



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Papel dos Anti-Psicóticos Típicos vs Atípicos na Sintomatologia Negativa da Esquizofrenia

Maria da Graça Pereira Cardoso

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Carlos Leitão

Covilhã, Maio de 2011

Dedicatória

Este trabalho é dedicado ao meu Pai, que desde sempre me fez sentir a profunda necessidade de explorar e compreender a mente humana.

Prefácio

“A minha alma partiu-se como um vaso vazio.
Caiu pela escada excessivamente abaixo.
Caiu das mãos da criada descuidada.
Caiu, fez-se em mais pedaços do que havia loiça no vaso.

Asneira? Impossível? Sei lá!
Tenho mais sensações do que tinha quando me sentia eu.
Sou um espalhamento de cacos sobre um capacho por sacudir.

Fiz barulho na queda como um vaso que se partia.
Os deuses que há debruçam-se do parapeito da escada.
E fitam os cacos que a criada deles fez de mim.

Não se zanguem com ela.
São tolerantes com ela.
O que era eu um vaso vazio?

Olham os cacos absurdamente conscientes,
Mas conscientes de si mesmos, não conscientes deles.

Olham e sorriem.
Sorriem tolerantes à criada involuntária.

Alastra a grande escadaria atapetada de estrelas.
Um caco brilha, virado do exterior lustroso, entre os astros.
A minha obra? A minha alma principal? A minha vida?

Um caco.
E os deuses olham-o especialmente, pois não sabem por que ficou ali.”

Álvaro de Campos, in "Poemas"
Heterónimo de Fernando Pessoa

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer aos meus pais, aos quais devo tudo que sou e que tenho. Obrigada por todo o apoio, por todos os conselhos, por toda a preocupação, por todos os sacrifícios, pela vossa presença constante. Vocês são e sempre serão o meu porto seguro, o melhor que tenho na vida.

Agradeço ao meu Orientador de Tese de Mestrado, Dr. Carlos Leitão, por toda a disponibilidade, preocupação e dinâmica sempre demonstrada durante todo a elaboração deste trabalho. O facto de me fazer sentir sempre que podia contar consigo descansou-me e motivou-me bastante, neste que foi um trabalho tão importante para mim não só como finalista de medicina, como futura profissional e também como pessoa.

Agradeço a toda a minha família, pilar fundamental no meu crescimento como pessoa. Agradeço-vos ainda por toda a força, preocupação e orgulho que sempre demonstraram em mim. Sem dúvida que a vontade de nunca vos desiludir e sempre corresponder às vossas expectativas sempre me motivou a ser todos os dias melhor e a vencer sempre.

Agradeço à minha prima, Tatiana Pereira, por ser muito mais que uma prima, por ser a irmã que nunca tive. Ela foi, é e sempre será um pilar fundamental na minha vida, pessoa sem a qual não seria muito do que sou hoje.

Agradeço aos meus amigos por estarem sempre presentes, por me aturarem há tantos anos e por nos últimos meses terem ouvido com tanta paciência todos os meus desabafos, preocupações, pressões, que este ano tão exigente me trouxe. Vocês representam a palavra amizade no seu sentido mais completo. Obrigada também por todos os momentos vividos. É muito bom ter amigos assim, para a vida toda.

Agradeço à Ju, à Cátia, à Tatiana e à Rita por serem a minha família na Covilhã e por durante estes anos de curso terem provado diariamente que são pessoas maravilhosas, amigas fantásticas e com certeza excelentes futuras profissionais. Sem vocês a Covilhã teria sido uma tortura e não teria feito qualquer sentido.

Um agradecimento especial à minha amiga de infância Isabel Regadas por toda a disponibilidade e ajuda na obtenção de artigos bem como na correcção do Abstract.

Agradeço ainda ao Dr. Emanuel Santos e Dra. Carina Mendonça, internos de Psiquiatria do Departamento de Saúde Mental do CHCB, por toda a disponibilidade e preocupação com o meu trabalho.

Gostaria ainda de agradecer à Enfermeira do Departamento de Saúde Mental, Maria João, pela sua simpatia, disponibilidade, ajuda no preenchimento dos questionários e no contacto com estes doentes. Sensibilizou-me muito o modo como a enfermeira Maria João se dedica a estes doentes, mostrando-se sempre atenta, preocupada e disponível para ajudar estas pessoas bem como os seus familiares mais próximos. Sem dúvida que a guardo como um grande exemplo a seguir na minha futura vida profissional.

Resumo

Introdução: A Esquizofrenia é uma doença mental grave, que, normalmente atinge as pessoas na adolescência ou no início da idade adulta, deixando a maioria delas, incapaz de retomar a sua vida normal. Esta é caracterizada, fundamentalmente, pela presença de sintomas positivos e sintomas negativos. O psicoticismo é caracterizado por sintomas que normalmente não estão presentes como alucinações e delírios. Por outro lado, os sintomas negativos correspondem a ausência de comportamentos normalmente presentes, como embotamento do afecto, apatia, diminuição da capacidade de concentração, pobreza do discurso e do pensamento, incoerência e exclusão social. Os sintomas negativos contribuem significativamente para a morbilidade a longo prazo bem como para o funcionamento deficitário que estes doentes apresentam. O tratamento padrão para esta doença é a administração de anti-psicóticos de 1ª ou 2ª geração, divergindo estes no facto dos últimos apresentarem fraco potencial de induzirem SEP bem como de serem superiores no tratamento dos sintomas negativos. No entanto, a eficácia destes últimos sobre os sintomas negativos bem como a sua superioridade relativamente aos de 1ª geração é ainda muito controversa.

Objectivos: Com este trabalho pretende-se determinar e comparar a prevalência de sintomas negativos e quais os mais prevalentes em doentes com Esquizofrenia tratados com anti-psicóticos de 1ª e 2ª geração, em toma regular, há pelo menos 6 meses.

Métodos: Tratou-se de um estudo de coorte retrospectivo, com uma amostra de conveniência de 50 doentes com o diagnóstico de Esquizofrenia, seguidos nas consultas do DPSM-CHCB. Aplicou-se a dimensão negativa da escala PANSS, bem como um questionário para a obtenção de dados relativos a variáveis sócio-demográficas e clínicas.

Resultados: A amostra é composta maioritariamente por indivíduos do sexo masculino, solteiros, reformados ou desempregados, com baixo nível de escolaridade. A maioria apresenta o subtipo de Esquizofrenia Paranóide e registo de múltiplos internamentos. Todos eles encontravam-se, à data da entrevista, em tratamento com anti-psicóticos, regularmente, há mais de 6 meses. Verificou-se, em média, um score da PANSS mais alto para os indivíduos em tratamento regular apenas com anti-psicóticos convencionais ou mistos, relativamente aos indivíduos em tratamento apenas com anti-psicóticos de 2ª geração. Verificou-se ainda que os anti-psicóticos atípicos obtiveram melhor score em todos os domínios da PANSS.

Conclusão: Há diferenças em relação aos dois grupos de anti-psicóticos, tanto no geral como ao nível de todos os itens do domínio negativo da PANSS, apesar de todas as limitações. Conclui-se ainda que a tratamento dos sintomas negativos depende não só do tratamento farmacológico como também de todo o apoio tanto a nível familiar como psicossocial, entre outros.

Palavras-chave

Esquizofrenia, Sintomas Negativos, PANSS, Anti-Psicóticos

Abstract

Background: Schizophrenia is a serious mental disease, that usually affects people in adolescence and early adulthood, leaving most of them unable to resume their normal lives. This condition is mainly characterized by the presence of positive and negative symptoms. Psychoticism is depicted by symptoms that typically are not present such as hallucinations and delusions. On the other hand, negative symptoms feature the absence of behaviors that are normally present such as blunting of affect, apathy, impaired concentration, poor speech and thought, incoherence and social exclusion. Negative symptoms contribute significantly to long-term morbidity as well as for diminished functioning in those patients. The standard treatment for this disease consists in the administration of 1st and 2nd generation anti-psychotics, diverging them in the fact that the last ones present low potential for inducing EPS are more effective in the treatment of negative symptoms. However, the effectiveness of these on the negative symptoms as well as their superiority over the ones from the 1st generation is still very controversial.

Aims of the research: This work aims to determine and compare the prevalence of negative symptoms and which are more prevalent in patients with schizophrenia treated with 1st and 2nd generation antipsychotics, regularly taken for at least 6 months.

Methods: This was a retrospective cohort study with a convenience sample of 50 patients diagnosed with schizophrenia, followed by consultations in the DPCHCB. We applied the negative dimension of the scale PANSS, as well as a questionnaire to collect data about sociodemographic and clinical variables.

Results: The sample is mainly composed by single males, retired or unemployed, with low educational level. Most has the Paranoid Schizophrenia subtype and historic of multiple hospitalizations. All of them were, at the time of the interview, on regular anti-psychotic treatment for over 6 months. There was, on average, a higher PANSS score for individuals regularly treated only with conventional anti-psychotic or mixed, comparing with individuals treated only with 2nd generation antipsychotics. It was also found that the atypical anti-psychotics had better scores in all domains of PANSS.

Conclusion: There are differences observed in the different groups of antipsychotics, both in general and at the level of all items of the PANSS negative field, despite all the limitations. In addition it is concluded that the treatment of negative symptoms depends not only on the pharmacological treatment but also on the psychosocial and familiar support provided, among others.

