticos em modelo animal de esquizofrenia (ratos com alterações comportamentais independentes de desenvolvimento cerebral) (LIPSKA; WEINBERG, 2000), e outra estudando o mesmo efeito de neurolépticos em voluntários sadios.

7.4.2 Perfis metabólicos nos núcleos caudado e putâmen

Neste estudo observamos reduções significativas no putâmen esquerdo dos pacientes para as razões NAA/Co e NAA (Cr+Co) em relação aos controles sadios. Interessantemente, a literatura tem apontado resultados conflitantes quanto a alterações metabólicas no estriado de pacientes com esquizofrenia. Enquanto a maioria dos autores (BERTOLINO et al., 1996, 1998a, 2001; BROOCKS, 1998; CALLICOTT et al., 2000; DEIKEN et al., 1997; ENDE et al., 2001; FUJIMOTO et al., 1996; O'NEILL et al., 2004; VOLZ, 1998) relataram achados semelhantes aos deste

estudo, de redução estriatal da razão NAA/Co, dois estudos encontraram resultados divergentes. Ohara e seu grupo (2000) não encontraram diferenças entre pacientes e controles, e Giménez e cols., 2003, ao contrário, relatam elevação desta mesma razão metabólica no estriato. É possível que estes dois estudos tenham divergido por questões metodológicas: o primeiro por erro beta, tamanho amostral inadequado (10 pacientes e 10 controles), e o segundo por falha em controlar para fatores de confundimento, como idade, sexo, educação, gravidade da doença, e tempo de doença.

Uma possível causa para a elevação destas razões documentadas por Giménez e cols. (2003), pode estar relacionada à localização anatômica do vóxil, tempo de duração da doença ou ao efeito de uso prolongado de neuroléptico típico. Se o vóxil for colocado em substância branca ou cinzenta, o resultado diferirá. O NAA é mais concentrado em substância cinzenta, e uma menor proporção desta pode conduzir para uma diminuição das medidas de NAA.

Por outro lado, o estudo de Ando relaciona a elevação da razão Co/Cr à elevação da colina. Neste aspecto, os achados do presente estudo, de redução da razão do NAA/Co e NAA (Cr+Co) pode ser às custas da elevação da colina, associado ao fato de o NAA encontrar-se diminuído na quase totalidade dos estudos semelhantes ao desta pesquisadora.

De qualquer maneira não está estabelecido o exato papel destes metabólitos na expressão clínica da esquizofrenia.

7.4.3 Perfis metabólicos nos tálamos

A relação Co/Cr estava aumentada no tálamo esquerdo dos pacientes pesquisados, e este achado, ainda que se alinhe ao do estudo de Auer e cols. (2001), onde encontraram a colina elevada, conflitua com todos os outros na literatura (AUER et al., 2001; BERTOLINO et al., 1996, 1998c, 2001; BROOCKS, 1998; CALLICOTT et al., 2000; DEIKEN et al., 1997, 2000; OMORI et al, 2000; THÉBERGE et al., 2004; VOLZ, 1998), que encontraram redução significativa da

mesma razão metabólica no tálamo de pacientes esquizofrênicos, quando comparados aos controles. Esta diferença pode ser explicada pela falta de uniformidade nos diferentes estudos quanto às regiões talâmicas incluídas nos vóxeis selecionados para estudo (JAKARY et al., 2005), e esta variabilidade e superposições anatômicas intratalâmicas podem ajudar a explicar os achados contraditórios da presente pesquisa. Nesta, selecionou-se vóxeis nas regiões posteriores do tálamo, enquanto estes outros autores selecionaram núcleos mais anteriores. Escolhemos as regiões posteriores pelo seu papel em circuitos atencionais (CARPENTER, 1995), embora admitamos que estes núcleos posteriores tenham menos conexões com os lobos frontais. Esta questão pode ser melhor respondida com acúmulo de estudos com metodologia similar de seleção do vóxel em estruturas talâmicas.

7.4.4 Associação entre os escores das escalas funcionais AGF e EAFSO e as razões metabólicas nos pacientes com esquizofrenia

Um achado inicial deste estudo foi que o grupo dos pacientes apresentava diminuição das razões NAA/Co e o NAA/(Cr+Co) no CFDL direito em relação aos controles, e que esta diminuição desses metabólitos associou-se com os escores igualmente baixos nas escalas de funcionamento (AGF). Estes achados foram semelhantes aos de Sigmundsson e cols (2003), ou seja, quanto mais reduzidas estas razões metabólicas, menores os escores na AGF, sugerindo um pior desempenho ocupacional e social, decorrente de alterações metabólicas do CFDL destes pacientes. O presente estudo foi mais específico do que o de Sigmundsson e cols (2003), ao demonstrar que existem diferenças metabólicas entre o grupo de pacientes com esquizofrenia e controles normais, além de controlar para o efeito de variáveis de confundidores: idade, sexo, educação e tempo de doença.

Esta escala (AGF), produz um escore combinado de sintomas, cognição, prejuízo ocupacional e social, enquanto que a EAFSO é específica para funcionamento ocupacional e social.

Para as correlações dos perfis metabólicos com a escala EAFSO, também encontramos resultados similares aos da AGF: as razões metabólicas NAA/Co e o NAA/(Cr+Co) no CFDL direito mais reduzidas no grupo dos pacientes, associando-se positivamente com baixos escores nesta escala. Isto é, pior desempenho ocupacional e social que se relacionava, novamente, à disfunção do CFDL.

A relevância desses achados é que confirmam a associação entre déficits cognitivos, disfunção ocupacional e social e alterações metabólicas na esquizofrenia. Como visto acima, isto sugere uma base biológica para estas disfunções ocupacionais e sociais, ligando-as a alterações dos lobos frontais, mais precisamente do córtex pré-frontal dorsolateral (MAH; ARNOLD; GRAFMAN, 2005; PINKHAM et al., 2003), que independia de idade, sexo, educação, tempo e gravidade da doença. Ou seja, o efeito da disfunção metabólica do CFDL sobre o desfecho funcional não é exclusivamente medido por psicopatologia, envolvendo mecanismos adicionais e disfunção ocupacional.

7.4.5 Associação entre o escore do EAS e as razões metabólicas

As escalas EAS-3 (lazer, trabalho em casa e relações familiares) não apresentaram associação significativa com as razões metabólicas. Este achado sugere que a EAS pode não ser uma escala totalmente sensível para detectar prejuízos funcionais, talvez pela dependência de uma auto-avaliação, a qual pode ter sido influenciada pela psicopatologia dos pacientes, que inclui prejuízo de julgamento. Assim, se fazem necessários estudos adicionais de correlação desta escala com as demais (AGF e EAFSO), e de correlação com a avaliação feita por uma pessoa com convívio próximo ao paciente. Outra explicação pode residir na escala de graduação (0-6), com tendência a acúmulo de escores mais elevados em esquizofrênicos, e assim predizendo pouca capacidade de discriminação entre subgrupos.

7.4.6 Associação entre o Escore da BPRS e as razões metabólicas

Foi confirmada a expectativa de associação negativa entre o BPRS e a razão metabólica NAA/Co no CFDL direito. Ou seja, quanto menor a razão NAA/Co no CFDL direito mais grave a psicopatologia. Este achado é intuitivamente lógico na medida em que prejuízos ocupacionais e sociais se correlacionam, por um lado com maior gravidade dos sintomas (BENGTSSON-TOPS; HANSSON, 2003; CHANPATTANA; KRAMER, 2003; FASSINO et al., 2003; GREEN, 1996; HOGARTY et al., 2004; KERNS et al., 2005; LIBERMAN et al., 1998; O'DONNELL et al., 2003; PERKINS et al., 2005; WYKES et al., 2003; YOUNG; FREYSLINGER; SCAFFOLDED, 1995), e por outro, com menores níveis de NAA no CFDL (BERTOLINO et al., 1996; STEEL et al., 2001).

Além disto, uma série de sintomas isolados apresentou associações significativas com razões metabólicas diversas a distintos níveis anatômicos dos circuitos FTE. Seria precipitado tecerem-se comentários excessivamente detalhados sobre o papel de cada alteração metabólica em cada estrutura, e sua relação com cada sintoma da BPRS, devido à necessidade de controle para testes repetidos e aumento da amostra. O aspecto mais relevante destas relações entre intensidade de sintomas específicos e alterações metabólicas é a demonstração de disfunções em distintos níveis nos circuitos FTE e prejuízo funcional, mesmo após controle para variável de confusão: sexo, idade, educação, tempo e gravidade de doença esquizofrênica. Em outras palavras, estes achados complementam aqueles encontrados em estudos anatômicos por volumetria de estruturas corticais e subcorticais nesta doença, e permite uma maior segurança quanto a postulados sobre a neuroanatomia da esquizofrenia. Além disto, uma vez que hipotetizamos que estas alterações metabólicas podem ser estáveis e associadas a condições cerebrais que antecedem a doença, os dados aqui apresentados sugerem que esta alteração metabólica seja estável e envolva não estruturas isoladas, mas sim toda uma circuitária neural, no caso, os circuitos FTE. A confirmação desta hipótese requer estudos adicionais de metabolismo cerebral em pessoas com alto risco para esquizofrenia, e com medidas repetidas ao longo da evolução da doença, para melhor responder sobre a antecedência e estabilidade da disfunção metabólica.

7.4.7 Associação entre o WCST e as razões metabólicas

Apenas as razões NAA/Cr no tálamo direito e NAA/Co no CFDL direito correlacionaram-se com a performance no WCST. No CFDL um menor número de categorias completadas associou-se com menores níveis de NAA/Co. Este dado era esperado e coaduna-se com o entendimento de que o WCST mede a disfunção executiva na esquizofrenia (BERTOLINO et al., 1998b; HEATON et al., 2005; MESULAM, 2000; NAGAHAMA et al., 2005; NUECHTERLEIN et al., 2004; PLISZKA, 2004). Estudos mais recentes de Bertolino e cols. (2000a, 2003), relacionam, diretamente, diminuição das razões NAA/Cr em CFDL, presentes logo no início da doença, com desregulação de uma rede cortical da memória de trabalho (medida por WCST). Isso reforça a hipótese de que as alterações metabólicas no CFDL estão diretamente correlacionadas com disfunção executiva em pacientes com esquizofrenia, medidas pelo WCST. Neste aspecto os achados deste estudo alinham-se com a proposta de Nuechterlein e colaboradores (2004), que propuseram, além das funções executivas (Processamento da fala; Atenção e vigília; *Memória de trabalho* ou “*Working Memory*”; Memória e Aprendizado; Memória e Aprendizado Visual; Resolução de Problemas; e Compreensão Verbal), um oitavo domínio, que seria a *Cognição Social*, igualmente relevante no processo esquizofrênico, no que se refere às habilidades sociais e ocupacionais. Esta disfunção executiva detectada através do WCST e relacionada a um hipometabolismo do N-acetilaspato no CFDL, também se coaduna com a constatação clínica de uma *hipofrontalidade* apresentada pelos pacientes com esquizofrenia deste estudo, expressada, freqüentemente, na forma de sintomas *negativos* (desatenção, dificuldade na tomada de iniciativa e resolução de problemas, embotamento afetivo e falta de habilidades ocupacionais e sociais).

As razões NAA/Cr aumentadas no tálamo direito se associando com pior desempenho no WCST. Este achado não tem uma explicação imediata, e pode ter como base a escolha da região talâmica estudada (tálamo posterior), que não tem suas funções cognitivas completamente elucidadas. Pode ter havido, também, a ação de um mecanismos ainda obscuro de plasticidade com compensação funcional ao longo de estruturas interconectadas nos circuitos FTE. Isto é, algumas regiões do

tálamo anterior, diretamente conectadas com o lobo frontal, podem ter sua disfunção metabólica, com diminuição de NAA e Co, como foi registrada em outros estudos (AUER et al., 2001; BERTOLINO et al., 1996, 1998a, 2001; BROOCKS, 1998; CALLICOTT et al., 2000; DEIKEN et al., 1997, 2000; OMORI et al, 2000; THÉBERGE et al., 2004; VOLZ, 1998;), compensadas pela região posterior, que, desta forma, apresentaria elevação destes metabólitos.

8 LIMITAÇÃO DO ESTUDO

Os resultados deste estudo devem ser analisados no contexto de algumas das limitações metodológicas. Um destes fatores diz respeito ao tamanho amostral, que foi pequeno. Segundo estudo de meta-análise de Steen, Hamer e Lieberman (2005), o tamanho mínimo para termos resultados robustos, seria de 39 casos e 39 controles. No entanto, este artigo só foi publicado após finalizado os exames espectroscópicos deste estudo. Este fato impossibilitou atingir o “n”, proposto por Steen, Hamer e Lieberman, porém ainda ficou acima da média em relação aos estudos revisados na literatura que havia até esta data.