Keywords

Schizophrenia, Negative Symptoms, PANSS, Anti-Psychotics

Índice

DEDICATÓRIA	ii
PREFÁCIO	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	vi
ABSTRACT	viii
ÍNDICE	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE GRÁFICOS	xii
LISTA DE ACRÓNIMOS	xiii
1.Introdução	1
2.Métodos	3
2.1 Desenho do estudo e objectivos	3
2.2 Selecção de participantes	3
2.3 Colheita de dados	4
2.4 Análise estatística	5
3.Resultados	7
3.1 Análise das variáveis:	7
3.1.1 Sócio-demográficas	7
3.1.2 Clínicas	8
3.2 Caracterização das diferentes variáveis consoante o grupo de anti- psicótico	12
3.2.1 Variáveis sócio-demográficas	12
3.2.2 Variáveis clínicas	13
3.3 Sintomatologia negativa para os diferentes grupos de anti- psicóticos	15
3.4 Sintomas negativos nas diferentes variáveis sócio-demográficas para os diferentes grupos de anti- psicóticos	18
3.5 Sintomas negativos nas diferentes variáveis clínicas para os diferentes grupos de anti- psicóticos	19
4.Discussão	22
5.Conclusão/Perspectivas futuras	27
6.Bibliografia	29
7.Anexos	32

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Caracterização sócio-demográfica	7
Tabela 2 - Distribuição da idade actual	7
Tabela 3 - Caracterização ao nível da ocupação profissional e nível de instrução	8
Tabela 4 - Distribuição da idade de início da doença e do tratamento.....	8
Tabela 5 - Caracterização da prevalência de cada subtipo de Esquizofrenia	9
Tabela 6 - Caracterização ao nível da terapêutica actual	9
Tabela 7 - Caracterização ao nível dos anti- psicóticos	10
Tabela 8 - Caracterização ao nível de doenças associadas	10
Tabela 9 - Caracterização ao nível dos hábitos alcoólicos, de tabagismo e consumo de drogas ilícitas.....	11
Tabela 10 - Caracterização ao nível de tendências suicidas	11
Tabela 11 - Comparação de algumas características sócio-demográficas de acordo com o tipo de anti- psicótico administrado	12
Tabela 12 - Comparação de algumas características clínicas de acordo com o tipo de anti- psicótico admnistrado.....	13
Tabela 13 - Comparação de algumas características clínicas de acordo com o tipo de anti- psicótico administrado (continuação)	14
Tabela 14 - Distribuição do número de anos de tratamento de acordo com o tipo de anti- psicótico administrado	15
Tabela 15 - Comparação das questões e dimensão negativa do questionário PANSS pelo grupo de fármacos administrados (típicos/atípicos/mistos).....	15
Tabela 16 - Comparação das questões e dimensão negativa do questionário PANSS pelo grupo de fármacos administrados (típicos+mistos/atípicos).....	16
Tabela 17 - Comparação da dimensão negativa do questionário PANSS por algumas variáveis sócio-demográficas de acordo com o tipo de anti- psicótico administrado	18
Tabela 18 - Comparação da dimensão negativa do questionário PANSS por algumas variáveis clínicas de acordo com o tipo de anti- psicótico administrado.....	19
Tabela 19 - Comparação da dimensão negativa do questionário PANSS por algumas variáveis clínicas de acordo com o tipo de anti- psicótico administrado (continuação).....	20
Tabela 20 - Coeficientes de Correlação de Spearman entre a escala negativa da PANSS e o número de anos de tratamento por grupo de anti- psicóticos.....	21

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da dimensão negativa da PANSS por grupos de fármacos administrados (típicos/atípicos/mistos) (£-Teste de Kruskal-Wallis)	17
Gráfico 2 - Distribuição da dimensão negativa da PANSS por grupos de fármacos administrados (típicos+mistos/atípicos) (£-Teste de Kruskal-Wallis)	17

Lista de Acrónimos

5HT2A	Receptores Serotoninérgicos
CE	Consulta Externa
CHCB	Centro Hospitalar da Cova da Beira
DPSM-CHCB	Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar da Cova da Beira
EPS	Extra-Piramidal Symptoms
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale
SEP	Sintomas Extra-Piramidais
UBI	Universidade da Beira Interior

1. Introdução

A Esquizofrenia é uma doença mental grave, que, normalmente atinge as pessoas na adolescência ou no início da idade adulta, deixando a maioria delas, incapaz de retomar a sua vida normal (1). Calcula-se que a sua prevalência à escala mundial se situe entre 0,5 e 1% (1) e que a sua incidência atingirá 15,2 por 100000 pessoas anualmente (2).

O conceito de Esquizofrenia (cisão da mente) foi introduzido por Eugen Bleuler em 1911, que discordou da designação anterior de *dementia praecox* dada por Emil Kraepelin. Este termo era considerado mais fiel à realidade clínica destes doentes, uma vez que aquele autor foi pioneiro na descrição e diferenciação, para esta doença, de sinais primários negativos e sinais secundários positivos (3). Crítico da abordagem teórica de Eugen Bleuler, Kurt Schneider, em 1957, introduziu o conceito de sintomas de primeira linha que focavam a importância não só das alucinações mas também das perturbações do pensamento (4). Assim, actualmente, a Esquizofrenia é encarada como uma doença que, ainda hoje, acarreta uma profunda disfunção em quase todas as funções da mente humana - percepção, pensamento inferencial, linguagem, memória e funções executivas. A doença é caracterizada, fundamentalmente, pela presença de sintomas positivos e sintomas negativos (1). O psicoticismo é caracterizado por sintomas que normalmente não estão presentes (5) como alucinações e delírios (1). Os sintomas negativos, por sua vez, são aquilo a que Kraepelin chamou de “the avolitional syndrome”, o qual se manifesta por um enfraquecimento das actividades emocionais que constituem as principais características da volição resultando em lentidão emocional, falha das actividades mentais, perda do domínio da vontade própria, do empenho e da autonomia (6). Assim, podemos defini-los actualmente como a ausência de comportamentos normalmente presentes, como embotamento do afecto, apatia, diminuição da capacidade de concentração, pobreza do discurso e do pensamento, incoerência e exclusão social (5). Os sintomas negativos podem ainda subdividir-se em primários e secundários. Os sintomas negativos primários são consequência de um estado morbo-genético deficitário (5), sendo, portanto, intrínsecos à doença, duradouros e estáveis ao longo do tempo (7). Os sintomas negativos secundários, por outro lado, apresentam-se muito semelhantes aos sintomas negativos primários, no entanto, são transitórios e resultam de sintomas psicóticos, efeitos secundários da medicação, sintomas depressivos, sub-estimulação social (7), desmoralização e ansiedade, podendo umas causas exercerem efeito sinérgico sobre outras (8). Os sintomas negativos contribuem significativamente para a morbilidade a longo prazo bem como para o funcionamento deficitário que estes doentes apresentam (6).

A Esquizofrenia foi desde sempre uma doença estigmatizante que afecta profundamente a qualidade de vida dos doentes (9). Até ao início dos anos 50, o tratamento destes doentes consistia em assegurar-lhes um ambiente seguro e acolhedor nos internamentos a longo prazo em hospitais psiquiátricos e esperar por uma ilusória remissão espontânea. O aparecimento do

primeiro anti-psicótico (Clorpromazina) no início dos anos 50, revolucionou a abordagem desta doença, uma vez que este tornou possível o controlo da sintomatologia positiva que era a mais bizarra e por isso mesmo a mais incapacitante do ponto de vista social (10). Assim, até aos anos 80, o principal objectivo da abordagem terapêutica centrou-se principalmente no controlo dos sintomas positivos. No entanto, uma vez que os primeiros anti-psicóticos (anti-psicóticos de primeira geração) se mostravam ineficazes ou apenas parcialmente eficazes no tratamento dos sintomas negativos, bem como com possível agravamento dos mesmos (sintomas negativos secundários), a partir desta década surge a preocupação com o tratamento da sintomatologia negativa (11). Eis que surge então o primeiro anti-psicótico de segunda geração (atípico) - a Clozapina - que trouxe uma nova esperança para o tratamento dos sintomas negativos, bem como para o controlo dos efeitos adversos que os anti-psicóticos típicos, como o Haloperidol, apresentavam (12). Depois deste, outros anti-psicóticos atípicos surgiram no mercado (Olanzapina, Risperidona, Quetiapina, Amisulpride, Ziprasidona, Aripiprazol, Paliperidona, entre outros) todos com o objectivo de minorar os sintomas negativos. No entanto, não há consenso sobre a eficácia directa destes sobre os sintomas negativos primários, bem como sobre a sua superioridade inquestionável relativamente aos anti-psicóticos típicos (13-19). Pensa-se que esta nova geração de anti-psicóticos é superior no controlo dos sintomas negativos secundários, uma vez que não apresentam tantos efeitos adversos como os primeiros, no entanto os estudos são contraditórios (12, 15, 20, 21).

Dada a actualidade e pertinência do tema, com este trabalho o meu objectivo principal é avaliar a prevalência de sintomas negativos nos doentes com Esquizofrenia pertencentes ao Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da Cova da Beira (DPSM-CHCB) (internamento, Consulta Externa e ambulatório), em tratamento regular com anti-psicóticos típicos ou atípicos, há pelo menos seis meses, testando a hipótese de que os doentes em tratamento com apenas anti-psicóticos atípicos possam ter um melhor controlo dos sintomas negativos sejam eles primários ou secundários. Pretende-se ainda verificar se existem diferenças nos diferentes itens (N1 a N7) da PANSS, de forma a perceber quais os sintomas mais prevalentes para cada tipo de anti-psicótico.

2. Métodos

2.1 Desenho do estudo e objectivos

- Foi aplicado um questionário que avalia as variáveis sócio-demográficas e clínicas, bem como uma escala, que pretendia avaliar o funcionamento na dimensão negativa da Esquizofrenia, denominada PANSS, a doentes com Esquizofrenia que foram devidamente informados sobre a finalidade do estudo, bem como garantida a confidencialidade dos dados por eles fornecidos.
- Este trabalho tem como principais objectivos comparar a eficácia dos anti- psicóticos típicos versus anti- psicóticos atípicos na sintomatologia negativa da Esquizofrenia. Pretende-se ainda verificar se há diferença de score para os diferentes itens (N1 a N7) do domínio negativo da PANSS nos diferentes grupos de anti- psicóticos.
- A população-alvo é constituída pelos doentes seguidos em CE, internamento e ambulatório no DPSM-CHCB, com diagnóstico de Esquizofrenia e em tratamento regular com anti- psicóticos há pelo menos seis meses.

2.2 Selecção de participantes

- **Critérios de inclusão:** Doentes com diagnóstico confirmado de Esquizofrenia, acompanhados no DPSM-CHCB, em tratamento regular com anti- psicóticos, há pelo menos seis meses.
- **Critérios de exclusão:** Doentes que não cumprem a medicação, a fazer medicação anti- psicótica há menos de seis meses, e descompensados do ponto de vista psiquiátrico ao ponto de não conseguirem responder devidamente às questões colocadas durante a entrevista.
- **Tipo de estudo:** Estudo de coorte retrospectivo e transversal.
- **Tipo de amostra:** Constituída por 50 doentes com diagnóstico de Esquizofrenia, pertencentes ao DPSM-CHCB, seleccionados da CE, internamento e ambulatório.

2.3 Colheita de dados

- A colheita de dados foi feita por uma entrevista ao doente, na qual foi aplicado um questionário, a escala PANSS validada para a população portuguesa, e pela posterior análise do respectivo processo:
 1. **Questionário:** Este questionário foi elaborado com o objectivo de avaliar algumas variáveis de interesse para o estudo, tanto sócio-demográficas como clínicas:
 - a. **Variáveis sócio-demográficas:** sexo, estado civil, com quem vive, se tem apoio de centro de dia ou lar e profissão.
 - b. **Variáveis clínicas:** número de anos de tratamento (Idade actual menos a Idade de início de tratamento), subtipo de Esquizofrenia, número de internamentos, terapêutica actual sem ser anti- psicóticos, acompanhamento em psicoterapia, doenças associadas, hábitos alcoólicos, consumo de drogas ilícitas e tabaco.
 2. **Escala PANSS:** É actualmente uma das escalas de avaliação da sintomatologia da Esquizofrenia mais utilizada (5). Neste caso, foi utilizada a versão portuguesa devidamente validada por Vessoni (1993). A PANSS foi desenvolvida para suprir a falta de instrumentos com boa capacidade psicométrica para avaliação de sintomas em pacientes com Esquizofrenia. Comparando-a com outras, os estudos mostram que seu desempenho é melhor (22). Neste caso utilizou-se apenas o domínio relativo à avaliação da sintomatologia negativa, constituída por 7 itens. De N1 a N7, estes avaliam: N1: Embotamento do afecto; N2: Passividade emocional; N3: Défice de relacionamento; N4: Diminuição da interacção social/apatia; N5: Dificuldade no pensamento abstracto; N6: Falta de espontaneidade e de fluidez na conversação; N7: Pensamento estereotipado.
 3. **Processo clínico:** Recorreu-se ao processo clínico, sempre no final da entrevista, com o intuito de confirmar a terapêutica actual, bem como a idade de início da doença e ainda, quando necessário, para obter algumas informações que o doente não soubesse ou não se lembrasse.
- Todos os dados foram recolhidos por entrevista clínica.
- Todos os dados foram recolhidos entre Outubro de 2010 e Fevereiro de 2011.
- A recolha da informação foi feita durante as consultas na CE e no internamento em gabinete próprio e nas visitas ao domicílio, no espaço disponível.

Comecei todas as entrevistas com a minha devida identificação, bem como com o devido esclarecimento do meu objectivo ao efectuar a mesma. Certifiquei-me sempre que todos os participantes do estudo entenderam o que era pretendido, clarificando qualquer dúvida que o doente tivesse, bem como que toda a confidencialidade dos dados, por eles

fornecidos, estava absolutamente garantida. Assim, durante a entrevista apliquei o já referido questionário, bem como também a já referida escala.

A todos os processos de recolha de dados foi atribuído um número com o objectivo de ser identificado na base de dados. No caso da recolha de dados realizada em visita domiciliária tivemos o acompanhamento da Enfermeira do DPSM-CHCB, que habitualmente realiza estas visitas.

- O estudo teve a aprovação do Conselho de Administração e da Comissão de Ética do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB).

2.4 Análise estatística

Para descrever os participantes do estudo foram aplicadas metodologias de análise descritiva, nomeadamente gráficos e medidas sumário apropriadas. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas (n) e relativas (%). As variáveis contínuas foram descritas utilizando a média e o desvio padrão ou a mediana, percentil 25 e percentil 75, mínimos e máximos consoante a distribuição destas seja simétrica ou assimétrica, respectivamente.

Foi usado o teste de independência do Qui-quadrado para analisar a associação entre variáveis categóricas. Quando mais de 20% das células da tabela de contingência relativa à análise de associação de duas categóricas têm frequência esperada inferior a 5, utilizou-se o teste exacto de Fisher se as duas variáveis categóricas forem dicotómicas e o teste exacto do Qui-quadrado, se pelo menos uma das variáveis tiver mais de duas categorias.

Foi usado o teste Não Paramétrico de Mann-Whitney (comparação da distribuição das questões e domínio negativo do questionário PANSS entre dois grandes grupos de fármacos: anti- psicóticos atípicos, típicos/misto dos dois) ou o teste Não Paramétrico de Kruskal-Wallis (comparação da distribuição das questões e domínio negativo do questionário PANSS entre três grandes grupos de fármacos: anti- psicóticos atípicos, típicos e misto dos dois) para testar hipóteses relativas a variáveis contínuas, uma vez que estas variáveis não têm distribuição simétrica (não têm distribuição normal).

Para verificar a correlação entre variáveis contínuas, nomeadamente entre a escala negativa da PANSS e o número de anos em tratamento foi determinado o coeficiente de correlação de Spearman, que não é sensível a assimetrias de distribuição não exigindo a normalidade das mesmas.

Foi utilizado um nível de significância de 0,05 para todos os testes de hipótese. Todos os dados foram inseridos e a análise foi efectuada utilizando o programa de análise estatística SPSS® v.18.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

3. Resultados

3.1 Análise das variáveis:

3.1.1 Sócio-demográficas

Esta entrevista foi efectuada em 37 (74%) dos casos na CE, 11 (22%) em ambulatório e apenas 2 (4%) em internamento. Dos 50 participantes no estudo, a maioria é do sexo masculino (39 (78%)), têm em média 51 anos (± 14) variando entre os 19 e os 75 anos e é solteiro(a) (35 (70%)). Apenas 13 (27%) referem ter apoio de centro de dia ou lar (Tabela 1 e 2).

Tabela 1 - Caracterização sócio-demográfica (n=50)

	N	(%)
Local da entrevista		
Consulta externa	37	(74)
Ambulatório	11	(22)
Internamento	2	(4)
Sexo		
Feminino	11	(22)
Masculino	39	(78)
Estado Civil		
Solteiro	35	(70)
União de facto	0	(0)
Casado	10	(20)
Divorciado	3	(6)
Viúvo	2	(4)
Com quem vive		
Sozinho (a)	14	(28)
Pais	17	(34)
Companheiro (a)	9	(18)
Instituição Social	1	(2)
Outros familiares	9	(18)
Tem apoio de Centro de dia/ Lar?(1)		
Não	36	(73)
Sim	13	(27)

(1) Em 1 caso, temos uma não resposta

Tabela 2 - Distribuição da idade actual (n=50)

	Média	(dp)	Min	P25	mdn	P75	Max
Idade (anos completos)	51	(14)	19	42	52	62	75

dp-desvio padrão; mdn-mediana; min-minimo; Max-máximo; P-Percentil

Verifica-se ainda que a maioria dos indivíduos é reformada (35 (70%)) e com baixo nível de escolaridade.

Tabela 3 - Caracterização ao nível da ocupação profissional e nível de instrução (n=50)

	N	(%)
Profissão		
Empregado	7	(14)
Desempregado	8	(16)
Reformado	35	(70)
Se desempregado ou reformado, tem alguma ocupação?(1)		
Não	19	(45)
Sim	23	(55)
Nível de instrução		
Não sabe ler nem escrever	0	(0)
Sabe ler e/ou escrever	1	(2)
1º-4º anos	20	(40)
5º-6º anos	12	(24)
7º-9º anos	7	(14)
10º-12º anos	9	(18)
Estudos universitários	1	(2)
Formação pós graduada	0	(0)

(1) Em 1 caso, temos uma não resposta

3.1.2 Clínicas

Verifica-se que a idade de início da doença foi em média 29 anos (± 10) coincidente com a idade média do tratamento.

Tabela 4 - Distribuição da idade de início da doença e do tratamento (n=50)

	Média	(dp)	min	P25	mdn	P75	Max
Idade de início da doença (anos completos)	29	(10)	8	22	26	38	60
Idade de início do tratamento (anos completos)	29	(10)	8	22	26	38	60

dp-desvio padrão; mdn-mediana; min-minimo; Max-máximo; P-Percentil

A maior parte dos doentes sofre do subtipo de Esquizofrenia Paranóide (38 (76%)), tendo a maioria já sofrido múltiplos internamentos (mais de 5) (20 (40%)).

Tabela 5 - Caracterização da prevalência de cada subtipo de Esquizofrenia (n=50)

	N	(%)
Subtipo de esquizofrenia		
Paranáide	38	(76)
Desorganizada	1	(2)
Catatónico	0	(0)
Indiferenciado	8	(16)
Residual	3	(6)
Número de internamentos		
0	3	(6)
1	5	(10)
2	8	(16)
3	9	(18)
4	5	(10)
≥5	20	(40)

Verifica-se que os grupos terapêuticos mais prevalentes, para além dos anti- psicóticos, são os Ansiolíticos (15 (30%)) e os Anti-colinérgicos (15 (30%)). Verifica-se ainda que apenas 3 (6%) doentes têm acompanhamento em psicoterapia actualmente.

Tabela 6 - Caracterização ao nível da terapêutica actual (n=50)

	Não		Sim	
	n	(%)	N	(%)
Ansiolíticos	35	(70)	15	(30)
Indutores do sono	41	(82)	9	(18)
Antidepressivos	41	(82)	9	(18)
Anti-psicóticos	0	(0)	50	(100)
Anticolinérgicos	35	(70)	15	(30)
Outros	49	(98)	1	(2)
Acompanhamento em Psicoterapia (1)	45	(94)	3	(6)

(1) Em 2 casos, temos uma não resposta

De todos os doentes entrevistados, 20 (40%) fazem apenas anti- psicóticos típicos e 15 (30%) fazem apenas anti- psicóticos atípicos. 15 (30%) encontram-se a fazer uma terapêutica mista (típicos/atípicos).