Outro aspecto limitante decorreu da impossibilidade da máquina de ERM utilizada, de avaliar as mensurações absolutas dos neurometabólitos (NAA, Co, Cr). No entanto, diversos autores (BERTOLINO et al., 1996, 1998a, 1998b, 1998c, 2003; DEICKEN et al., 1998; FUKUSAKO et al., 1999; MARENCO, BERTOLINO, WEINBERG, 2006; PAE et al., 2004), têm preferido o emprego da razão NAA/Cr, por ser mais confiável do que as quantificações absolutas do NAA, baseado na constatação final que a creatina é um metabólito estável e que nas duas mensurações o que varia é o NAA.

Também limitou o estudo a impossibilidade tecnológica de isolar e estudar as sub-regiões anteriores do tálamo (JAKARY et al., 2005).

É possível que o uso concomitante de medicações antipsicóticas tenha se constituído em um viés metodológico, ainda que alguns autores neguem este efeito, devido à constatação de que iguais resultados foram achados durante o início (1º surto) da doença e após longo período desta. Esta constatação é sustentada por vários estudos desenvolvidos por: Andreasen (1992); Auer e cols., (2001); Bertolino e cols., (1998c, 1998b), Bushsbaum e cols., (1999); Deicken e cols., (1997, 2000); Giménez e cols., (2003); Glodzik-Sobanska e cols., (2005); Hendren, Backer e Pandina (2000); Malhi e cols., (2002); Omori e cols., (2000); O'Neill e cols., (2004); Pae e cols., (2004); Théberge e cols., (2004); e Vance e cols., (2000). Entretanto, outros autores como: Ando e cols., (2002); Bustillo e cols., (2002a); e Fujimoto e cols., (1996) encontraram mudanças à ¹H-ERM, associados ao uso de neurolépticos.

Futuramente, pretende-se estudar as relações de alterações metabólicas em córtex pré-frontal ventro medial e disfunção ocupacional e social, devido à íntima relação desta região cerebral com habilidades sociais, resposta emocionais, e tomadas de decisão.

Provavelmente, com o emprego de máquinas de RM mais potentes e velozes (mínimo de 4,0 tesla), pode-se encurtar o tempo de exame e também analisar outros metabólitos, particularmente o lactato e sua participação na ponte neuroglial, gerando um possível déficit energético em estruturas FTE envolvidas na sintomatologia desta doença.

As inconsistências entre os resultados deste trabalho e os de outros autores podem vir de várias fontes, incluindo diferenças de pacientes e métodos e do posicionamento do sujeito para a aquisição dos espectros.

Futuros estudos deverão tentar a relação de alterações do NAA com as do sistema de neurotransmissão glutamatérgico, suas modificações através do emprego de antipsicóticos (típicos versus atípicos) e as possíveis modificações medidas por escalas de adaptação ocupacional e social.

Uma limitação inerente a este estudo de associação é a dificuldade de determinar a direção da mesma, e de separar “antecedente” de “conseqüente”. Apesar do controle para “tempo” e “gravidade de doença” ter reforçado a independência do tempo de doença, são necessários *estudos prospectivos* para definir de forma mais clara o que antecede a disfunção ocupacional, e se o prejuízo é *permanente* ou *transitório*. Outra limitação refere-se à questão de especificidade destas alterações: se particulares da esquizofrenia ou como as doenças igualmente graves, tais como o Transtorno de Humor Unipolar ou Bipolar; Transtorno Delirante Persistente ou Transtorno Esquizoafetivo. Para responder estas questões são necessários outros estudos incluindo estes quesitos.

9 IMPLICAÇÕES PRÁTICAS DESTES RESULTADOS NO ENTENDIMENTO E MANEJO DAS DISFUNÇÕES OCUPACIONAIS E SOCIAIS NA ESQUIZOFRENIA

O terapeuta ocupacional, munido dos conhecimentos sobre o processo esquizofrênico, poderá fazer uma avaliação mais realística de seu paciente, estabelecendo uma abordagem terapêutica específica, levando em conta estas limitações inerentes à doença. Outro aspecto considerado relevante é a constatação da mudança de posição em relação à doença mental grave, como o é a esquizofrenia, sempre que se reforça a base “orgânica” da mesma. Com isto é possível minimizarmos o estigma da doença, facilitando a aceitação da mesma, principalmente pelo próprio paciente e seus familiares ou cuidadores. Sempre que se compreende um transtorno mental em termos biológicos, a pessoa doente é percebida como menos passível de culpa e amoralidade.

O objetivo maior deste estudo é permitir que o terapeuta ocupacional integre os conhecimentos das bases biológicas do adoecer humano, com as suas repercussões e limitações nas esferas ocupacional e social destes indivíduos. Poderá, desta forma, instituir abordagens terapêuticas ocupacionais e sociais mais específicas com ênfase na reabilitação, permitindo que pessoas com esquizofrenia vivam de forma mais feliz e bem-sucedida na sua comunidade, mesmo levando em conta suas graves limitações decorrentes desta doença.

10 CONCLUSÃO

O estudo fornece quatro evidências adicionadas a estudos anteriores, e uma evidência original. O apoio encontrado aos dados da literatura é de (i) diminuição significativa de metabolismo de NAA (medido pelas razões NAA/Cr e NAA/Co) em relação a controles normais, (ii) associação entre metabolismo de NAA e prejuízo funcional, medido pela EAFSO e a AGF, (iii) prejuízo cognitivo medido por WCST e (iv) associação negativa entre alterações dos níveis de NAA no CFDL e sintomas psiquiátricos definidos pelo BPRS. A evidência original (v) foi de que portadores de esquizofrenia possuem menor metabolismo no córtex pré-frontal dorsolateral direito, sendo que maior prejuízo nesta área está associado a maior prejuízo de funcionamento ocupacional e social.

Ao confirmar as diferenças de metabolismo cerebral em circuitos fronto-talámo-estriatais nos pacientes com esquizofrenia comparados com controles, contribui-se para o maior entendimento da fisiopatogenia desta doença. Tomadas em conjunto, estas alterações metabólicas e funcionais indicam que existe uma possibilidade de que a esquizofrenia apresente-se como resultado de uma disfunção ou perda de neurônios, que antecedem, provavelmente, ao início da doença, causando nesses pacientes um maior prejuízo de adaptação às demandas da vida cotidiana.

11 REFERÊNCIAS

ABREU P.B.; BARON, A.L. Avaliação do Funcionamento Cerebral em Transtornos Mentais; *Rev. HCPA* 16: 221-6, 1996.

ABREU, P.B.; GIL, A. Esquizofrenia. In: CATALDO NETO, A.; GAUER, G.J.C.; FURTADO, N.R. *Psiquiatria para Estudantes de Medicina*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2003. p. 369-380.

ANDO K. et al. Neural damage in the lenticular nucleus linked with tardive dyskinesia in schizophrenia: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophrenia Research*. n. 57, p. 273-279, 2002.

ANDREASEN, N. Hypofrontality in neuroleptic-naive and chronic schizophrenic patients: assessment with xenon-133 single photon emission computed tomography and the tower of London. *Arch Gen Psychiatry*. n. 49, p. 943-958, 1992.

APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases", fourth edition (DSM-IV). Washington, DC: APA, 1994.

ARENCO, S.; BERTOLINO, A; WEINBERG, D. In: MOFFET, J.R. et al. *Vivo NMR Measures of NAA and the Neurobiology of Schizophrenia. N-Acetylaspartate- A unique Neuronal Molecule in the Central Nervouse Sistem*. Advances In Experimental Medicine and Biology. Springer Science+Business Media, Inc. USA. v. 576. p. 227-240, 2006.

AUER, D.P. et al. Reduce NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by ¹H-MRS and tissue segmentation. *Schizophrenia Research*. n. 52, p. 87-89, 2001.

BARON, A.L. Achados iniciais em estudos de SPECT em transtornos mentais severos. *R. Psiquiatria*. RS. n. 20 (3), p. 56-60, 1998.

BARON, A.L. *Diferenças do Efeito Agudo sobre a Perfusão Cerebral entre Neurolépticos Convencionais (Haloperidol) e de Nova Geração (Olanzapina) em Portadores de Esquizofrenia*. 2001. 62 p. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, 2001.

BARRE, W.E. et al. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. n. 58, p. 33-40, 2001.

BEAR, M.K.;CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*. 2.ed. Porto Alegre: ARTMED, 2002. p. 638-773.

BELL, M. et al. Neurocognitive Enhancement Therapy With Work Therapy- Effects on Neuropsychological Test Performance. *Arch Gen Psychiatry*. n. 58, p. 763-768, 2001.

BELLACK A.S. et al. Remediation of Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, n. 147, p.1650-1655, 1990.

BELLINO, S. et al. Relationships of age at onset with clinical features and cognitive functions in a sample of schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. n. 65(7), p. 908-914, 2004.

BENGTSSON-TOPS, A.; HANSSON, L. Clinical and social changes in severely mentally ill individuals admitted to an outpatient psychosis team: an 18-month follow-up study. *Scand J Caring Sci*. n.17, p. 3-11, 2003.

BERTOLINO, A. et al. Regionally Specific Pattern of Neurochemical Pathology in Schizophrenia as Assessed by Multislice Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging. *Am J Psychiatry*. n. 153, p. 1554-1563, 1996.

BERTOLINO, A. et al. Regionally Specific Neuronal Pathology in Untreated Patients With Schizophrenia: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Study. *Biol. Psychiatry*. n. 1;43 (9), p. 641-648, 1998a.

BERTOLINO, A. et al. Reproducibility of Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Patients With Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. n.18 (1), p.1-9, 1998b.

BERTOLINO, A. et al. Common Pattern of Cortical Pathology in Childhood-Onset and Adult-Onset Schizophrenia as Identified by Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *Am J Psychiatry*. n.155, p. 1376-1383, 1998c.

BERTOLINO, A. et al. Specific Relationship between Prefrontal Neuronal N-Acetylaspartate and Activation of the Working Memory Cortical Network in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. n. 157, p. 26-33, 2000a.

BERTOLINO, A. et al. The Relationship between Dorsolateral Prefrontal Neuronal N-Acetylaspartate and Evoked Release of Striatal Dopamine in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. n. 22, p.125-132, 2000b.

BERTOLINO, A. et al. The Effect of Treatment with Antipsychotic Drugs on Brain N-Acetylaspartate Measures in Patients with Schizophrenia. *Society of Biological Psychiatry*. n. 49, p. 39-46, 2001.

BERTOLINO, A. et al. Working Memory Deficits and Low Levels of N-Acetylaspartate in Patients With Schizophreniform Disorder. *Am J Psychiatry*. n. 160, p. 483-489, 2003.

BRAFF, D.L. et al. The generalized pattern of Neuropsychological deficits in outpatients With Chronic Schizophrenia With Heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test Results. *Schizophrenic Outpatients*. 48, p. 891-898, out. 1991.

BRANDÃO, L.A.; DOMINGUES, R.C. Distúrbios Psiquiátricos. In: BRANDÃO, L.A.; DOMINGUES, R.C. *Espectroscopia de Prótons do Encéfalo: Princípios e Aplicações*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. p.182-187.

BRANDÃO, L.A.; DOMINGUES, R.C. Introdução e Técnica. In: BRANDÃO, L.A.; DOMINGUES, R.C. *Espectroscopia de Prótons do Encéfalo: Princípios e Aplicações*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. p. 2-14.

BRANDÃO, M.L.; GRAEFF, F.G. Esquizofrenia. In: GRAEFF, F. G.; BRANDÃO M.L. *Neurobiologia das Doenças Mentais*. 5.ed. São Paulo: Lemos, 1999. p. 59-96.

BROOCKS, W.M. Frontal lobe of with schizophrenia spectrum disorders: a proton magnetic resonance spectroscopic study. *Biol Psychiatry*. n. 15; 43(4), p. 263-269, fev. 1998.

BUCHAIM, P.C. et al. Randomized controlled trial of occupational therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. São Paulo, n. 25 (1), p. 26-30, 2003.

BUCHSBAUM, M.S. et al. Visualizing fronto-striatal circuitry and neuroleptic effects in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.n. 99(395), p.129-137, 1999.

BUSATTO, G. A anatomia estrutural e funcional da esquizofrenia: achados de neuropatologia e neuroimagem. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. São Paulo, v. 22. 9-11, maio 2000.

BUSATTO G., GARRIDO GEJ, CRIPPA JAS. Neuroimagem em Psiquiatria. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 157-169.

BUSATTO, G.; KERWIN, R.W. Esquizofrenia, Psicose e os Gânglios da Base. In: EURÍPEDES, C.Miguel; RAUCH, Scott L.; LECKMAN, James F. *Neuropsiquiatria dos Gânglios da Base*. 2.ed. São Paulo: Lemos, 1998. p. 279-295.

BUSTILLO, J.R. et al. Effects of Chronic Haloperidol and Clozapine Treatment on Frontal and Caudate Neurochemistry. In: Schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*. n. 107, p.135-149, 2001.

BUSTILLO J.R. et al. Longitudinal Follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. *Schizophrenia Research*. n. 58, p. 313-321, 2002a.