Tabela 7 - Caracterização ao nível dos anti- psicóticos (n=50)

	N	(%)
Anti- psicóticos típicos		
Não	15	(30)
Sim	35	(70)
Anti- psicóticos atípicos		
Não	20	(40)
Sim	30	(60)
Grupo		
Anti- psicóticos típicos	20	(40)
Anti- psicóticos atípicos	15	(30)
Misto dos dois	15	(30)
Grupo		
Anti- psicóticos típicos/Misto dos dois	35	(70)
Anti- psicóticos atípicos	15	(30)

Verifica-se que a maioria dos doentes não apresenta outras doenças para além da perturbação psiquiátrica em estudo.

Tabela 8 - Caracterização ao nível de doenças associadas (n=50)

	N	(%)
Doenças associadas:		
Obesidade		
Não	47	(94)
Sim	3	(6)
Hipertensão		
Não	40	(80)
Sim	10	(20)
Diabetes		
Não	44	(88)
Sim	6	(12)
Dislipidémia		
Não	45	(90)
Sim	5	(10)
Depressão		
Não	50	(100)
Sim	0	(0)
Outras		
Não	43	(86)
Sim	7	(14)

Relativamente aos hábitos dos doentes em estudo verifica-se que a maioria afirma não consumir bebidas alcoólicas (39 (78%)) e nunca consumiu drogas ilícitas (34 (68%)). Verifica-se, no entanto, que a maioria da população é fumadora (30 (60%)).

Tabela 9 - Caracterização ao nível dos hábitos alcoólicos, de tabagismo e consumo de drogas ilícitas (n=50)

	N	(%)
Hábitos alcoólicos		
Ausentes	39	(78)
Com moderação (1-2 copos às refeições)	3	(6)
Sem moderação (> 2 copos às refeições, e consumo fora das refeições)	8	(16)
Passado de consumo de drogas ilícitas?		
Não	34	(68)
Sim	16	(32)
Consome actualmente?		
Não	46	(92)
Sim	4	(8)
Hábitos tabágicos		
Ausentes	20	(40)
Moderado (1-10 cigarros/dia e/ou em eventos sociais)	7	(14)
Em excesso (>10 cigarro/dia)	23	(46)

Verifica-se ainda que a maioria da amostra nunca pensou em suicídio (36 (72%)).

Tabela 10 - Caracterização ao nível de tendências suicidas (n=50)

	N	(%)
Alguma vez pensou em suicídio?		
Não	36	(72)
Sim	14	(28)
Alguma vez tentou suicidar-se?		
Não	42	(84)
Sim	8	(16)

3.2 Caracterização das diferentes variáveis consoante o grupo de anti-psicótico

3.2.1 Variáveis sócio-demográficas

Tabela 11 - Comparação de algumas características sócio-demográficas de acordo com o tipo de anti-psicótico administrado (n=50)

	Total (n=50)		Grupo				p
			Anti-psicóticos típicos/Misto dos dois (n=35)		Anti-psicóticos atípicos (n=15)		
	n	(%)	N	(%)	n	(%)	
Local da entrevista							
Consulta externa	37	(74)	24	(69)	13	(87)	0,211***
Ambulatório	11	(22)	10	(29)	1	(7)	
Internamento	2	(4)	1	(3)	1	(7)	
Sexo							
Feminino	11	(22)	8	(23)	3	(20)	1,000**
Masculino	39	(78)	27	(77)	12	(80)	
Estado Civil							
Casados	10	(20)	5	(14)	5	(33)	0,143**
Não Casados	40	(80)	30	(86)	10	(67)	
Com quem vive							
Sozinhos	14	(28)	12	(34)	2	(13)	0,179**
Acompanhados	36	(72)	23	(66)	13	(87)	
Tem apoio de Centro de dia/ Lar?(1)							
Não	36	(73)	23	(68)	13	(87)	0,293**
Sim	13	(27)	11	(32)	2	(13)	
Profissão							
Empregados	7	(14)	5	(14)	2	(13)	1,000**
Sem emprego	43	(86)	30	(86)	13	(87)	

*Teste de independência do Qui-quadrado; **Teste Exacto de Fisher; ***Teste Exacto de Pearson (do Qui-quadrado)

(1) Em 1 caso, temos uma não resposta

3.2.2 Variáveis clínicas

Tabela 12 - Comparação de algumas características clínicas de acordo com o tipo de anti- psicótico administrado (n=50)

	Total (n=50)		Grupo				p
			Anti-psicóticos típicos/Misto dos dois (n=35)		Anti-psicóticos atípicos (n=15)		
	n	(%)	N	(%)	n	(%)	
Subtipo de Esquizofrenia							
Paranoíde	38	(76)	24	(69)	14	(93)	0,171***
Desorganizada	1	(2)	1	(3)	0	(0)	
Catatónico	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
Indiferenciado	8	(16)	8	(23)	0	(0)	
Residual	3	(6)	2	(6)	1	(7)	
Número de internamentos							
<=4	30	(60)	18	(51)	12	(80)	0,059*
>4	20	(40)	17	(49)	3	(20)	
Terapêutica actual							
Não	0	(0)	0	(0)	0	(0)	-
Sim	50	(100)	35	(100)	15	(100)	
Acompanhamento em psicoterapia (1)							
Não	45	(94)	34	(97)	11	(85)	0,174**
Sim	3	(6)	1	(3)	2	(15)	
Doenças associadas:							
Obesidade							
Não	47	(94)	34	(97)	13	(87)	0,211**
Sim	3	(6)	1	(3)	2	(13)	
Hipertensão							
Não	40	(80)	29	(83)	11	(73)	0,462**
Sim	10	(20)	6	(17)	4	(27)	
Diabetes							
Não	44	(88)	31	(89)	13	(87)	1,000**
Sim	6	(12)	4	(11)	2	(13)	
Dislipidémia							
Não	45	(90)	31	(89)	14	(93)	1,000**
Sim	5	(10)	4	(11)	1	(7)	
Depressão							
Não	50	(100)	35	(100)	15	(100)	-
Sim	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
Outras							
Não	43	(86)	29	(83)	14	(93)	0,659**
Sim	7	(14)	6	(17)	1	(7)	

*Teste de independência do Qui-quadrado; **Teste Exacto de Fisher; ***Teste Exacto de Pearson (do Qui-quadrado)

(1) Em 2 casos, temos uma não resposta

Tabela 13 - Comparação de algumas características clínicas de acordo com o tipo de anti-psiocótico administrado (n=50) (continuação)

	Total (n=50)		Grupo				p
			Anti-psiocóticos típicos/Misto dos dois (n=35)		Anti-psiocóticos atípicos (n=15)		
	n	(%)	N	(%)	n	(%)	
Hábitos alcoólicos							
Ausentes	39	(78)	25	(71)	14	(93)	0,223***
Com moderação (1-2 copos às refeições)	3	(6)	3	(9)	0	(0)	
Sem moderação(>2 copos às refeições, e consumo fora das refeições)	8	(16)	7	(20)	1	(7)	
Passado de consumo de drogas ilícitas?							
Não	34	(68)	24	(69)	10	(67)	1,000**
Sim	16	(32)	11	(31)	5	(33)	
Canabinóides							
Não	1	(6)	0	(0)	1	(20)	0,313**
Sim	15	(94)	11	(100)	4	(80)	
Heroína							
Não	12	(75)	8	(73)	4	(80)	1,000**
Sim	4	(25)	3	(27)	1	(20)	
Cocaína							
Não	10	(63)	8	(73)	2	(40)	0,299**
Sim	6	(38)	3	(27)	3	(60)	
Outras							
Não	14	(88)	10	(91)	4	(80)	1,000**
Sim	2	(13)	1	(9)	1	(20)	
Consome actualmente?							
Não	46	(92)	31	(89)	15	(100)	0,302**
Sim	4	(8)	4	(11)	0	(0)	
Hábitos tabágicos							
Ausentes	20	(40)	14	(40)	6	(40)	1,000***
Moderado (1-10 cigarros/dia e/ou em eventos sociais)	7	(14)	5	(14)	2	(13)	
Em excesso (>10 cigarro/dia)	23	(46)	16	(46)	7	(47)	
Alguma vez pensou em suicídio?							
Não	36	(72)	27	(77)	9	(60)	0,304**
Sim	14	(28)	8	(23)	6	(40)	
Alguma vez tentou suicidar-se?							
Não	42	(84)	30	(86)	12	(80)	0,683**
Sim	8	(16)	5	(14)	3	(20)	

*Teste de independência do Qui-quadrado; **Teste Exacto de Fisher; ***Teste Exacto de Pearson (do Qui-quadrado)

Tabela 14 - Distribuição do número de anos de tratamento de acordo com o tipo de anti-psicótico administrado (n=50)

	Grupo														p§
	Total (n=50)		Anti-psicóticos típicos/Misto dos dois (n=35; 70%)				Anti-psicóticos atípicos (n=15; 30%)								
	mdn	(min- Max)	(P25- P75)	mdn	(min- Max)	(P25- P75)	mdn	(min- Max)	(P25- P75)	mdn	(min- Max)	(P25- P75)			
Nº de anos de tratamento	22	(0- 51)	(10- 29)	23	(0- 51)	(15- 29)	14	(3- 37)	(6- 25)					0,073	

mdn-mediana, min-mínimo; Max-máximo; P-Percentil; §-Teste de Mann-Whitney

Verifica-se que não há diferenças estatisticamente significativas entre as duas populações, tratando-se por isso de uma população homogênea (Tabela 11 - 14).

3.3 Sintomatologia negativa para os diferentes grupos de anti- psicóticos

Tabela 15 - Comparação das questões e dimensão negativa do questionário PANSS pelo grupo de fármacos administrados (típicos/atípicos/mistos) (n=50)

	Grupo												p£	
	Total (n=50)		Anti-psicóticos típicos (n=20; 40%)				Anti-psicóticos atípicos (n=15; 30%)				Misto dos dois (n=15; 30%)			
	mdn	(min- Max)	(P25- P75)	mdn	(min- Max)	(P25- P75)	mdn	(min- Max)	(P25- P75)	mdn	(min- Max)	(P25- P75)		
PANNS														
N1	3	(1- 6)	(1- 4)	3	(1- 6)	(2- 4)	1	(1- 5)	(1- 2)	4	(1- 5)	(2- 5)		0,004
N2	3	(1- 6)	(2- 4)	3	(1- 6)	(2- 4)	2	(1- 6)	(1- 2)	4	(1- 6)	(3- 5)		<0,001
N3	2	(1- 6)	(2- 3)	3	(1- 4)	(2- 3)	2	(1- 6)	(1- 2)	3	(1- 6)	(3- 4)		0,002
N4	3	(1- 6)	(2- 4)	3	(1- 6)	(3- 5)	1	(1- 5)	(1- 3)	3	(1- 6)	(3- 5)		0,001
N5	2	(1- 6)	(1- 5)	2	(1- 6)	(2- 5)	1	(1- 3)	(1- 2)	5	(1- 6)	(1- 6)		0,015
N6	2	(1- 7)	(1- 3)	3	(1- 6)	(2- 3)	1	(1- 7)	(1- 2)	2	(1- 6)	(1- 4)		0,017
N7	2	(1- 6)	(1- 3)	3	(1- 6)	(1- 3)	1	(1- 3)	(1- 2)	2	(1- 4)	(1- 3)		0,025
Dimensão negativa da PANSS	17	(7- 39)	(11- 24)	21	(7- 35)	(16- 27)	10	(7- 17)	(8- 13)	24	(9- 39)	(16- 27)		<0,001

mdn-mediana, min-mínimo; Max-máximo; P-Percentil; £-Teste de Kruskal-Wallis

No que concerne aos 3 grandes grupos de anti- psicóticos administrados existem diferenças estatisticamente significativas em todas as questões que comportam a parte negativa da PANSS bem como na dimensão global, sendo que nesta última verificou-se que no grupo com anti- psicóticos típicos obtiveram em mediana um valor global igual a 21, variando entre 7 e 35, sendo um pouco mais elevado no grupo que tem os dois tipos de anti- psicóticos, 24 (9-39), e bem mais baixo no grupo de participantes a quem são apenas administrados anti- psicóticos atípicos, com valor global mediano de 10, variando entre 7 e 17 (p <0,001) (tabela 15). Em cada uma das

questões em particular verifica-se sempre valores mais baixos nos participantes com anti-
psicóticos atípicos do que nos dois outros grupos.

Uma vez que o grupo que consome anti-
psicóticos típicos e aquele que consome um misto dos dois tipos de anti-
psicóticos em análise são mais semelhantes entre si, decidiu-se agrupá-los apenas num grupo e comparar o comportamento em termos da componente negativa da PANSS com o grupo a quem é administrado apenas anti-
psicóticos atípicos (ver tabela 16).

Tabela 16 - Comparação das questões e dimensão negativa do questionário PANSS pelo grupo de fármacos administrados (típicos+mistos/atípicos) (n=50)

	Total (n=50)	Grupo														p§
		Anti- psicóticos típicos/Misto dos dois (n=35; 70%)										Anti- psicóticos atípicos (n=15; 30%)				
		mdn	(min-	Max)	(P25-	P75)	mdn	(min-	Max)	(P25-	P75)	mdn	(min-	Max)	(P25-	
PANSS																
N1	3	(1-	6)	(1-	4)	3	(1-	6)	(2-	4)	1	(1-	5)	(1-	2)	0,001
N2	3	(1-	6)	(2-	4)	3	(1-	6)	(3-	4)	2	(1-	6)	(1-	2)	0,001
N3	2	(1-	6)	(2-	3)	3	(1-	6)	(2-	4)	2	(1-	6)	(1-	2)	0,002
N4	3	(1-	6)	(2-	4)	3	(1-	6)	(3-	5)	1	(1-	5)	(1-	3)	<0,001
N5	2	(1-	6)	(1-	5)	3	(1-	6)	(1-	5)	1	(1-	3)	(1-	2)	0,005
N6	2	(1-	7)	(1-	3)	3	(1-	6)	(2-	4)	1	(1-	7)	(1-	2)	0,004
N7	2	(1-	6)	(1-	3)	3	(1-	6)	(1-	3)	1	(1-	3)	(1-	2)	0,007
Dimensão negativa da PANSS	17	(7-	39)	(11-	24)	21	(7-	39)	(16-	27)	10	(7-	17)	(8-	13)	<0,001

mdn-mediana, min-mínimo; Max-máximo; P-Percentil; §-Teste de Mann-Whitney

Podemos verificar que os dois grupos são distintos entre si em todas as componentes da parte negativa e na dimensão global da PANSS, uma vez que existem diferenças estatisticamente significativas, sendo que o grupo que consome apenas anti-
psicóticos atípicos apresenta valores mais baixos. De referir que o valor mediana global da dimensão negativa da PANSS foi, neste grupo, de 10, variando entre 7 e 17, e no grupo que consome anti-
psicóticos típicos e/ou mistos apresenta um valor mediano de 21, variando entre 7 e 39 (p <0,001) (tabela 16).

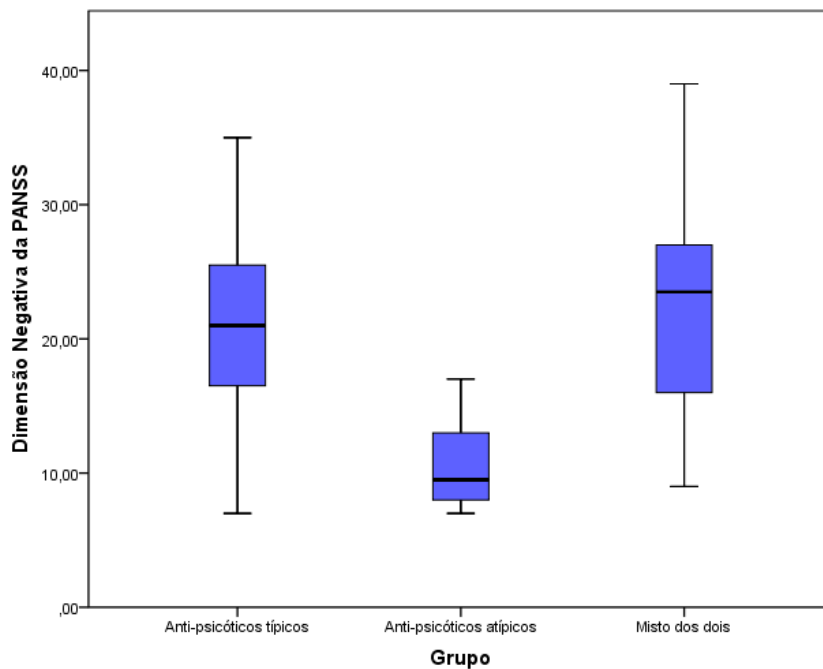


Gráfico 1 - Distribuição da dimensão negativa da PANSS por grupos de fármacos administrados (típicos/atípicos/mistos) (χ^2 -Teste de Kruskal-Wallis).

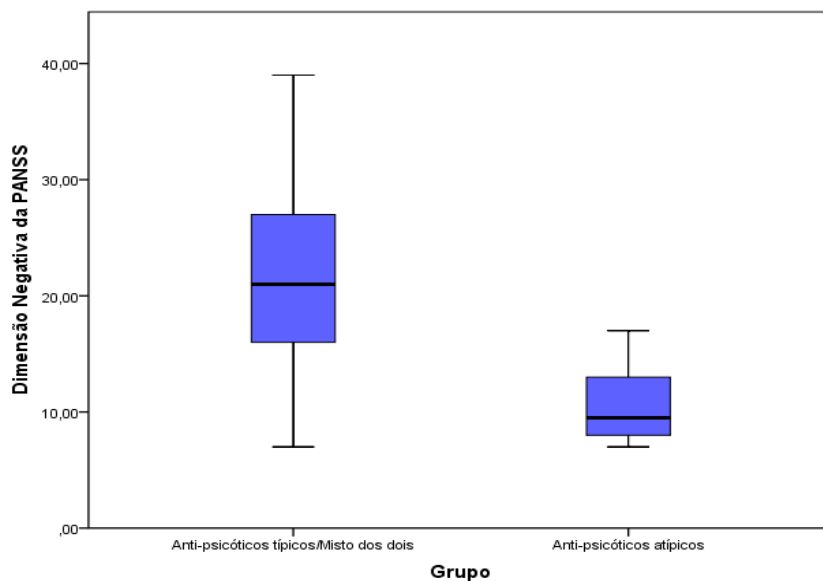


Gráfico 2 - Distribuição da dimensão negativa da PANSS por grupos de fármacos administrados (típicos+mistos/atípicos) (χ^2 -Teste de Mann-Whitney).