BUSTILLO J.R. et al. High Choline Concentrations in the caudate Nucleus in Antipsychotic-Naïve patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. n. 159 (1), p. 130-133, 2002b.

CALLICOTT, J.H. et al. Selective Relationship Between Prefrontal N-Acetylaspartate Measures And Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. n.157 (10), p. 1646-1651, 2000.

CARPENTER, Malcolm B. *Fundamentos de neuroanatomía*, São Paulo: Panamericana, 1995. p. 248-285.

CASTILLO, J.O. et al. La Espectroscopía por Resonancia Magnética en el Cerebro Humano. Principios Básicos. *Rev Mex Neuroci*. n. 3(4), p. 207-210, 2002.

CASTRO-ALAMANCO, M.A. Dinamismo talamocortical: ¿como se comunica el tálamo y la neocorteza durante los estados de procesamientos de información?. *Revisiones en Neurociencia*. n. 36(7), p. 643-649, 2003.

CHAKOS, M. et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* n. 151(10), p.1430-1436, 1994.

CHANPATTANA, W.; KRAMER, B.A. Acute and maintenance ECT with flupenthixol in refractory schizophrenia: sustained improvements in psychology, quality of life, and social outcome. *Schizophrenia Research*. n. 63, p.189-193, 2003.

CUNHA, Jurema Alcides. *Manual do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005. p. 9-53.

CURRAN, M, KEATING, G. Tratamento da Esquizofrenia. Definindo o Papel da Risperidona Injetável de Longa Ação. *Dis Manage Health Outcomes*. n.14(2), p. 107-125, 2006.

CURVOISIE, H. et al. Neurometabolic Functioning and Neuropsychological Correlates in Children with ADHD-H: Preliminary Findings. *J. Neuropsychiatry Clin. Neuroscience*. n. 16(1), p. 63-69, 2004.

DEICKEN, R.F. et al. Decreased left frontal lobe N-acetylaspartate in schizophrenia, *Am J Psychiatry* . n.154 (5), p. 688-690, maio 1997.

DEICKEN, R.F. et al. Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biological Psychiatry*. n. 43, p. 483-488, 1998.

DEICKEN, R.F. et al. Reduced Concentrations of Thalamic N-Acetylaspartate in Male Patients With Schizophrenia. *Am J of Psychiatry*. n. 157 (4), p. 644-647, 2000.

DELAMILLIEURE, P. et al. Próton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) of the thalamus in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. n. 15, p. 489-491, 2000a.

DELAMILLIEURE, P. et al. Próton Magnetic Resonance Spectroscopy of Medial Prefrontal Cortex in Patients With Deficits Schizophrenia: Preliminary Report. *Am J Psychiatry*. n. 157:4, p. 641-643, 2000b.

DELAMILLIEURE, P. et al. Relationship between performance on the Stroop test and N-acetylaspartate in the medial prefrontal cortex in deficit and nondeficit schizophrenia: preliminary results. *Psychiatry Research Neuroimaging*. n. 132, p. 87-89, 2004.

ELKIS H. Alterações estruturais cerebrais em exames de imagem na esquizofrenia. *SNC em Debate*. n. 1(1), p. 13-17, 2000.

EKMAN L.L. O Cérebro: Aplicações Clínicas. In: *Neurociência: Fundamentos para a Reabilitação*. Rio de Janeiro,RJ: Guanabara Koogan, 2000. p. 273- 288.

EKMAN L.L. O Cérebro. In: *Neurociência: Fundamentos para a Reabilitação*. Rio de Janeiro,RJ: Guanabara Koogan, 2000. p. 253- 272.

ELKIS, H. et al. BPRS Ancora (BPRS-A): Diretrizes de Uso, Estrutura Fatorial e Confiabilidade da Versão em Português. In: GORENSTEIN, C.; ANDRADE. L.; ZUARDI, A. *Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos, 2000. p. 199-206.

ENDE, G. et al. Lower Concentration of Thalamic N-Acetylaspartate in Patients With Schizophrenia: A Replication Study. *Am J Psychiatry*. n. 158, p. 1314-1316, 2001.

- ENDE, G. et al. Multiregional ¹H-MRSI of the hippocampus, thalamus, and basal ganglia in schizophrenia. *Eur. Arch Psychiatry Clin. Neuroscience*. n. 253, p. 9-15, 2003.
- ERTUĞRUL, A.; ULUĞ, B. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatry Scand*. n. 105, p. 196-201, 2002.
- FASSINO, S. et al. Baseline personality functioning with 6 month outcome in schizophrenia. *European Psychiatry*. n. 18, p. 93-100, 2003.
- FUJIMOTO, T. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of basal ganglia in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. n. 1;40(1), p.14-18, jul.1996.
- FUKUSAKO, H. et al. Subtype-associated metabolite differences in the temporal lobe in schizophrenia detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. Section 92, p. 45-56, 1999.
- GAZZANIGA, M.S.; IVRY, R.B.; MANGUN, G.R. *Neurociência Cognitiva: A Biologia da Mente*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 517-554.
- GERAUD G. Regional distribution of cerebral blood flow in schizophrenia. *J Cereb Blood Flow Metab*. n. 5 (Suppl.1), p. 83-184, 1985.
- GIL, Roger. *Neuropsicologia*. 2.ed. São Paulo: Santos, 2002. p.156-170.
- GILBERT, A.R.; KESHAVAN, M.S. Achados Estruturais da Ressonância Magnética na Esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. n. 23 (supl. 1), p. 15-18, 2001.
- GIMÉNEZ, M. et al. Basal Ganglio N-Acetylaspartate Correlatos with the performance. In: The Procedural Task "Tower of Hanoi" of Neuroleptic-Naive Schizophrenic Patients. *Neuroscience Letters*. n. 347, p. 97-100, 2003.
- GLODZIK-SOBANSKA, L. et al. Reduced prefrontal N-acetylaspartate in stroke patients with apathy. *Neurological Science*. n. 238, p.19-24, 2005.
- GOLDBERG, E. *O cérebro executivo: lobos frontais e a mente civilizada*. Rio de Janeiro: Imago, 2002. p. 43-170.
- GOLDBERG, T.E. et al. Lack of Sex differences in the Neuropsychological Performance of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. n. 152 (6), p. 883-888, jun.1995.
- GOLDMAN, R.S.; AXELROD, B.N.; TOMPKINS, L.M. Effect of Instructional Cues on Schizophrenic Patients' Performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Am J Psychiatry*. n. 149, p.1718-1722, 1992.
- GORENSTEIN, C. et al. Validation of the Portuguese version of the social Adjustment Scale on Brazilian samples. *Journal of Affective Disorders*. n. 69, p.167-175, 2000.
- GREEN, M.F. What Are the Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia? *Am J Psychiatry*. n. 153, p. 321-330, 1996.
- GRIEVE, J. *Neuropsicologia em Terapia Ocupacional. Exame da Percepção e Cognição*. 2.ed. São Paulo-SP: Santos, 2005. p.78-86.

GUNBY, P. Epidemiology indicates a disorder that assaults much of "humanness" in prime of life. *JAMA*. n. 264(19), p. 2484-2487, 1990.

HANSEN, R.A.; ATCHINSON, B. *Conditions in Occupational Therapy- effect on Occupational Performance*. 2.ed. Maryland - USA: Lippincott Williams & Williams, 2000.

HARRIS, K.; et al., Regulation of NAA-Synthesis in the Human Brain *in vivo*: Canavan's Disease, Alzheimer's Disease and Schizophrenia. In MOFFETT, J. R., et al., N-Acetylaspartate- A unique Neuronal Molecule in the Central Nervouse Sistem. *Advances In: Experimental Medicine and Biology*. Springer Science+Business Media, Inc. USA, v. 576, 2006. p. 263-267.

HARTE, M.K. et al. Increase N-acetylaspartate in rat striatum following long-term administration of haloperidol. *Schizophr. Res.* n. 75 (2-3), p. 303-308, 2005.

HEATON, R.K. et al. *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas- Manual (Revisado e Ampliado)*. Adaptação e Padronização Brasileira: Cunha, J.A. et al. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005. pg 43-80.

HECKERS S. Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*. n. 11(5), p. 520-528, 2001.

HENDREN, R.L.; BACKER, I.; PANDINA, G.J. Review of Neuroimaging Studies of Child and Adolescent. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. n. 39:7, p. 815-828, 2000.

HILSENROTH, M.J. et al. Reliability and Validity of DSM-IV Axis V. *Am J Psychiatry*. n. 157, p. 1858-1863, 2000.

HOGARTY, G. et al. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia.effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiatry*. n. 61, p. 866-876, 2004.

HURLEY, R.A.; HAYMAN, L.A.; TABER, K.H. Exames clínicos por imagens em neuropsiquiatria. In: YUDOSFSKY, S.; HALES, R. *Neuropsiquiatria e Neurociências na Prática*. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 217-252.

ISHIGE N, HAYASHI N. Occupational and social experience: Factors influencing attitude towards people with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. n. 59, p. 89-95, 2005.

ISQUIERDO, I. *Memória*. Porto Alegre: Artmed, 2002.

JAKARY, A. et al. N-acetylaspartate reduction in the mediodorsal and anterior thalamus in men with schizophrenia verified by tissue volume correted proton MRSI. *Schizophrenia Research*. n. 76, p. 173-185, 2005.

JERNIGAN, T.L. et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. n. 48(10), p. 881-890, 1991.

JOHNSTONE, E,C. et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. n. 2(7992), p. 924-926, 1976.

KANDEL, E. *Fundamentos da Neurociência e do Comportamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.97-145.

KASAI, K. et al. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neuroscience Research*. n. 43, p. 93-110, 2002.

KAWASAKI, Y. et al. Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia. A preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. n. 241, p.195-200, 1992.

KERNS, J.G. et al. Decreased Conflict-and Error-Related Activity in the Anterior Cingulate Cortex in Subjects With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. n. 162, p. 1833-1839, 2005.

LAFER, B., AMARAL, J.A.M.S. Espectroscopia de Próton por Ressonância Magnética: Aplicações em Psiquiatria. *Revista de Psiquiatria Clínica*; p. 27-33, 2000.

LAMPERT, K.; KINSLEY, C.H. *Neurociência Clínica - As Bases Neurobiológicas da Saúde Mental*. Porto Alegre: Artmed, 2006. p.263-292.

LARA, D.; GAMA, C.; ABREU, P.B. Esquizofrenia. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 285-297.

LENT, R. *Cem Bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências*. São Paulo: Atheneu, 2001.

LEON-ANDRADE C. Aspectos Socioculturales. In: TÉLLEZ-VARGAS, J.; MAT, AL. *Aspectos Neurocognoscitivos de la Esquizofrenia*. Bogotá: Nuevo Milênio, 2001.

LEWIS, D.; GONZALEZ-BURGOS. G. Proceedings of the human cerebral cortex: from gene to structure and function. Intrinsic excitatory connections in the prefrontal cortex and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research Bulletin*. n. 52 (5), p. 309-317, 2000.

LIBERMAN, R.P. et al. Skills Training Versus psychosocial Occupational Therapy for Persons With Persistent Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. n. 155, p. 1087-1091, 1998.

LIDDLE, P.F. Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatry Scand*. n.101, p. 11-16, 2000.

LIM, K.O et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging of Cortical Gray and White Matter in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. n. 55, p. 346-352, 1998.

LIPSKA, B.R.; WEINBERG, D.R. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*. n. 23(3), p. 223-239, set. 2000.

LYSAKER, P.H.; DAVIS, L.W. Social function in schizophrenia and schizoaffective disorder: Associations with personality, symptoms and neurocognition. *Health and Quality of Live Outcomes*. n. 2, p.1-6, 2004.