3.4 Sintomas negativos nas diferentes variáveis sócio-demográficas para os diferentes grupos de anti- psicóticos

Tabela 17 - Comparação da dimensão negativa do questionário PANSS por algumas variáveis sócio-demográficas de acordo com o tipo de anti- psicótico administrado (n=50)

	Grupo											
	Anti- psicóticos típicos/Misto dos dois (n=35)					Anti- psicóticos atípicos (n=15)						
	Dimensão negativa da PANSS					Dimensão negativa da PANSS						
	mdn	(P25-	P75)	(min-	Max)	P	Mdn	(P25-	P75)	(min-	Max)	P
Sexo												
Feminino	27	(12-	30)	(9-	31)	0,721§	9	(9-	10)	(9-	10)	0,695§
Masculino	21	(17-	24)	(7-	39)		11	(8-	15)	(7-	17)	
Estado civil												
Casados	9	(9-	17)	(7-	32)	0,053§	9	(9-	15)	(7-	16)	0,893§
Não Casados	22	(18-	27)	(11-	39)		10	(8-	12)	(7-	17)	
Com quem vive												
Sozinhos	24	(20-	28)	(15-	39)	0,107§	10	(8-	12)	(8-	12)	0,783§
Acompanhados	18	(16-	27)	(7-	35)		10	(9-	14)	(7-	17)	
Tem apoio de Centro de dia/ Lar?												
Não	19	(16-	24)	(9-	35)	0,095§	10	(9-	13)	(7-	17)	0,318§
Sim	25	(21-	31)	(7-	39)		8	(8-	8)	(8-	8)	
Profissão												
Empregados	16	(16-	19)	(7-	25)	0,125§	8	(7-	8)	(7-	8)	0,066§
Sem emprego	22	(17-	28)	(9-	39)		11	(9-	14)	(7-	17)	

mdn- mediana, min- mínimo; Max- máximo; P- Percentil; § - Teste de Mann-Whitney

Ao nível das variáveis sócio-demográficas não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as duas populações, sendo assim a população homogénea no que toca a estas mesmas variáveis.

3.5 Sintomas negativos nas diferentes variáveis clínicas para os diferentes grupos de anti- psicóticos

Tabela 18 - Comparação da dimensão negativa do questionário PANSS por algumas variáveis clínicas de acordo com o tipo de anti- psicótico administrado (n=50)

	Grupo											
	Anti- psicóticos típicos/Misto dos dois (n=35)						Anti- psicóticos atípicos (n=15)					
	Dimensão negativa da PANSS						Dimensão negativa da PANSS					
	mdn	(P25-	P75)	(min-	Max)	p	Mdn	(P25-	P75)	(min-	Max)	P
Subtipo de Esquizofrenia												
Paranóide	19	(16-	27)	(7-	32)	0,158£	10	(8-	13)	(7-	17)	-
Desorganizada	39	(39-	39)	(39-	39)							
Indiferenciado	21	(15-	27)	(11-	35)							
Residual	30	(24-	35)	(24-	35)							
Número de internamentos												
<=4	21	(16-	25)	(7-	31)	0,304\$	9	(8-	11)	(7-	15)	0,015\$
>4	22	(17-	32)	(11-	39)		16	(13-	17)	(13-	17)	
Terapêutica actual												
Sim	21	(16-	27)	(7-	39)	-	10	(8-	13)	(7-	17)	-
Acompanhamento em psicoterapia												
Não	21	(17-	27)	(7-	39)	0,344\$	11	(9-	15)	(7-	17)	0,159\$
Sim	16	(16-	16)	(16-	16)		8	(7-	9)	(7-	9)	
Doenças associadas:												
Obesidade												
Não	21	(16-	27)	(7-	39)	0,400\$	9	(8-	12)	(7-	17)	0,198\$
Sim	27	(27-	27)	(27-	27)		14	(12-	15)	(12-	15)	
Hipertensão												
Não	19	(16-	27)	(9-	39)	0,315\$	9	(8-	11)	(7-	17)	0,226\$
Sim	24	(23-	31)	(7-	35)		14	(10-	16)	(8-	16)	
Diabetes												
Não	19	(16-	25)	(7-	35)	0,010\$	9	(8-	12)	(7-	17)	0,198\$
Sim	33	(28-	37)	(24-	39)		14	(12-	15)	(12-	15)	
Dislipidemia												
Não	21	(17-	27)	(9-	35)	0,890\$	9	(8-	12)	(7-	17)	0,261\$
Sim	24	(12-	35)	(7-	39)		15	(15-	15)	(15-	15)	
Depressão												
Não	21	(16-	27)	(7-	39)	-	10	(8-	13)	(7-	17)	-
Outras												
Não	21	(16-	28)	(7-	39)	0,920\$	10	(9-	13)	(7-	17)	0,318\$
Sim	21	(19-	23)	(17-	24)		8	(8-	8)	(8-	8)	

mdn- mediana, min- mínimo; Max- máximo; P- Percentil; \$ - Teste de Mann-Whitney; £- Teste de Kruskal- Wallis

Tabela 19 - Comparação da dimensão negativa do questionário PANSS por algumas variáveis clínicas de acordo com o tipo de anti- psicóticos administrados (n=50) (continuação)

	Grupo											
	Anti- psicóticos típicos/Misto dos dois (n=35)						Anti- psicóticos atípicos (n=15)					
	Dimensão negativa da PANSS						Dimensão negativa da PANSS					
	mdn	(P25-	P75)	(min-	Max)	p	mdn	(P25-	P75)	(min-	Max)	p
Hábitos alcoólicos												
Ausentes	20	(16-	27)	(9-	39)	0,143£	10	(9-	13)	(7-	17)	0,134\$
Com moderação (1-2 copos às refeições)	13	(7-	18)	(7-	18)							
Sem moderação (>2 copos às refeições, e consumo fora das refeições)	23	(21-	32)	(19-	35)		7	(7-	7)	(7-	7)	
Passado de consumo de drogas ilícitas?												
Não	21	(15-	28)	(7-	39)	0,953\$	10	(9-	13)	(7-	17)	0,639\$
Sim	20	(18-	24)	(16-	35)		9	(8-	12)	(7-	16)	
Cannabinóides												
Sim	20	(18-	24)	(16-	35)	-	7	(7-	7)	(7-	7)	0,157\$
Heroína												
Não	21	(18-	24)	(16-	24)	0,908\$						
Sim	19	(16-	35)	(16-	35)		10	(8-	14)	(7-	16)	1,000\$
Cocaína												
Não	19	(16-	23)	(16-	24)	0,135\$						
Sim	24	(19-	35)	(19-	35)		8	(7-	8)	(7-	8)	0,083\$
Outras												
Não	21	(19-	24)	(16-	35)	0,160\$						
Sim	16	(16-	16)	(16-	16)		11	(9-	14)	(8-	16)	0,157\$
Consome actualmente?												
Não	21	(16-	27)	(7-	39)	0,507\$	10	(8-	13)	(7-	17)	-
Sim	23	(20-	26)	(19-	28)		-	-	-	-	-	
Hábitos tabágicos												
Ausentes	24	(17-	28)	(9-	35)	0,883	11	(9-	13)	(9-	15)	0,394£
Moderado (1-10 cigarros/dia e/ou em eventos sociais)	16	(16-	31)	(15-	39)		13	(8-	17)	(8-	17)	
Em excesso (>10 cigarro/dia)	21	(18-	24)	(7-	35)		9	(7-	11)	(7-	16)	

mdn-mediana, min-mínimo; Max-máximo; P-Percentil; \$ - Teste de Mann-Whitney; £-Teste de Kruskall-Wallis

No que respeita às variáveis clínicas temos que também não existem diferenças estatisticamente significativas entre as duas populações, pelo que se pode considerar a população homogénea no que respeita a estas variáveis (Tabela 18 e 19).

Tabela 20. Coeficientes de Correlação de Spearman entre a escala negativa da PANSS e do número de anos de tratamento por grupo de anti- psicóticos (n=50)

		Anti- psicóticos típicos/Misto dos dois	Anti- psicóticos atípicos
		Dimensão negativa da PANSS	Dimensão negativa da PANSS
Número de anos de tratamento	CCS	0,436*	0,706**
	p	0,016	0,005

CCS- Coeficiente de Correlação de Spearman

*. Correlação é significativamente diferente de zero para um nível de significância de 0,05

*. Correlação é significativamente diferente de zero para um nível de significância de 0,01

Existe uma relação moderada e positiva entre a escala negativa da PANSS e o número de anos de tratamento dos participantes do estudo com anti- psicóticos típicos e com típicos e atípicos ($r=0,436$) (tabela 20). Existe uma relação forte e positiva entre a escala negativa da PANSS e o número de anos de tratamento dos participantes do estudo com anti- psicóticos atípicos ($r=0,706$) (tabela 20).

4. Discussão

Os doentes com Esquizofrenia e sintomas negativos predominantes representam uma subpopulação clínica importante, bastante difícil de tratar e muito susceptível a um funcionamento substancialmente desadequado (23). Os primeiros anti- psicóticos (de primeira geração/ típicos) desde sempre se mostraram eficazes no tratamento dos sintomas positivos, no entanto, a eficácia ao nível dos sintomas negativos é até hoje decepcionante. Assim, ao longo das décadas, têm surgido novos anti- psicóticos (de segunda geração/ atípicos), que têm como objectivo primordial, para além do controlo das alucinações e delírios, o controlo eficaz da sintomatologia negativa da Esquizofrenia (17). No entanto, os resultados, também para estes, mantêm-se decepcionantes, apesar de os estudos serem bastante controversos (21). Neste sentido, este estudo, revela-se de interesse para a comunidade médica, já que pretende verificar possíveis diferenças no funcionamento dos doentes a fazerem cada tipo dos anti- psicóticos actualmente disponíveis para o tratamento desta doença, obtendo assim mais informação nesta área, informação esta que poderá ser articulada com a já existente, bem como poderá servir de apoio a futuros estudos nesta mesma área.

No que concerne à primeira hipótese que foi colocada: **os doentes em tratamento com apenas anti- psicóticos atípicos têm um melhor controlo dos sintomas negativos em relação aos doentes que fazem anti- psicóticos típicos/mistos:**

Verificou-se que há diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes grupos, tanto na análise dos 3 grupos separadamente (apenas atípicos, apenas típicos e mistos) como do grupo maior que reunia os grupos dos anti- psicóticos típicos e mistos. Estes resultados corroboram os diversos estudos que encontram evidências de eficácia superior do grupo dos atípicos relativamente aos anti- psicóticos convencionais, tanto para estudos que utilizaram anti- psicóticos específicos, como por exemplo: Paliperidona (23), Clozapina (11, 12, 18), Aripiprazol (24), Olanzapina (5, 19, 25, 26), Amisulpride (5, 26, 27), Ziprazidona (16) e Risperidona (10, 26); como para estudos comparando os dois grupos em geral (típicos vs atípicos) (8, 20, 26).