- McGURK, S.R. et al. Working Memory performance in Poor Outcome Schizophrenia: Relationship to Age and Executive Functioning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. n. 26(2), p.153-160, 2004.
- MADHAVARAO, C.N.; NAMBOODIRI, A.M.A. NAA Synthesis and Functional Roles, *In: MOFFETT J.R et al. N-Acetylaspartate- A unique Neuronal Molecule in the Central Nervous System. Advances In: Experimental Medicine and Biology*. Springer Science+Business Media, Inc. USA. vol. 576, p. 49-66, 2006.
- MAH, L.W.Y; ARNOLD,M.C, GRAFMAN, J. Deficits in Social Knowledge Following damage to Ventromedial Prefrontal Cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. n.17, p. 6-74, 2005.
- MAJ, M.; SARTORIUS, N. *Esquizofrenia*. 2.ed. Porto Alegre: Artemed, 2005.
- MALHI, G.S. et al. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* n. 36, p. 31-43, 2002.
- MARENCO, S.; BERTOLINO, A.; WEINBERG, D. In Vivo NMR Measures of NAA and the Neurobiology of Schizophrenia. *In: MOFFETT, J.R. et al. N-Acetylaspartate- A unique Neuronal Molecule in the Central Nervous System. Advances In Experimental Medicine and Biology*. Springer Science+Business Media, Inc. USA. v. 576, p. 227-240, 2006.
- MASON, G.F. et al. Aplicação da ressonância magnética para medidas espectroscópicas da neurotransmissão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001; n. 23, supl. 1, p. 6-10, 2001.
- MATO, A.L.; BOULLOSA, O. Transtornos cognoscitivos en las esquizofrenias. *Acta Suplementos Psicofarmacológicos*. n. 2, p.11-18, 1998.
- MESULAM M. "*Principles of behavioral and cognitive neurology*". 2.ed. Oxford: Oxford University, 2000.
- METZ, J.T. et al. "Maintenance of Training Effects on the Wisconsin Card Sorting Test by patients With Schizophrenia or Affective Disorders". *Am J Psychiatry*. n. 151(1), p. 120-122, 1994.
- MOFFETT J.R. et al. N-Acetylaspartate- A unique Neuronal Molecule in the Central Nervous System. *Advances In: Experimental Medicine and Biology*. Springer Science+Business Media, Inc. USA, v. 576, 2006. p. 7-26
- MOJTABAI, R.; NICHOLSON, R.A.; CARPENTER, B.N. Role of Psychosocial Treatments in Management of Schizophrenia: A meta-Analytic Review of Controlled Outcome Studies. *Schizophrenia Bulletin*. n. 24(4), p. 569-587, 1998.
- MOLINA, V. et al. N-acetylaspartate levels in the dorsolateral prefrontal cortex in the early years of schizophrenia are inversely related to disease duration. *Schizophr Res*. n. 73, p. 209-219, 2005.
- MUESER, K.T.; McGURK, S.R. Schizophrenia. *The Lancet*. n. 363, p. 2063-2072, 2004.

NAGAHAMA, Y. et al. The cerebral correlates of different types of perseveration in the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. n. 76, p. 169-175, 2005.

NAKANO, H. et al. Symptomatological and cognitive predictors of insight in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*. n. 127, p. 65-72, 2004.

NOVOTNY, E.; ASHWAL, S.; SHEVELL, M. Proton magnetic resonance spectroscopy: an emerging technology in pediatric neurology research. *Pediatr Res*. n. 44, p.1-10, 1998.

NUECHTERLEIN, K.H. et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. n. 15;72(1), p. 29-39, dez. 2004.

O'DONNELL, C. et al. Compliance therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia. *BJM*. v. 327, out. 2003.

OHARA, K. et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Lenticular Nuclei in Simple Schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacology & Biol. Psychiatry*. v. 24, p. 507-519, 2000.

OKA, M. et al. Na Avaluation of a Hybrid Occupational Therapy and supported Employment program in Japan for Persons With Schizophrenia. *American Journal of Occupational Therapy*. n. 58, p. 466-475, 2004.

OMORI, M. et al. Thalamic abnormalities in patients with schizophrenia revealed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. Section 98; p.155-162, 2000.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. Porto Alegre: Artes Médicas,1993.

O'NEILL, J.O. et al. ¹H-MRSI evidence of metabolic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *NeuroImage*. n. 21, p. 1781-1789, 2004.

PAE, C.U. et al. Neuronal Dysfunction of the Frontal Lobe in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. n. 50, p. 211-215, 2004.

PALMINI, A. *Síndromes Diencefálicas- Semiologia Neurológica*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2002. p. 427-432.

PANTELIS, C. et al. Comparison of Set-Shifting Ability in Patients With Chronic Schizophrenia and Frontal Lobe Damage. *Schizophr Res*. n. 37, p. 251-270, 1999.

PAOLO, A.M. et al. Construct Validity of the WCST in Normal Elderly and Persons with Parkinson's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychological* n.10, v.5, p. 463-473, 1995.

PARKER, G. et al. Assessing Outcome in Community Mental Health Patients: A Comparative Analysis of Measures. *International Journal of Social Psychiatry*. v. 48 (1), p 11-19, 2002.

- PENADÉS, R. et al. Cognitive Mechanisms, psychosocial functioning, and neurocognitive rehabilitation in Schizophrenia. *Schizophr Res.* n. 63, p. 219-227, 2003.
- PERKINS, D.O. et al. Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* n. 162, p. 1785-1804, 2005.
- PINKHAM, A.E. et al. Implications for the Neural Basis of Social Cognition for the Study of Schizophrenia. n. 160, p. 815-824, 2003.
- PLISZKA, S. *Neurociência para o Clínico de Saúde Mental.* Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 177-194.
- POZO, C.M.; MARTINOT-LUYO, C. Espectroscopia Resonancia Magnética. *Revista Peruana de Neurologia.* n. 3, v. 7, p. 1-8, 2001.
- PROVENCHER, S.W. Estimation of Metabolite Concentrations from *In Vivo* Proton NMR Spectra. *Magnetic Resonance in Medicine.* n. 30, p. 672-679, 1993.
- RATEY, J. *O Cérebro: Um guia para o Usuário.* Rio de Janeiro: Objetiva, 2002. p. 127-204.
- REYNOLDS, L.M. et al. Chronic Phencyclidine Administration Induces Schizophrenia-Like changes in N-Acetylaspartate and N-Acetylaspartylglutamate in rat Brain. *Schizophrenia Research.* n. 73, p. 147-152, 2005.
- ROMANO, F.; ELKIS, H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicológica das psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica-versão Ancorada (BPRS-A). *J Bras Psiq.* n. 45(1), p. 43-49, 1996.
- ROMINE, C.B. et al. Wisconsin Card Sorting Test With Children: A meta-analytic study of sensivity and specificity. *Archives of Clinical Neuropsychology.* n. 19, p. 1027-1041, 2004.
- SANCHES, R.F. et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the Frontal Lobe in Schizophrenics: A Critical Review of Methodology. *Revista do Hospital de Clínicas.* S. Paulo, Faculdade de Medicina, n. 59 (3), p. 145-152, 2004.
- SASSI, R.B. et al. Reduced NAA Levels in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Young Bipolar Patients. *Am J Psychiatry.* n. 162, p. 2109-2115, 2005.
- SEKOVSKA, M. Hipofronality and negative symptoms in schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives. *Encephale.* n. 27(5), p. 405-415, 2001.
- SHIRAKAWA, I. *O ajustamento Social na Esquizofrenia.* São Paulo: Lemos, 1992. 160 p.
- SIGMUNDSSON, T. et al. Frontal Lobe N-acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res.* n. 64(1), p. 63-71, 2003.

- SILVA, L.F.G. *Avaliação da encefalopatia neonatal em recém-nascidos a termo através da espectroscopia protônica por ressonância magnética*. 2004. Tese de Doutorado em Clínica Médica e Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, nov. 2004.
- SILVER, H.; FELDMAN, P. Evidence for Sustained Attention and Working Memory in Schizophrenia Sharing a Common Mechanism. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. n. 17, p. 391-398, 2005.
- SPAULDING, W.D. et al. Effects of Cognitive Treatment in Psychiatric Rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin*. n. 25(4), p. 657-676, 1999.
- STAFFEN, W. et al. Magnetic Resonance Spectroscopy of Memory and Frontal Brain region in Early Multiple Sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. n. 17, p. 357-363, 2005.
- STANLEY, J.A. In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy and Its Application to Neuropsychiatric Disorders. *Can J Psychiatry*. n. 4, v. 47, p. 315-326, 2002.
- STEEL, R.M. et al. Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (^1H -MRS) in Schizophrenic Subjects and Normal Control. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. Seção 106, p. 161-170, 2001.
- STEEN, R.G.; HAMER, R.H.; LIEBERMAN, J.A. Measurement of Brain Metabolites by ^1H Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. n. 30, p. 1949-1962, 2005.
- STRATTA, P. et al. Remediation of Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia. *Psychopathology*. n. 30, p. 59-66, 1997.
- TAMMINGA, C.; THAKER, G.; MEDOFF, D. "Aspectos Neuropsicológicos da Esquizofrenia" In: YUDOFKY, S.C; HALES, R.E. *Neuropsiquiatria e Neurociência na Prática Clínica*. 4.ed. Porto Alegre: ARTMED, 2006.
- TÉLLEZ-VARGAS, J.; MAT, A.L. *Aspectos Neurocognoscitivos de la Esquizofrenia*. Bogotá: Nuevo Milenio, 2001.
- THÉBERGE, J. et al. Duration of untreated psychosis vs. N-acetylaspartate and choline in first episode schizophrenia: a ^1H -magnetic resonance spectroscopy study at 4.0 Tesla. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. n. 131, p. 107-114, 2004.
- TRAVIS, M.J.; PETERS, E.R.; KERWIN, R.W. *Manejo da recaída na Esquizofrenia*. São Paulo: Science Press Brasil-Latin América, 2004. Parte 2, p. 1-47.
- VANCE, A.L.A. et al. Magnetic resonance spectroscopy and schizophrenia: what have we learnt?. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. n. 34, p. 4-25, 2000.
- VARGAS, M.L. Posibilidades de rehabilitación neurocognitiva en la esquizofrenia. *Rev Neurol*. n. 38 (5), p. 473-482, 2004.
- VÁZQUEZ-BARQUERO, L. et al. The classification of first episode schizophrenia: a cluster-analytical approach. *Acta Psychiatry Scand*. n. 2, p. 26-31, 2000.

VELAKOULIS, D. What have we learned from functional imaging studies in schizophrenia? The role of frontal, striatal and temporal areas. *Aust N Z J Psychiatry*. n. 30 (2), p. 195-209, abr. 1996.

VELLINGAN, D.I.; BOW-THOMAS, C. Executive Function in schizophrenia. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*. n. 4(1), p. 24-33, 1999.

VILELA FILHO, O.; SOUZA, J.T. Síndrome de Tourette: Anatomofisiologia dos Gânglios da Base e Sistema Límbico, Circuitária e Fisiologia. In: SANTOS, Marcos G. Pragma dos. *Síndrome de Tourette, Tiques Nervosos e Transtornos do Comportamento Associados na Infância e Adolescência*. Um Guia Prático para portadores, familiares e profissionais da saúde e educação. São Paulo: Lemos, 1998. p. 137-158.

VOLLEMA, M.G.; GEURTSSEN, G.J.; VAN VOORST, A.J.P. Durable improvements in Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*. n. 16, p. 209-215, 1995.

VOLZ, H.P. High- energy phosphates in the frontal lobe correlate with Wisconsin Card Sort Test performance in controls, not in schizophrenics: a ³¹phosphorus magnetic resonance spectroscopic and neuropsychological investigation. *Schizophr Res*. n. 31(1), p. 37, 4 maio 1998.

WARD, K.E. et al. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res*. n. 22(3), p. 197-213, 1996.

WEXLER, B.E. et al. Normal neurocognitive performance after extended practice in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. n. 26, p. 173-180, 1997.

WILDER-WILLIS, K.E. et al. The relationship between cognitive dysfunction and coping abilities in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 55, p. 259-267, 2002.

WONG, A.H.C. et al. Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. n. 23, p. 139-146, 1999.

WOODRUFF, P.W. et al. Auditory Hallucination and the Temporal Cortical Response to Speech in Schizophrenia: a Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *American Journal of Psychiatry*. n. 154(12), p. 1676-1682, 1997.

WRIGHT, I.C. et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. n. 157, p. 16-25, 2000.

WROBLEWSKA, B. NAAG as a Neurotransmitter. In MOFFETT, J. R., et al., N-Acetylaspartate- A unique Neuronal Molecule in the Central Nervouse Sistem. *Advances In: Experimental Medicine and Biology*. Springer Science+Business Media, Inc. USA, v. 576, 2006. p. 317-325.

WYKES, T. et al. Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. n. 1, ano 61(2-3), p.163-174, 2003.

WYKES, T. et al. The Effects of Neurocognitive Processing in Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. n. 25 (2), p. 291-307, 1999.

YAMAUCHI, K. et al. The Actual Process of rating the Global Assessment of Functioning Scale. *Comprehensive Psychiatry*. n. 42(5), p. 403-409, 2001.

YEO, R.A.; BROOK, W.M.; YUNG, R.E. NAA and Higher Cognitive Function in Humans. *In: MOFFET, J.R. et al. N-Acetylaspartate- A unique Neuronal Molecule in the Central Nervouse Sistem. Advances In Experimental Medicine and Biology.* Springer Science+Business Media, Inc. USA. v. 576, p. 215-226, 2006.

YOUNG, D.A.; FREYSLINGER, M.; SCAFFOLDED. Instruction and Remediation of Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*. n.16, p. 199-207, 1995.

YUDOFISKY, S.C.; HALES, R.E. *Neuropsiquiatria e Neurociência na Prática Clínica*. 4.ed. Porto Alegre: ARTMED, 2006. 1120 p.

ZIPURSKY, R.B. et al. Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. n. 49(3), p. 195-205, 1992.