Estes resultados poderão ser explicados pela farmacocinética de cada tipo de anti- psicótico. Assim, os anti- psicóticos convencionais actuam principalmente ao nível da via mesolímbica (área que regula a conduta, incluindo as sensações prazerosas e a recompensa, podendo ser a responsável pelos sintomas positivos da Esquizofrenia), que se pensa estar hiperactiva na Esquizofrenia, devido ao excesso de dopamina libertada, bloqueando irreversivelmente esta libertação em excesso. Por outro lado, estes anti- psicóticos não terão qualquer efeito ao nível da via mesocortical (via responsável pela cognição e funções executivas, bem como pelas emoções e pelo afecto), já que esta se encontra hipoactiva nesta doença, devido ao défice de dopamina, dando lugar ao aparecimento dos sintomas negativos (28, 29). Segundo esta teoria, os anti- psicóticos convencionais não só não melhoram como até podem piorar a sintomatologia negativa

(sintomas negativos secundários (Exemplo: SEP)) (15, 30, 31). Os anti- psicóticos atípicos, por sua vez, apresentam maior afinidade para os receptores serotoninérgicos (5HT_{2A}) do que para os receptores dopaminérgicos (D₂). O antagonismo ou até o agonismo parcial de 5HT_{2A} na via mesocortical, leva ao aumento de libertação de dopamina no córtex pré-frontal, o que poderá contribuir para a melhoria dos sintomas negativos (29).

Por outro lado, muitos outros estudos refutam esta hipótese, na medida em que não verificam qualquer diferença na eficácia dos anti- psicóticos atípicos relativamente aos anti- psicóticos típicos. Isto pode ser justificado tendo em conta dois princípios: o facto de ambos os grupos se apresentarem ineficazes no tratamento da sintomatologia negativa (10, 12, 21, 32), ou então pelo menos parcialmente eficazes (1, 5, 7, 12, 19, 21). Estes resultados são explicados pelo facto de que a única diferença entre os anti- psicóticos típicos e atípicos é que estes não apresentam tantos efeitos secundários como os primeiros, evitando apenas os sintomas negativos secundários à medicação, como por exemplo os SEP. Mesmo assim, *Tandon et al.* refere que mesmo os anti- psicóticos de segunda geração ainda não são totalmente livres dos SEP. Estes estudos concluem que a eficácia de ambos os grupos é semelhante no que respeita ao tratamento eficaz dos sintomas negativos primários (10).

No que respeita à segunda hipótese colocada: **há diferenças nos diferentes itens da escala PANSS para os diferentes grupos de anti- psicóticos:**

Verifica-se que a hipótese colocada foi confirmada, uma vez que se encontram diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes grupos de anti- psicóticos. Assim, verifica-se que os doentes a fazerem apenas anti- psicóticos típicos obtiveram uma melhor pontuação para o item N5 (N5=2), que avalia a capacidade de pensamento abstracto. Os doentes em tratamento apenas com anti- psicóticos atípicos apresentam o pior funcionamento para os seguintes itens: N2 (N2=2), que avalia a passividade emocional e N3 (N3=2) que avalia o défice de relacionamento. No entanto, verifica-se que os doentes em tratamento com apenas anti- psicóticos atípicos apresentam, em média, um melhor funcionamento em todos os itens da dimensão negativa da PANSS relativamente aos doentes a fazerem apenas anti- psicóticos típicos, o que demonstra a sua superioridade a todos os níveis da sintomatologia negativa da Esquizofrenia. *Dragan et al.* apoiam os resultados obtidos no presente estudo, já que para diferentes anti- psicóticos (Clozapina, Haloperidol, e Clorpromazina) obtiveram-se igualmente scores mais baixos em todos os itens do domínio negativo da Clozapina relativamente ao Haloperidol e à Clorpromazina (11).

Analisando o grupo dos doentes em tratamento com associações de ambos os grupos (mistos), verifica-se que estes apresentam um pior funcionamento global relativamente àqueles que fazem apenas um tipo de anti- psicótico. No entanto, conseguem o melhor funcionamento nos itens N6 (N6=2) que avalia a falta de espontaneidade e de fluidez na conversação e N7 (N7=2) que avalia o pensamento estereotipado, verificando-se para estes um melhor funcionamento, em geral, do que para aqueles em tratamento apenas com anti- psicóticos típicos. Relativamente aos anti-

psicóticos atípicos, apresentam uma eficácia significativamente inferior. Isto sugere que o ideal será os doentes fazerem tratamento com apenas um tipo de anti-psicótico, apresentando-se as associações prejudiciais ao funcionamento do doente. Talvez por isso todas as recomendações actuais relativas ao tratamento standard da Esquizofrenia sejam no sentido de se fazer apenas um tipo de anti-psicótico (33). *Josiassen et al.* referem-se a uma associação específica (Clozapina e Risperidona) como sendo benéfica no controlo dos sintomas negativos, o que de certa forma refuta as evidências encontradas neste estudo (34). No entanto, o meu trabalho não pôde avaliar esta evidência em concreto, já que não tinha como objectivo o estudo do comportamento de cada anti-psicótico específico.

Durante a análise dos resultados obtidos procurou-se ainda verificar **se, para cada variável, seja demográfica ou clínica, haveria diferenças para os dois grupos de anti-psicóticos em estudo.** Assim, compararam-se para todas as variáveis inicialmente definidas, o score obtido no domínio negativo da PANSS para cada grupo de anti-psicótico, de forma a tentar-se perceber qual o tipo de anti-psicótico que melhor se adequa ao perfil de cada doente.

Na análise dos resultados obtiveram-se apenas dados estatisticamente significativos para o número de anos de tratamento, concluindo-se que existe uma relação, para ambos os grupos, entre o número de anos de tratamento e o aumento do score total da dimensão negativa da PANSS. No entanto, verificou-se uma relação mais evidente para os doentes a fazer anti-psicóticos atípicos. De qualquer forma não foi possível estabelecer para qual dos grupos havia ou se havia um maior agravamento da sintomatologia negativa. Estes resultados estão em concordância com a literatura existente, já que *Murphy et al.* referem que a sintomatologia negativa é mais potencialmente tratável quando a doença está instalada há menos de 5 a 10 anos (21). Outro estudo refere ainda que os melhores resultados a nível de tratamento de sintomas negativos são obtidos aquando do primeiro episódio (10). Não foram encontrados estudos referentes à evolução ao longo do tempo para cada tipo de anti-psicótico.

Relativamente às restantes variáveis: sexo, estado civil, com quem vive, tem apoio de centro de dia ou de lar, profissão (sócio-demográficas) e número de anos de tratamento, subtipo de Esquizofrenia, número de internamentos, terapêutica actual sem ser anti-psicóticos, acompanhamento em psicoterapia, doenças associadas, hábitos alcoólicos e consumo de drogas ilícitas e tabaco (clínicas) não se encontraram diferenças estatisticamente significativas. No entanto, para todas as variáveis obtiveram-se scores, na dimensão negativa da PANSS, mais baixos para os doentes que se encontravam a fazer anti-psicóticos atípicos, o que sugere que este grupo é sempre o mais adequado ao tratamento mais eficaz da sintomatologia negativa para todo o tipo de doentes em estudo neste caso, apesar de, como já foi referido anteriormente, estes dados não serem estatisticamente significativos.

No que respeita aos resultados obtidos e às conclusões presumidas, é mandatório sublinhar algumas **limitações** que este estudo apresentou e que poderão ser responsáveis pelo enviesamento dos resultados:

Uma vez que este é um estudo de prevalência, a principal limitação é o tamanho da amostra, sendo os 50 casos estudados insuficientes.

Trata-se também de um estudo transversal e não longitudinal, na medida em que não fez o acompanhamento do doente ao longo do tempo, desconhecendo-se a sua evolução, não podendo assim avaliar se houve ou não melhoria, ou até agravamento da sintomatologia negativa desde que iniciou terapêutica, pelo que é difícil garantir que estes resultados são, de facto, devidos à terapêutica.

Por outro lado, a escala utilizada para a avaliação dos sintomas negativos, PANSS, é uma escala bastante subjectiva, na medida em que os scores obtidos são dependentes do avaliador, tal como refere *Kay et al.* na sua análise sobre esta escala (22). *Murphy et al.* apontam ainda outra limitação para esta escala, referindo que esta não leva em linha de conta a estabilidade temporal dos sintomas (21).

Outra limitação deste estudo é o facto de não ter sido feita a selecção apenas de doentes com sintomatologia negativa primária, tendo sido incluídos todos os doentes com Esquizofrenia a fazer terapêutica regular com anti- psicóticos. Para que isto fosse possível teria sido necessário seleccionar doentes que cumprissem os seguintes critérios definidos por *David J. King* (20):

1. Exclusão de sintomas positivos
2. Sintomas negativos principais (embotamento do afecto e pobreza do discurso) por pelo menos seis meses
3. Poucos sintomas negativos secundários
4. Controlo com placebo
5. Sintomas negativos em geral por pelo menos oito semanas
6. Para além da escala de avaliação da sintomatologia negativa utilizada, deveria ainda ter sido utilizada a escala de Impressão Clínica Global (ICG)

No entanto, *Buckley et al.* sugerem uma forma mais simples de seleccionar os participantes com sintomatologia negativa primária, que poderia ter sido utilizada neste estudo (12):

1. O doente não pode apresentar hospitalizações recentes
2. Não deve haver exacerbações quer de sintomas positivos quer de sintomas negativos
3. Ausência de sintomas depressivos e de SEP

Assim, os resultados obtidos poderão ter sido enviesados pelo facto de neste estudo estarem incluídos doentes com sintomatologia negativa secundária devida aos sintomas positivos, SEP,

sintomas depressivos e sub-estimulação social (como por exemplo hospitalização) (5), não sendo assim possível garantir que os resultados obtidos se devam exclusivamente à eficácia superior dos anti- psicóticos atípicos sobre os típicos/mistos.