ANEXOS

ANEXO A - SINTOMAS DA ESQUIZOFRENIA (DSM-IV)

Segundo o DSM-IV (APA, 1994), os aspectos essenciais da esquizofrenia são um misto de sinais e sintomas característicos (tanto positivos quanto negativos) que estiveram presentes por um período de tempo significativo (um mês ou por tempo menor, se tratados com sucesso), com alguns sinais do transtorno persistindo por pelo menos seis meses (critérios A e C, respectivamente). Esses sinais e sintomas estão associados com acentuada disfunção social ou ocupacional (critério B). A perturbação não é melhor explicada por um transtorno esquizoafetivo ou transtorno do humor com características psicóticas nem se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral (critérios D e E). Em indivíduos com um diagnóstico prévio de transtorno autista (ou outro transtorno invasivo do desenvolvimento), o diagnóstico adicional de esquizofrenia aplica-se apenas se delírios ou alucinações proeminentes estão presentes por pelo menos um mês (critério F). Os sintomas característicos de esquizofrenia envolvem uma faixa de disfunções cognitivas e emocionais que acometem a percepção, o pensamento inferencial, a linguagem e a comunicação, o monitoramento comportamental, o afeto, a fluência e produtividade do pensamento e do discurso, a capacidade hedônica, a volição, o impulso e a atenção. Nenhum sintoma isolado é patognomônico de esquizofrenia; o diagnóstico envolve o reconhecimento de uma constelação de sinais e sintomas associados com prejuízo no funcionamento ocupacional ou social.

Os sintomas característicos (critério A) podem ser conceitualizados como se enquadrando em duas amplas categorias — positivos e negativos. Os sintomas positivos parecem refletir um excesso ou distorção de funções normais, enquanto os sintomas negativos parecem refletir uma diminuição ou perda de funções normais. Os sintomas positivos (critérios A1-A4) incluem distorções ou exageros do pensamento inferencial (delírios), da percepção (alucinações), da linguagem e comunicação (discurso desorganizado) e do monitoramento comportamental (comportamento amplamente desorganizado ou catatônico). Esses sintomas positivos podem compreender duas dimensões distintas, que, por sua vez, podem estar relacionadas a diferentes mecanismos neurais e correlações clínicas subjacentes: a "dimensão psicótica" inclui delírios e alucinações, enquanto a

"dimensão da desorganização" inclui o discurso e comportamento desorganizado. Os sintomas negativos (critério A5) incluem restrições na amplitude e intensidade da expressão emocional (embotamento do afeto), na fluência e produtividade do pensamento (alogia) e na iniciação de comportamentos dirigidos a um objetivo (avolição).

Os delírios (critério A1) são crenças errôneas, habitualmente envolvendo a interpretação falsa de percepções ou experiências. Seu conteúdo pode incluir uma variedade de temas (por exemplo: persecutórios, referenciais, somáticos, religiosos, ou grandiosos). Os delírios persecutórios são os mais comuns; neles a pessoa acredita estar sendo perseguida, enganada, espionada ou ridicularizada. Os delírios de referência também são comuns; neles a pessoa crê que certos gestos, comentários, passagens de livros, jornais, letras de músicas ou outros indicadores ambientais são dirigidos especificamente a ela. A distinção entre um delírio e uma idéia vigorosamente mantida às vezes é difícil, e depende do grau de convicção com o qual a crença é mantida, apesar de evidências nitidamente contrárias.

Embora os delírios bizarros sejam considerados especialmente característicos da esquizofrenia, pode ser difícil avaliar o grau de "bizarria", especialmente entre diferentes culturas. Os delírios são considerados bizarros se são claramente implausíveis e incompreensíveis e não derivam de experiências comuns da vida. Um exemplo de delírio bizarro é a crença de uma pessoa de que um estranho retirou seus órgãos internos e os substituiu pelos de outra, sem deixar quaisquer cicatrizes ou ferimentos. Um exemplo de delírio não-bizarro é a falsa crença de estar sob vigilância policial. Os delírios que expressam uma perda de controle sobre a mente ou o corpo (isto é, aqueles incluídos na lista de "sintomas de primeira ordem" de Schneider) geralmente são considerados bizarros; eles incluem a crença da pessoa de que seus pensamentos foram retirados por alguma força externa ("extração de pensamentos"), que pensamentos estranhos foram colocados em sua mente ("inserção de pensamentos") ou que seu corpo ou ações estão sendo manipulados por alguma força externa ("delírios de controle"). Se os delírios são considerados bizarros, este sintoma isolado já basta para satisfazer o critério A para esquizofrenia.

As alucinações (critério A2) podem ocorrer em qualquer modalidade sensorial (por exemplo: auditivas, visuais, olfativas, gustativas e táteis), mas as alucinações

auditivas são, de longe, as mais comuns e características da esquizofrenia, sendo geralmente experimentadas como vozes conhecidas ou estranhas, que são percebidas como distintas dos pensamentos da própria pessoa. O conteúdo pode ser bastante variável, embora as vozes pejorativas ou ameaçadoras sejam especialmente comuns. Certos tipos de alucinações auditivas (duas ou mais vozes conversando entre si ou comentando os pensamentos ou o comportamento da pessoa) têm sido considerados particularmente característicos da esquizofrenia e foram incluídos na lista de sintomas de primeira ordem de Schneider. Se esses tipos de alucinações estão presentes, então basta apenas este sintoma isolado para satisfazer o critério A. As alucinações devem ocorrer no contexto de um sensorio claro; aquelas que ocorrem enquanto o indivíduo adormece (hipnagógicas) ou desperta (hipnopômicas) são consideradas parte da faixa de experiências normais. Experiências isoladas de ouvir o próprio nome sendo chamado ou experiências que não possuem a qualidade de uma percepção externa (por ex., zumbidos na própria cabeça) também não são consideradas alucinações características da esquizofrenia. As alucinações podem ser também um componente normal de uma experiência religiosa, em certos contextos culturais.

A desorganização do pensamento "transtorno do pensamento formal", "afrouxamento de associações" é defendida por alguns autores, BLEULER, em particular, como o aspecto mais importante da esquizofrenia. Em vista da dificuldade inerente ao desenvolvimento de uma definição objetiva de "transtorno do pensamento", e uma vez que em um contexto clínico as inferências sobre o pensamento estão baseadas primariamente no discurso do indivíduo, o conceito de discurso desorganizado (critério A3) foi salientado na definição de Esquizofrenia usada neste manual. O discurso dos indivíduos com esquizofrenia pode ser desorganizado de variadas maneiras. A pessoa pode "sair dos trilhos", saltando de um assunto para outro ("descarrilamento" ou "associações frouxas"); as respostas podem estar obliquamente relacionadas ou não ter relação alguma com as perguntas ("tangencialidade"); raramente, o discurso pode estar desorganizado de forma tão severa, que é praticamente incompreensível e se assemelha à afasia receptiva em sua desorganização lingüística ("incoerência", "salada de palavras"). Uma vez que um discurso ligeiramente desorganizado é comum e inespecífico, o sintoma deve ser suficientemente severo para prejudicar substancialmente a

comunicação efetiva. Um pensamento ou discurso desorganizado em um nível menos severo pode ocorrer durante o pródromo e períodos residuais da esquizofrenia (ver critério C).

Um comportamento amplamente desorganizado (critério A4) pode manifestar-se de variadas maneiras, indo desde o comportamento tolo e pueril até a agitação imprevisível. Podem ser notados problemas em qualquer forma de comportamento dirigido a um objetivo, acarretando dificuldades no desempenho de atividades da vida diária, tais como organizar as refeições ou manter a higiene. A pessoa pode parecer mostrar-se acentuadamente desleixada, vestir-se de modo incomum (por exemplo: usar casacos sobrepostos, cachecóis e luvas em um dia quente), pode exibir um comportamento sexual nitidamente inadequado (por exemplo: masturbar-se em público) ou uma agitação imprevisível e sem um desencadeante (por exemplo: gritar ou praguejar). O profissional deve ter o cuidado de não aplicar este critério de um modo demasiadamente amplo. O comportamento muito desorganizado deve ser diferenciado de um comportamento meramente desprovido de objetivos e do comportamento organizado motivado por crenças delirantes. Similarmente, alguns casos de comportamento inquieto, irado ou agitado não devem ser considerados evidência de esquizofrenia, especialmente se a motivação for compreensível.

Os comportamentos motores catatônicos (critério A4) incluem uma diminuição acentuada na reatividade ao ambiente, às vezes alcançando um grau extremo de completa falta de consciência (estupor catatônico), manutenção de uma postura rígida e resistência aos esforços de mobilização (rigidez catatônica), resistência ativa a instruções ou tentativas de mobilização (negativismo catatônico), adoção de posturas inadequadas ou bizarras (postura catatônica), ou excessiva atividade motora sem propósito e não estimulada (excitação catatônica). Embora a catatonia tenha sido historicamente associada à esquizofrenia, o clínico não deve esquecer que os sintomas catatônicos são inespecíficos e podem ocorrer em outros transtornos mentais (transtornos do humor com características catatônicas), em condições médicas gerais (transtorno catatônico devido a uma condição médica geral) e transtornos do movimento induzidos por medicamentos (parkinsonismo induzido por neurolépticos).

Os sintomas negativos da esquizofrenia (critério A5) respondem por um grau substancial da morbidade associada ao transtorno. Três sintomas negativos — afeto embotado, alogia e avolição — estão incluídos na definição da esquizofrenia; outros sintomas negativos (por exemplo: anedonia) são relacionados a seguir na seção "características e transtornos associados". O embotamento afetivo é especialmente comum e se caracteriza pelo fato de o rosto da pessoa mostrar-se imóvel e irresponsivo, com pouco contato visual e linguagem corporal reduzida. Embora uma pessoa com afeto embotado possa ocasionalmente sorrir e demonstrar algum calor humano, sua faixa de expressão emocional está claramente diminuída na maior parte do tempo. Pode ser útil observar a interação do indivíduo com outros, para determinar se o embotamento afetivo é suficientemente persistente para satisfazer o critério. A alogia (pobreza do discurso) é manifestada por respostas breves, lacônicas e vazias. O indivíduo com alogia parece ter uma diminuição dos pensamentos, refletida em uma redução da fluência e produtividade do discurso. A alogia deve ser diferenciada da recusa a falar, um discernimento clínico que pode exigir uma observação prolongada em uma variedade de situações. A avolição caracteriza-se por incapacidade de iniciar e persistir em atividades dirigidas a um objetivo. A pessoa pode ficar sentada por longos períodos de tempo e demonstrar pouco interesse em participar de atividades profissionais ou sociais.

Embora freqüentemente presentes na esquizofrenia, os sintomas negativos são difíceis de avaliar porque ocorrem em uma linha contínua com a normalidade, são inespecíficos e podem decorrer de uma variedade de outros fatores (por exemplo: em consequência de sintomas positivos, efeitos colaterais de medicamentos, transtorno do humor, subestimulação ambiental ou desmoralização). O isolamento social ou a pobreza do discurso podem ter uma compreensão melhor do que como sintomas negativos, se ocorrerem como consequência de um sintoma positivo (por exemplo: um delírio paranóide ou uma alucinação proeminente). Por exemplo, o comportamento de um indivíduo que apresenta a crença delirante de estar em perigo se deixar seu quarto ou falar com qualquer pessoa pode imitar a alogia ou avolição. Os medicamentos neurolépticos freqüentemente produzem efeitos colaterais extrapiramidais que se assemelham muito ao embotamento afetivo ou à avolição. A distinção entre os verdadeiros sintomas negativos e os efeitos colaterais de medicamentos depende de um discernimento clínico envolvendo a

gravidade dos sintomas negativos, a natureza e tipo de medicamento neuroléptico, os efeitos de um ajuste da dosagem e os efeitos de medicamentos anticolinérgicos. A difícil distinção entre sintomas negativos e sintomas depressivos pode ser assessorada pela presença de outros sintomas concomitantes e pelo fato de que os indivíduos com sintomas depressivos tipicamente experimentam um efeito doloroso intenso, enquanto aqueles com Esquizofrenia têm uma diminuição ou ausência total de afeto. Finalmente, a subestimulação ambiental crônica ou a desmoralização podem resultar no aprendizado da apatia e avolição. Ao estabelecer a presença de sintomas negativos, talvez o melhor teste seja sua persistência por um período considerável de tempo, apesar dos esforços dirigidos para a resolução de cada uma das causas potenciais antes descritas. Foi sugerido que os sintomas negativos persistentes sejam chamados de sintomas "deficitários".

O critério A para esquizofrenia exige que pelo menos dois dos cinco itens estejam presentes concomitantemente por grande parte de pelo menos um mês. Entretanto, se os delírios são bizarros ou se as alucinações envolvem "vozes comentando" ou "vozes conversando", então basta a presença de apenas um item. A presença desta constelação relativamente severa de sinais e sintomas é chamada de "fase ativa". Nas situações em que os sintomas da fase ativa apresentam remissão dentro de um mês em resposta ao tratamento, o critério A ainda pode ser considerado como satisfeito, caso o clínico considere que os sintomas teriam persistido por um mês na ausência de um tratamento efetivo. Em crianças, a determinação dos sintomas característicos precisa considerar devidamente a presença de outros transtornos ou dificuldades do desenvolvimento. Por exemplo, o discurso desorganizado em uma criança com um transtorno da comunicação não deve contar para um diagnóstico de esquizofrenia, a menos que o grau de desorganização seja significativamente maior do que o esperado com base apenas no transtorno da comunicação.

A esquizofrenia envolve disfunção em uma ou mais áreas importantes do funcionamento (por exemplo: relações interpessoais, trabalho, educação ou higiene - critério B). Tipicamente, o funcionamento está claramente abaixo daquele que havia sido atingido antes do aparecimento dos sintomas. Se a perturbação começa na infância ou adolescência, entretanto, pode haver um fracasso em conquistar o que seria esperado do indivíduo, ao invés de uma deterioração no funcionamento. A

comparação entre o indivíduo e seus irmãos não-afetados pode ser útil para esta determinação. O progresso educacional freqüentemente está perturbado, podendo o indivíduo ser incapaz de terminar a escolarização. Muitos indivíduos são incapazes de manter um trabalho por períodos prolongados de tempo e estão empregados em um nível inferior ao de seus pais ("mudança descendente"). A maioria (60-70%) dos indivíduos com esquizofrenia não se casa, e a maior parte mantém contatos sociais relativamente limitados. A disfunção persiste por um período substancial durante o curso do transtorno e não parece ser o resultado direto de qualquer aspecto isolado. Por exemplo, se uma mulher pede demissão de seu emprego em razão de um delírio bem delimitado de que seu chefe está tentando matá-la, isto, apenas, não é evidência suficiente para este critério, a menos que haja um padrão mais abrangente de dificuldades (geralmente em múltiplos domínios do funcionamento).

Alguns sinais da perturbação devem persistir por um período contínuo de pelo menos seis meses (critério C). Durante este período, deve haver pelo menos um mês de sintomas (ou menos de um mês, se os sintomas são tratados com sucesso) que satisfazem o critério A para esquizofrenia (fase ativa). Sintomas prodrômicos freqüentemente estão presentes antes da fase ativa, e os sintomas residuais podem segui-la. Alguns sintomas prodrômicos e residuais são formas relativamente leves ou subliminares dos sintomas positivos especificados no critério A. Os indivíduos podem expressar uma variedade de crenças incomuns ou estranhas que não possuem proporções delirantes (por exemplo: idéias de referência ou pensamento mágico); eles podem ter experiências perceptuais incomuns (por exemplo: sentir a presença de uma pessoa ou força invisível na ausência de alucinações constituídas); seu discurso pode ser digressivo, vago ou demasiadamente abstrato ou concreto, ainda que, algumas vezes, coerente; seu comportamento pode ser peculiar, mas não amplamente desorganizado (por exemplo: resmungar para si mesmo, colecionar objetos estranhos e visivelmente sem valor). Além desses sintomas positivos, os sintomas negativos são particularmente comuns nas fases prodrômica e residual e podem em geral ser bastante severo. Os indivíduos que eram socialmente ativos podem tornar-se retraídos, lacônicos, anedônicos e hipoativos. Esses sintomas negativos com freqüência são os primeiros sinais que a família detecta de que algo está errado, como se o psiquismo do indivíduo estivesse perdendo as antigas características que lhe eram peculiares.

ANEXO B - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ESQUIZOFRENIA – DSM-IV

A. Sintomas característicos: dois (ou mais) dos seguintes, cada qual presente por uma porção significativa de tempo durante o período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso):

- (1) delírios
- (2) alucinações
- (3) discurso desorganizado (por ex.: freqüente descarrilamento ou incoerência)
- (4) comportamento amplamente desorganizado ou catatônico
- (5) sintomas negativos, isto é, embotamento afetivo, alogia ou avolição

Nota: Apenas um sintoma do critério A é necessário se os delírios são bizarros ou as alucinações consistem de vozes que comentam o comportamento ou os pensamentos da pessoa, ou duas ou mais vozes conversando entre si.

B. Disfunção social/ocupacional: Por uma porção significativa do tempo desde o início da perturbação, uma ou mais áreas importantes do funcionamento, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais, estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início dá-se na infância ou adolescência, fracasso em atingir o nível esperado de aquisição interpessoal, acadêmica ou ocupacional).

C. Duração: Sinais contínuos da perturbação persistem por pelo menos seis meses. Este período de seis meses deve incluir pelo menos um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que satisfazem o critério A (isto é, sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas relacionados no critério A presentes de uma forma atenuada (por exemplo: crenças estranhas, experiências perceptuais incomuns).

D. Exclusão de transtorno esquizoafetivo e transtorno do humor: o transtorno esquizoafetivo e o transtorno do humor com aspectos psicóticos foram

descartados, porque (1) nenhum episódio depressivo maior, maníaco ou misto ocorreu concomitantemente aos sintomas da fase ativa; ou (2) se os episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve relativamente à duração dos períodos ativo e residual.

- E. Exclusão de substância/condição médica geral: a perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo: uma droga de abuso, um medicamento) ou a uma condição médica geral.
- F. Relação com um transtorno invasivo do desenvolvimento: Se existe uma história de transtorno autista ou um outro transtorno invasivo do desenvolvimento, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é feito apenas se delírios ou alucinações proeminentes também estão presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Classificação do curso longitudinal (pode ser aplicada apenas um mês após o aparecimento inicial dos sintomas da fase ativa):

Episódico com sintomas residuais entre episódios (episódios são definidos pelo ressurgimento de sintomas psicóticos proeminentes); especificar também se:

- com sintomas negativos proeminentes,
- episódico sem sintomas residuais entre episódios,
- contínuo (sintomas psicóticos proeminentes estão presentes durante todo o período de observação); especificar também se: com sintomas negativos proeminentes,
- episódio único em remissão parcial; especificar também se: com sintomas negativos proeminentes,
- episódio único em remissão completa,
- outro padrão ou padrão inespecífico.

ANEXO C - ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

Associação Brasileira de Psiquiatria – Escala de Medida de Psicose: Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica

Versão Ancorada (BPRS-A (Woerner, 1998, trad. Romano e Elkis, 1996) + Entrevista Clínica Estruturada

Paciente:	Número	Data
Entrevistador:		Fase
<p>Instruções: A escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4,7, 13,14,16,17,18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia a relato do paciente.</p> <p><i>Início da entrevista: comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação)</i> <i>Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em que?):</i> <i>Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje? (semana- mês- ano)?</i></p>		

1	RELATO DO PACIENTE	Preocupação Somática: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários)
	<i>Pergunta-Guia</i>	<i>Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve a sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?</i>
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas. Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada, ou freqüentemente fica levemente apreensivo. Moderado: Ocasionalmente muito preocupado ou moderadamente preocupado com freqüência. Moderadamente Grave: Freqüentemente muito preocupado. Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo. Muito Grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.
2	RELATO DO PACIENTE	ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.
	<i>Pergunta-Guia</i>	<i>Você está preocupado com alguma coisa? Você tem se sentido tenso ou ansioso a maior parte do tempo? (quando se sente assim, você consegue saber o porque? De que forma as suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia-dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?)</i>
	0 1 2 3 4 5	Não relatado Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso. Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou freqüentemente se sente levemente ansioso. Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou freqüentemente se sente moderadamente ansioso. Moderadamente Grave: Freqüentemente se sente muito ansioso Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.
3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETRAIAMENTO AFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual são pontuados deficiências na expressão facial, gestualidade, e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado Muito leve: Ex:ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador. Leve: Ex.: como acima, porém mais freqüente. Moderado: Ex: demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões. Moderadamente Grave: Ex: olha fixamente no chão e afasta-se do entrevistador mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista. Grave: E: como acima, porém mais persistente e disseminado. Muito Grave: Ex: parece estar "aéreo", "nas nuvens" ou "viajando" (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não-envolvido u não-comprometido com situação da entrevista (Não pontuar se explicado pela desorientação)
4	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (p.ex, associações frouxas, incoerência, fuga de idéias, neologismos). NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (p.ex: "Meus pensamentos estão voando", "Não consigo manter o pensamento", "Meus pensamentos se misturam todos"). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Ex: levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa. Leve: Ex: freqüentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista. Moderado: Ex: ocasionalmente faz afirmações irrelevantes; uso infreqüente de neologismos; ou associações moderadamente frouxas. Moderadamente Grave: Como acima, porém mais freqüente. Grave: Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil. Muito Grave: Muito pouca informação coerente pode ser obtida.

	RELATO DO PACIENTE	SENTIMENTOS DE CULPA: Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.
	<i>Pergunta-Guia</i>	<i>Nos últimos dias você tem se sentido um peso pára sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que você está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?)</i>
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado. Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente culpado; ou freqüentemente se sente levemente culpado. Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado; ou freqüentemente se sente moderadamente culpado Moderadamente Grave: freqüentemente se sente muito culpado. Grave: Sente-se muito culpado a maior parte o tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado. Muito Grave: Sentimento de culpa angustiante e constante; ou delírios de culpa disseminados.
6	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	TENSAO: Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. Não pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (p.ex.: discinesia tardia).
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Ex: ocasionalmente agitado Leve: Ex: freqüentemente agitado. Moderado: Ex: agita-se constantemente ou freqüentemente. Torce as mãos e puxa a roupa. Moderadamente Grave: Ex: agita-se constantemente. Torce as mãos e puxa a roupa. Grave: Ex: não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar. Muito Grave: anda de maneira frenética
7	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	MANEIRISMOS E POSTURA: comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento; não pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar freqüência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa, por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infreqüentes. Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro, por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimentata os dedos de maneira anormal intermitentemente. Moderado: Ex: adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo. Moderadamente Grave: Como acima, porém mais freqüente, intenso ou disseminado. Grave: Como acima, porém mas freqüente, intenso ou disseminado. Muito Grave: Ex: postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.
8	RELATO DO PACIENTE	IDÉIAS DE GRANDEZA: Auto-Estima (autoconfiança) exagerada, ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. Não pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (p. ex.: "sou o pior pecador do mundo", "todo o país está tentando me matar") a menos que a culpa/persecutoriedade esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se o paciente nega talentos, poderes, etc, mesmo que ele afirme que outros digam que ele possui estas qualidades, este item não deve ser pontuado Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	<i>Pergunta-Guia</i>	<i>Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?</i>
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado Muito leve: Ex: é mais confiante que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica. Leve: Auto-estima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias. Moderado: Auto-estima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza. Moderadamente Grave: Ex.: um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos). Grave: Ex: um único e claros delírios/ sistema delirantes ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado. Muito Grave: Ex: como acima, mas a quase-totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente

9	RELATO DO PACIENTE	HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de identificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-Guia	<i>Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (como esse sentimento tem afetado o seu dia-dia?)</i>
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido. Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido, ou freqüentemente se sente levemente deprimido. Moderado. Ocasionalmente se sente muito deprimido, ou freqüentemente se sente moderadamente deprimido. Moderadamente Grave Freqüentemente se sente muito deprimido Grave Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo. Muito Grave Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.
10	RELATO DO PACIENTE	HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.
	Pergunta-Guia	<i>Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos)?</i>
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva. Leve: Freqüentemente sente um pouco de raiva, ou ocasionalmente sente raiva moderada. Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva; ou freqüentemente sente raiva moderada. Moderadamente Grave: Freqüentemente sente muita raiva. Grave: Atuou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões. Muito Grave: Atuou sua raiva em várias ocasiões.
11	RELATO DO PACIENTE	DESCONFIANÇA: Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação a paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-Guia	<i>Você tem tido a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (de que forma você percebe isso?) Você tem achado que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçado para lhe causar problemas? (Quem? Por que? Como você sabe disso?)</i>
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade. Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade. Moderado: Desconfiança mais freqüente; ou idéias de referência passageiras. Moderadamente Grave: Desconfiança disseminada; ou idéias de referência freqüentes. Grave: claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (p. ex. um delírio encapsulado). Muito Grave: como acima, porém mais abrangente, freqüente, ou intenso.
12	RELATO DO PACIENTE	COMPORTAMENTO ALUCINATORIO (ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorrem na última semana: Não pontuar “vozes na minha cabeça”, ou “visões em minha mente” a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.
	Pergunta-Guia	<i>Você tem tido experiências incomuns, que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir?(você estava acordado neste momento? O que você ouvia [barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si]? Com que freqüência? Interferem no seu dia-dia?) Você tem visto coisa que a maioria das pessoas não podem ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via [luzes, formas, imagens]? Com que freqüência ? Interferem no seu dia-dia?)</i>
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado Muito leve Apenas se suspeita de alucinação Leve: alucinações definidas, porém insignificantes, infreqüentes, ou transitórias. Moderado Como acima, porém mais freqüentes (p. ex.: freqüentemente vê a cara do diabo; duas vezes travam uma longa conversa) Moderadamente Grave: As alucinações são experienciadas quase todo o dia, ou são fontes de incômodo extremo. Grave: Como acima e exerceu impacto moderado no comportamento do paciente (p.ex: dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho). Muito Grave: como acima, com grave impacto (p. Ex.: tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).
13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. Não pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado Muito leve: Significação clínica duvidosa. Leve: Ex conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos. Moderado.: Ex: conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada. Moderadamente Grave: Ex: conversa é arrastada, movimenta-se muito lentamente. Grave: Ex: é difícil manter a conversa, quase não se movimenta. Muito Grave: Ex: conversa é quase impossível, não se move durante toda a entrevista.

14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com o entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. Não pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado Muito leve: Ex: não parece motivado. Leve: Ex>: parece evasivo em certos assuntos. Moderado: Ex: monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente. Moderadamente Grave: Ex: expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista. Grave: Ex: recusa-se a responder à algumas questões. Muito Grave Ex: recusa-se a responder à maior parte das questões
15	RELATO DO PACIENTE	ALTERAÇÃO DE CONTEUDO DO PENSAMENTO-DELÍRIOS: Gravidade de qualquer tipo de delírio – considerar convicção e seu efeito em ações.Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-Guia	Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mande mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado Muito leve: suspeita-se ou há probabilidade de delírio. Leve: às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais). Moderado: Plena convicção delirante porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento. Moderadamente Grave: Plena convicção delirante porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento. Grave: Delírios têm efeito significativo; por exemplo, negligencia responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus. Muito Grave: Delírios têm impacto marcante, por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada.
16	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por déficits na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado Muito leve Ex: ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção. Leve: Ex: expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada. Moderado: Ex: como acima, porém mais intenso, prolongado ou freqüente. Moderadamente Grave: Ex: achatamento de afeto,incluindo pelo menos duas ou três características:falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada Grave: Ex: profundo achatamento de afeto. Muito Grave: Ex: voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.
17	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaniaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado Muito leve: Significação clínica duvidosa. Leve: Ex: às vezes irritadiço ou expansivo. Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo. Moderadamente Grave Ex: constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico. Grave: Ex: enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista. Muito Grave Ex: como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.
18	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORIENTAÇÃO: confusão ou falta de orientação adequada em relação às pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	Pergunta-Guia	<i>Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje? (semana- mês- ano)? Você tem conseguido se concentrar? Como está sua memória? (Caso necessário, faça exame específico). Re-entrevista: Você pode me dizer que dia é hoje? (semana- mês- ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?</i>
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado Muito leve: Ex: parece um pouco confuso. Leve: Ex: indica 2003 quando é na verdade 2004. Moderado: Ex: indica 1992. Moderadamente Grave: Ex: não sabe ao certo onde está. Grave: Ex: não faz idéia onde está. Muito Grave: Ex: não sabe quem é.

ANEXO D – ESCALA AGF

Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF)

Considerar o funcionamento psicológico, social e ocupacional em um *continuum* hipotético de saúde-doença mental. Não incluir prejuízo no funcionamento devido a limitações físicas (ou ambientais).

Código (Obs.: Usar códigos intermediários quando apropriado, por ex., 45, 68, 72)

- 100 **Funcionamento superior em uma ampla faixa de atividades, problemas de vida jamais vistos fora de seu controle, é procurado por outros em vista de suas muitas qualidades positivas.**
 91 **Não apresenta sintomas.**
- 90 **Sintomas ausentes ou mínimos** (por ex., leve ansiedade antes de um exame), **bom funcionamento em todas as áreas, interessado e envolvido em uma ampla faixa de atividades, efetivo socialmente, em geral satisfeito com a vida, nada além de problemas ou preocupações cotidianas** (por ex., uma discussão ocasional com membros da família).
- 81 **Se sintomas estão presentes, eles são temporários e consistem de reações previsíveis a estressores psicossociais** (por ex., dificuldade para concentrar-se após discussão em família); **não mais do que leve prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou escolar** (por ex., apresenta declínio temporário na escola).
- 80 **Alguns sintomas leves** (por ex., humor depressivo e insônia leve) **OU alguma dificuldade no funcionamento social, ocupacional ou escolar** (por ex., faltas injustificadas à escola ocasionalmente, ou furto dentro de casa), **mas geralmente funcionando muito bem; possui alguns relacionamentos interpessoais significativos.**
- 61 **Sintomas moderados** (por ex., afeto embotado e fala circunstancial, ataques de pânico ocasionais) **OU dificuldade moderada no funcionamento social, ocupacional ou escolar** (por ex., poucos amigos, conflitos com companheiros ou colegas de trabalho).
- 60 **Sintomas sérios** (por ex., ideação suicida, rituais obsessivos graves, freqüentes furtos em lojas) **OU qualquer prejuízo sério no funcionamento social, ocupacional ou escolar** (por ex., nenhum amigo, incapaz de manter um emprego).
- 41 **Algum prejuízo no teste da realidade ou comunicação** (por ex., fala às vezes ilógica, obscura ou irrelevante) **OU prejuízo importante em diversas áreas, tais como emprego ou escola, relações familiares, julgamento, pensamento ou humor** (por ex., homem deprimido evita amigos, negligencia a família e é incapaz de trabalhar; criança freqüentemente bate em crianças mais jovens, é desafiadora em casa e está indo mal na escola).
- 40 **Comportamento é consideravelmente influenciado por delírios ou alucinações OU sério prejuízo na comunicação ou julgamento** (por ex., ocasionalmente incoerente, age de forma grosseiramente inapropriada, preocupação suicida) **OU inabilidade para funcionar na maioria das áreas** (por ex., permanece na cama o dia inteiro; sem emprego, casa ou amigos).
- 21 **Algum perigo de ferir a si mesmo ou a outros** (por ex., tentativas de suicídio sem clara expectativa de morte; freqüentemente violento; excitação maníaca) **OU ocasionalmente falha ao manter a higiene pessoal mínima** (por ex., suja-se de fezes) **OU prejuízo grosseiro na comunicação** (por ex., amplamente incoerente ou mudo).
- 20 **Perigo persistente de ferir gravemente a si mesmo ou a outros** (por ex., violência recorrente) **OU inabilidade persistente para manter uma higiene pessoal mínima OU sério ato suicida com clara expectativa de morte.**
- 1 **Informações inadequadas**

A pontuação do funcionamento psicológico global em uma escala de 0-100 foi operacionalizada por Luborsky na Escala de Pontuação de Saúde-Doença (Luborsky L: "Clinicians' Judgements of Mental Health", *Archives of General Psychiatry* 7: 407-417, 1962). Spitzer e cols. desenvolveram uma revisão da Escala de Pontuação de Saúde-Doença, chamada Escala de Avaliação Global (*Global Assessment Scale [GAS]*) (Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J: "The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance". *Archives of General Psychiatry* 33:766-771, 1976). Uma versão modificada da GAS foi incluída no DSM-III-R como a Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF).

ANEXO E – ESCALA EAFSO

Escala de Avaliação dos Funcionamentos Social e Ocupacional (EAFSO)

Considerar os funcionamentos social e ocupacional em um *continuum*, indo desde um funcionamento excelente até um funcionamento amplamente prejudicado. Incluir prejuízos no funcionamento devido a limitações físicas, bem como aqueles devido a problemas mentais. A fim de ser considerado, o prejuízo deve ser uma consequência direta de problemas de saúde mental ou física; os efeitos da falta de oportunidades e outras limitações ambientais não devem ser considerados.

Código	(Nota: Usar códigos intermediários quando apropriado, por ex., 45, 68, 72)
100	Funcionamento superior em uma ampla faixa de atividades.
91	
90	Bom funcionamento em todas as áreas, ocupacional e socialmente efetivo.
81	
80	Não mais do que um leve prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou escolar (por ex., conflitos interpessoais infreqüentes, rendimento escolar temporariamente baixo).
71	
70	Alguma dificuldade no funcionamento social ou ocupacional ou escolar, mas geralmente funciona bem; possui alguns relacionamentos interpessoais significativos.
61	
60	Dificuldade moderada no funcionamento social ou ocupacional ou escolar (por ex., poucos amigos, conflitos com seus pares ou colegas de trabalho).
51	
50	Sério prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou escolar (por ex., não tem amigos, é incapaz de manter um emprego).
41	
40	Importante prejuízo em diversas áreas, tais como trabalho, escola ou relacionamentos familiares (por ex., um homem deprimido que evita os amigos, negligencia a família e é incapaz de trabalhar; uma criança que freqüentemente bate em crianças menores, mostra-se desafiadora em casa e está fracassando na escola).
31	
30	Incapacidade de funcionar em praticamente todas as áreas (por exemplo, permanece na cama o dia inteiro; não possui emprego, casa ou amigos).
21	
20	Ocasionalmente não consegue manter uma higiene pessoal mínima; é incapaz de funcionar de maneira independente.
11	
10	Incapacidade persistente de manter uma higiene pessoal mínima. Incapacidade de funcionar sem ferir a si ou a outros ou sem suporte externo considerável (por ex., cuidados de enfermagem e supervisão).
1	
0	Informações inadequadas

Nota: A classificação do funcionamento psicológico geral em uma escala de 0-100 foi operacionalizada por Luborsky na Escala de Avaliação de Saúde-Doença (Luborsky L: "Clinician's Judgments of Mental Health", *Archives of General Psychiatry* 7: 407-417, 1962). Spitzer e colaboradores desenvolveram uma revisão da Escala de Avaliação de Saúde-Doença, denominada Escala de Avaliação Global (EAG) (Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, et al: "The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance", *Archives of General Psychiatry* 33: 766-771, 1976). A EAFSO deriva da EAG e sua criação é descrita em Goldman HH, Skodol AE, Lave TR: "Revising Axis V for DSM-IV: A Review of Measures of Social Functioning", *American Journal of Psychiatry* 149: 1148-1156, 1992.

ANEXO F - ESCALA EAS

ESCALA DE ADEQUAÇÃO SOCIAL – EAS

Social Adjustment Scale – Self Report (Weissman e Bothwell, 1976) – tradução coordenada por C. Gorenstein

Gostaríamos de saber como você se sentiu no seu trabalho, lazer e vida familiar nas **DUAS ÚLTIMAS SEMANAS**.

Não existem respostas certas ou erradas neste questionário.

Escolha as respostas que melhor descrevam como você esteve nas **duas últimas semanas**.

TRABALHO EM CASA

01 Quantos dias você realizou tarefas domésticas nas duas últimas semanas?

- 1 diariamente
- 2 realizei tarefas domésticas quase todos os dias
- 3 realizei tarefas domésticas cerca de metade do tempo
- 4 no geral não realizei tarefas domésticas
- 5 fui totalmente incapaz de realizar tarefas domésticas
- 8 estive ausente de casa nas duas últimas semanas

02 Nas duas últimas semanas, você foi capaz de realizar suas tarefas domésticas, tais como cozinhar, limpar, lavar, fazer compras, consertos caseiros, etc.?

- 1 realizei as tarefas muito bem
- 2 realizei as tarefas bem, porém tive pequenas dificuldades
- 3 necessitei de auxílio nas tarefas e cerca de metade do tempo não as fiz adequadamente
- 4 fiz minhas tarefas de maneira inadequada na maior parte do tempo
- 5 fiz minhas tarefas de maneira inadequada o tempo todo

03 Você se sentiu envergonhado(a) de seu desempenho nas tarefas domésticas, nas duas últimas semanas?

- 1 em nenhum momento me senti envergonhado(a)
- 2 uma ou duas vezes me senti um pouco envergonhado(a)
- 3 cerca de metade do tempo me senti envergonhado(a)
- 4 senti-me envergonhado(a) a maior parte do tempo
- 5 senti-me envergonhado(a) o tempo todo

04 Você teve algum tipo de discussão com vendedores, comerciantes ou vizinhos, nas duas últimas semanas?

- 1 não tive nenhuma discussão e relacionei-me muito bem
- 2 no geral me relacionei bem, mas tive pequenas discussões
- 3 tive mais de uma discussão
- 4 tive várias discussões
- 5 tive discussões constantemente

05 Você se sentiu incomodado(a) com o seu trabalho doméstico, nas duas últimas semanas?

- 1 em nenhum momento me senti incomodado(a)
- 2 senti-me incomodado(a) uma ou duas vezes
- 3 senti-me incomodado(a) cerca de metade do tempo
- 4 senti-me incomodado(a) a maior parte do tempo
- 5 senti-me incomodado(a) o tempo todo

06 Você achou seu trabalho doméstico interessante, nas duas últimas semanas?

- 1 meu trabalho foi interessante na maior parte do tempo
- 2 uma ou duas vezes meu trabalho não foi interessante
- 3 cerca de metade do tempo meu trabalho não foi interessante
- 4 meu trabalho não foi interessante a maior parte do tempo
- 5 meu trabalho não foi interessante o tempo todo

LAZER

Assinale a resposta que melhor descreve sua situação nas últimas duas semanas.

07 Quantos amigos você viu ou conversou ao telefone nas duas últimas semanas?

- 1 nove ou mais amigos
- 2 cinco a oito amigos
- 3 dois a quatro amigos
- 4 um amigo
- 5 nenhum amigo

08 Você foi capaz de conversar sobre seus sentimentos e problemas com pelo menos um amigo nas duas últimas semanas?

- 1 posso sempre falar sobre meus sentimentos
- 2 no geral, posso falar sobre meus sentimentos
- 3 consegui falar sobre meus sentimentos cerca de metade do tempo
- 4 com frequência não consegui falar sobre meus sentimentos
- 5 em nenhum momento consegui falar sobre meus sentimentos
- 8 não se aplica, não tenho amigos

- 09** Nas duas últimas semanas, quantas vezes você saiu socialmente com outras pessoas? Por exemplo, visitou amigos, foi ao cinema, a restaurantes, à igreja, convidou amigos para sua casa?
- 1 mais de três vezes
 - 2 três vezes
 - 3 duas vezes
 - 4 uma vez
 - 5 nenhuma vez
- 10** Quanto tempo você dedicou a suas atividades de lazer, nas duas últimas semanas? Por exemplo, esportes, leitura, ouvir música, etc.
- 1 dediquei a maior parte do tempo livre ao lazer praticamente todos os dias
 - 2 dediquei parte do tempo livre ao lazer em alguns dias
 - 3 dediquei pouco tempo livre ao lazer
 - 4 no geral, não dediquei nenhum tempo ao lazer, mas assisti à televisão
 - 5 não dediquei nenhum tempo ao lazer, nem assisti à televisão
- 11** Você teve algum tipo de discussão com seus amigos nas duas últimas semanas?
- 1 não tive nenhuma discussão e relatei-me muito bem
 - 2 no geral me relatei bem, mas tive pequenas discussões
 - 3 tive mais de uma discussão
 - 4 tive várias discussões
 - 5 tive discussões constantes
 - 8 não se aplica, não tenho amigos
- 12** Se seus sentimentos foram feridos ou se você foi ofendido por um amigo durante as duas últimas semanas, quanto isso o afetou?
- 1 isso não me afetou ou não aconteceu
 - 2 superei em poucas horas
 - 3 superei em poucos dias
 - 4 superei em uma semana
 - 5 vai levar meses até que eu me recupere
 - 8 não se aplica, não tenho amigos
- 13** Você se sentiu tímido(a) ou desconfortável quando em companhia de outras pessoas nas duas últimas semanas?
- 1 sempre me senti confortável
 - 2 algumas vezes me senti desconfortável, mas relaxei depois de pouco tempo
 - 3 senti-me desconfortável cerca de metade do tempo
 - 4 no geral me senti desconfortável
 - 5 senti-me desconfortável o tempo todo
 - 8 não se aplica, não estive com outras pessoas
- 14** Você se sentiu solitário(a) e desejando ter mais amigos durante as duas últimas semanas?
- 1 não me senti solitário(a)
 - 2 senti-me solitário(a) algumas vezes
 - 3 senti-me solitário(a) cerca de metade do tempo
 - 4 no geral me senti solitário(a)
 - 5 o tempo todo me senti solitário(a) e desejando ter mais amigos
- 15** Você se sentiu aborrecido(a) em seu tempo livre durante as duas últimas semanas?
- 1 nunca me senti aborrecido(a)
 - 2 no geral não me senti aborrecido(a)
 - 3 senti-me aborrecido(a) cerca de metade do tempo
 - 4 no geral me senti aborrecido(a)
 - 5 senti-me aborrecido(a) o tempo todo
- 16** Você é solteiro, separado ou divorciado e não mora com um parceiro sexual?
- 1 SIM
 - 2 NÃO

FAMÍLIA

- 17** Responda às questões de a sobre seus pais, irmãos, irmãs, cunhados, sogros e crianças que não moram em sua casa. Você esteve em contato com algum deles nas duas últimas semanas?
- 1 SIM
2 NÃO
- 18** Você teve algum tipo de discussão com seus parentes nas duas últimas semanas?
- 1 relacionamo-nos bem o tempo todo
2 no geral nos relacionamos bem, mas tive pequenas discussões
3 tive mais de uma discussão com pelo menos um parente
4 tive várias discussões
5 tive discussões constantemente
- 19** Você foi capaz de conversar sobre seus sentimentos e problemas com pelo menos um parente nas duas últimas semanas?
- 1 posso sempre falar sobre meus sentimentos com pelo menos um parente
2 no geral posso falar sobre meus sentimentos
3 consegui falar sobre meus sentimentos cerca de metade do tempo
4 com frequência não consegui falar sobre meus sentimentos
5 nunca consegui falar sobre meus sentimentos
- 20** Você evitou contato com seus familiares nas duas últimas semanas?
- 1 procurei meus familiares regularmente
2 procurei algum familiar pelo menos uma vez
3 esperei que meus familiares me procurassem
4 evitei meus familiares, mas eles me procuraram
5 não tenho contato com nenhum familiar
- 21** Você dependeu de seus familiares para obter ajuda, conselhos, dinheiro ou afeto nas duas últimas semanas?
- 1 em nenhum momento preciso ou dependo deles
2 no geral não dependi deles
3 dependi deles cerca de metade do tempo
4 dependo deles a maior parte do tempo
5 dependo completamente de meus familiares
- 22** Você quis contrariar seus familiares a fim de provocá-los nas duas últimas semanas?
- 1 não quis contrariá-los
2 uma ou duas vezes quis contrariá-los
3 quis contrariá-los cerca de metade do tempo
4 quis contrariá-los a maior parte do tempo
5 eu os contrariei o tempo todo
- 23** Você se preocupou, sem nenhuma razão, com coisas que pudessem acontecer a seus familiares nas duas últimas semanas?
- 1 não me preocupei sem razão
2 preocupei-me uma ou duas vezes
3 preocupei-me cerca de metade do tempo
4 preocupei-me a maior parte do tempo
5 preocupei-me o tempo todo
8 não se aplica, não tenho familiares
- 24** Nas duas últimas semanas, você achou que decepcionou ou foi injusto(a) com seus familiares?
- 1 não achei que os decepcionei em nada
2 no geral não achei que os decepcionei
3 cerca de metade do tempo achei que os decepcionei
4 a maior parte do tempo achei que os decepcionei
5 o tempo todo achei que os decepcionei
- 25** Em algum momento nas últimas duas semanas você achou que seus familiares o decepcionaram ou foram injustos com você?
- 1 em nenhum momento achei que eles me decepcionaram
2 no geral achei que eles não me decepcionaram
3 cerca de metade do tempo achei que eles me decepcionaram
4 a maior parte do tempo achei que eles me decepcionaram
5 tenho muita mágoa porque eles me decepcionaram
- 26** Você mora com seu cônjuge ou está morando com um parceiro sexual?
- 1 SIM
2 NÃO

ANEXO H - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: Transtornos psi-sócio-ocupacionais em Esquizofrênicos: Relação com Alterações Metabólicas à Ressonância Magnética Espectroscópica.

I. A justificativa e objetivos da pesquisa.

Os achados atuais indicam a influência de componentes biológicos na etiologia da esquizofrenia que se traduz em alterações no metabolismo intraneuronal desses pacientes. Existe, portanto, uma grande necessidade e uma janela de possibilidades de estudarem-se estas bases biológicas dos transtornos psico-sócio-ocupacionais em pacientes esquizofrênicos.

Assim, esse projeto visa aplicar uma das novas técnicas de avaliação de função cerebral – espectroscopia por ressonância magnética (ERM) - ao estudo das alterações metabólicas em pacientes esquizofrênicos. Nosso estudo correlaciona as alterações metabólicas dos lobos pré-frontais, gânglios da base e tálamo, medidos por Ressonância Magnética Espectroscópica com o grau de alterações psico-socio-ocupacionais em pacientes esquizofrênicos crônicos sob tratamento de neurolépticos.

II. Os procedimentos a serem utilizados:

O meio que vamos usar para realizarmos este trabalho se dá através da Espectroscopia por Ressonância Magnética (ERM). Quando o cérebro é submetido a um campo magnético ao qual uma frequência de rádio é super-imposta, seus tecidos emitem frequências diferentes por terem constituição físico-química distinta. A Espectroscopia por Ressonância Magnética Cerebral (ERM) inicia com o paciente deitado de olhos fechados, em um ambiente relativamente ruidoso e com pouca luminosidade. Durante o procedimento o paciente permanece deitado com a cabeça imóvel, devendo ficar assim por cerca de 30 minutos. O aparelho adquire imagens, lentamente, ao redor da sua cabeça, sem tocá-la.

Haverá um total de 2 avaliações. Na primeira avaliação um médico fará um breve exame físico e um questionamento sobre como você está se sentindo. Serão tomadas: a sua pressão e pulso. Este exame se repetirá ao término da avaliação por ERM.

Outro procedimento a ser usado, o paciente responderá questionários que avaliarão as alterações psico-sócio-ocupacionais.

III. Os desconfortos ou riscos esperados:

É uma técnica de grande utilidade por não usar irradiação ionizante, e é o que chamamos de um método não-invasivo. Por isso é possível fazer o exame de Espectroscopia por Ressonância Magnética Cerebral (ERM), repetidas vezes, sem que isso lhe cause prejuízos.

Com desenvolvimentos recentes na metodologia de espectroscopia por ressonância magnética (ERM), é possível medir substâncias químicas específicas, ou alterações neuroquímicas que possam estar relacionadas com processos fisiopatológicos presentes em várias doenças neuropsiquiátricas, em cujos estágios iniciais não se pode, ainda, observar mudanças anatômicas correspondentes.

A Espectroscopia por Ressonância Magnética Cerebral (ERM) trouxe a vantagem de estudar-se a fisiopatologia dos fenômenos mentais de uma forma sem precedentes na história da medicina. Em contra-partida, a ERM tem alguns aspectos que tornam seu uso, em pesquisa, muitas vezes difíceis. Seria a sensação de claustrofobia e a ansiedade despertada no sujeito que se submete ao exame ao ser estudado dentro de um túnel estreito e escuro.

IV. Benefícios que se pode obter:

Uma melhor compreensão da esquizofrenia, permitindo que se desenvolva métodos terapêuticos mais eficazes no seu tratamento.

V. Liberdade de abandonar a pesquisa sem prejuízo para si:

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem precisar fornecer um motivo. Se a qualquer momento você se sentir pior, ou contrair qualquer doença, informe o (Dra. Eloisa Ferreira). Se o exame não parecer ideal ou tolerável para você, ele pode ser interrompido. Se o tratamento lhe parecer ruim, você também pode interromper. É possível também que o estudo seja interrompido sem o seu consentimento. Você será comunicado sobre qualquer nova informação, quando esta se tornar disponível, durante o estudo que possa afetar a sua disposição de continuar. Se você concordar, o médico investigador informará ao seu médico pessoal sobre a sua participação no estudo. Você não deverá usar drogas psicoativas e fumar cigarro. Se você usar qualquer uma destas drogas antes do exame deverá informar ao médico antes do início do exame. O que eu ganho deste estudo?

Você poderá receber alguns benefícios por participar deste estudo. Você poderá se beneficiar por ter identificado eventualmente um problema que antes não era identificado, e que poderá ter um tratamento superior e mais específico. Você também poderá beneficiar uma população grande de pessoas que não utiliza este exame por falta de melhor padronização. No entanto, não podemos prometer. Por fim, a sua participação poderá ajudar no desenvolvimento de um novo método diagnóstico que poderá eventualmente beneficiar você e outras pessoas que enfrentam o mesmo problema.

VI. Garantia de privacidade:

Os pesquisadores do serviço de psiquiatria e os representantes das autoridades competentes de Biossegurança podem precisar examinar os seus registros a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente.

Os resultados deste estudo poderão ser enviados para publicação em um jornal científico ou submetido à autoridade de medicamento competente, mas você não será identificado por nome.

Sua participação no estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isto não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

Eu, _____, afirmo que recebi as informações de como funcionará a pesquisa e concordo em participar da mesma.

Atesto que caso tenha qualquer dúvida a respeito da pesquisa, poderei entrar em contato com o Dra. Eloisa Ferreira.

Nome do paciente:

Data de Nascimento:

Data do (s) exame(s):

Número:

Porto Alegre, de de 200...

VII. Compromisso com informação atualizada do estudo:

O estudo abrange os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade.

VIII. Disponibilidade de custos adicionais serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa:

Fui informado que, caso existirem danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar Dra. Eloisa Ferreira (pesquisadora responsável) no telefone celular 98061819, ou 33465100. Para qualquer pergunta sobre meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr. André Palmini ou Dr. Paulo Abreu.

Declaro que recebi cópias do presente Termo de Consentimento.

Assinatura do Pesquisador

Nome

Data

Este formulário foi lido para

(nome do paciente)

enquanto eu estava presente.

Assinatura do paciente

Nome do responsável pelo paciente

Assinatura do responsável pelo paciente