Outra limitação importante a apontar será o facto de não terem sido seleccionados anti- psicóticos específicos dentro de cada grupo de estudo. Desta forma não foi possível perceber se havia diferenças entre cada anti- psicótico, o que poderá ter enviesado os resultados, já que se mantém a possibilidade de haver certos anti- psicóticos atípicos que apresentem a mesma eficácia que alguns anti- psicóticos típicos, bem como de alguns anti- psicóticos típicos poderem ser superiores no tratamento da sintomatologia negativa relativamente a alguns atípicos. Vários autores referem haver diferenças na eficácia na sintomatologia negativa para cada tipo de anti- psicótico atípico (10, 14, 15, 18, 27), no entanto, *Möller et al.* referem que todos os anti- psicóticos atípicos apresentam a mesma eficácia desde que em monoterapia (30), pelo que são necessários estudos mais esclarecedores de forma a estabelecer a importância do estudo individual da eficácia de cada anti- psicótico sobre a sintomatologia negativa.

O artigo de *Möller* acima referido leva-nos a pensar noutra limitação, já que este estudo não seleccionou apenas pacientes em monoterapia, bem como não contemplou as associações que cada paciente fazia. Assim, não é possível saber se houve influência das associações entre diferentes anti- psicóticos (seja entre típicos e atípicos ou entre fármacos do mesmo grupo) no score final da sintomatologia negativa da PANSS. A literatura recomenda monoterapia seja com típicos ou com atípicos (33), não tendo sido encontrados estudos que façam referência às consequências das diversas associações entre anti- psicóticos.

Por fim, não foram tidas em conta as doses que cada paciente estava a fazer, não sendo assim possível estabelecer se esta terá influência no score final da PANSS, já que há diversos estudos que referem que uma maior ou menor dose de anti- psicóticos típicos poderá influenciar a gravidade dos sintomas negativos secundários enviesando desta forma os resultados obtidos para os sintomas negativos. *Murphy et al.* afirma que a eficácia superior dos atípicos sobre os típicos desaparece quando se diminui a dose de Haloperidol (1, 21, 25, 31), o que significa que os atípicos podem não ser de facto superiores aos típicos mas que a sua superioridade dependa apenas da dose utilizada.

5. Conclusão/Perspectivas futuras

Relativamente ao estudo em questão conclui-se que, apesar de todas as limitações apontadas, os anti- psicóticos atípicos revelaram-se superiores em termos de eficácia na sintomatologia negativa, relativamente aos anti- psicóticos típicos, bem como ao grupo dos indivíduos a fazer associações entre anti- psicóticos típicos e atípicos. Verificou-se ainda que esse grupo foi mais eficaz ao nível de todos os domínios da PANSS negativa, obtendo scores mais baixos em todos os itens de N1 a N7. Conclui-se ainda que o funcionamento dos doentes tende a piorar com o número de anos de tratamento, para ambos os grupos. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para todas as outras variáveis, o que poderá significar que estas não influenciam a eficácia do tratamento seja com anti- psicóticos típicos seja com anti- psicóticos atípicos.

No que respeita a **futuros estudos**:

1. Dever-se-á fazer uma selecção criteriosa de forma a incluir apenas os doentes com sintomas negativos primários, aumentando assim a fiabilidade dos resultados;
2. Parece pertinente analisar, com mais rigor, se há de facto ou não, influência das variáveis propostas neste estudo, na eficácia dos diferentes grupos de anti- psicóticos;
3. Seleccionar alguns anti- psicóticos dentro de cada grupo de estudo (provavelmente os mais utilizados na prática clínica) e compará-los de forma a ser possível estabelecer mais precisamente qual o anti- psicótico mais eficaz no tratamento da sintomatologia negativa;
4. Ter o cuidado de seleccionar doentes que estejam a fazer doses terapêuticas equivalentes de forma a ser possível a comparação mais precisa entre eles;
5. Parece ainda relevante estudar a evolução ao longo do número de anos de tratamento, para cada tipo de anti- psicótico, de forma a se perceber se há diferenças na evolução na escala negativa da PANSS dos doentes consoante o tipo de anti- psicótico que tomam.
6. Revela-se ainda de extrema importância novos estudos com doentes a fazerem associações terapêuticas, quer com vários atípicos ou típicos como entre os diferentes grupos, dada a sua elevada prevalência, já que não se encontraram dados na literatura que refiram as possíveis consequências dessas associações, podendo estas ser uma potencial fonte de agravamento da sintomatologia negativa, tal como se verificou nos resultados obtidos.

Posto isto, podemos afirmar que este estudo parece acrescentar novos dados aos já existentes na vasta bibliografia sobre o tema, no sentido de os anti- psicóticos atípicos serem de facto mais eficazes que os típicos, no tratamento da sintomatologia negativa.

Como nota final, é ainda de extrema importância não esquecer que estes são doentes que, devido ao facto de perderem a capacidade de iniciativa, entre outras, necessitam de muito apoio a nível familiar, psicológico, social, financeiro e de terapias ocupacionais, o que também justifica o investimento em cada vez mais estudos nesta área, de forma a ser possível fornecer-lhes a qualidade de vida que estes tanto necessitam e que ainda hoje, apesar de todos os avanços na área, não obtêm em pleno.

Finalmente, é importante salientar que actualmente os melhores resultados têm sido obtidos com os doentes que fazem a aliança terapêutica entre todo o tipo de apoios que lhes possam ser fornecidos e os fármacos (10).

6. Bibliografia

1. Andreasen NC, Black DW. Introdução à Psiquiatria. 4ª ed.: Artmed; 2009.
2. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*. 2005;2(5).
3. Ruiloba JV. Introducción a la psicopatología y la psiquiatria. 2006 2006.
4. Ceccherini-Nelli A, Crow TJ. Disintegration of the components of language as the path to a revision of Bleuler's and Schneider's concepts of schizophrenia: Linguistic disturbances compared with first-rank symptoms in acute psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 2003;182(3):233.
5. Möller HJ. *Psychiatric Assessment: Negative Symptoms*. 2001.
6. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*. 2007;33(4):1013.
7. Bridler R, Umbricht D. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Swiss Medical Weekly*. 2003;133(5/6):63-76.
8. Kopelowicz A, Zarate R, Tripodis K, Gonzalez V, Mintz J. Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondéficit negative symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(6):987.
9. Thornicroft G, Brohan E, Rose D, Sartorius N, Leese M. Padrão global de discriminação experimentada e antecipada contra pessoas com esquizofrenia: estudo transversal. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*. 2009;12(1):141-60.
10. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, 'just the facts'5. Treatment and prevention. Past, present, and future *Schizophr Res*.122:1-23.
11. Ravanic DB, Dejanovic SMD, Janjic V, Jovic SD, Milovanovic DR, Jakovljevic V, et al. Effectiveness of clozapine, haloperidol and chlorpromazine in schizophrenia during a five-year period. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2009;67(2A):195-202.
12. Buckley PF, Stahl SM. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or Cul de sac? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007;115(2):93-100.

13. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “Just the Facts”: what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res.* 2008;100(1):4-19.
14. Ciudad A, Olivares JM, Bousoño M, Gómez JC, Álvarez E. Improvement in social functioning in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms treated with olanzapine or risperidone in a 1 year randomized, open-label trial. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2006;30(8):1515-22.
15. Riedel M, Müller N, Strassnig M, Spellmann I, Engel RR, Musil R, et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience.* 2005;255(6):432-7.
16. Harvey PD, Pappadopulos E, Lombardo I, Kremer CM. Reduction of functional disability with atypical antipsychotic treatment: A randomized long term comparison of ziprasidone and haloperidol. *Schizophrenia research.* 2009;115(1):24-9.
17. Kelley ME, Haas GL, van Kammen DP. Longitudinal progression of negative symptoms in schizophrenia: A new look at an old problem. *Schizophrenia research.* 2008;105(1-3):188-96.
18. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry.* 2006;163(4):600.
19. Möller HJ, Riedel M, Jäger M, Wickelmaier F, Maier W, Kühn KU, et al. Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2008;11(07):985-97.
20. King DJ. Atypical antipsychotics and the negative symptoms of schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment.* 1998;4(1):53.
21. Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia research.* 2006;88(1-3):5.
22. Chaves AC, Shirakava I. Escala das síndromes negativa e positiva-PANSS e seu uso no Brasil. *Rev Psiquiatr Clin.* 1998;25:337-43.

23. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2007;27(1):6.
24. Kinghorn WA, McEvoy JP. Aripiprazole: pharmacology, efficacy, safety and tolerability. *Expert review of neurotherapeutics*. 2005;5(3):297-307.
25. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. 2005;353(12).
26. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
27. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual " atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(2):180.
28. Stahl SM, editor. *Antipsicóticos/Stephen M.Stahl*. primeira ed: Cambridge University Press; 2009.
29. Caccia S, Pasina L, Nobili A. New atypical antipsychotics for schizophrenia: iloperidone. *Drug design, development and therapy*.4:33.
30. Moller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS drugs*. 2003;17(11):793-823.
31. Artaloytia JF, Arango C, Lahti A, Sanz J, Pascual A, Cubero P, et al. Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(3):488.
32. Penn DL, Keefe RSE, Davis SM, Meyer PS, Perkins DO, Losardo D, et al. The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Schizophrenia research*. 2009;115(1):17-23.
33. Elkis H, Meltzer HY. *Esquizofrenia refratária*. 2007.
34. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(1):130.

7. Anexos

7.1. Questionário aplicado

A aplicação deste questionário tem como objectivo a realização do trabalho de investigação intitulado “Anti-*psicóticos típicos vs atípicos na sintomatologia negativa da esquizofrenia*”. Os dados serão tratados com *confidencialidade assegurando a privacidade dos doentes*.

Os números a cinzento servem para facilitar a introdução dos dados no computador, não fazendo parte das respostas às questões.

Doente Nº _____

1. Local da entrevista: 1 Consulta externa
2 Ambulatório
3 Internamento

Variáveis sócio-demográficas

2. Idade: _____

3. Sexo 1 M 2 F

4. Estado Civil: 1 Solteiro
2 União de facto
3 Casado
4 Divorciado
5 Viúvo

5. Com quem vive: 1 Sozinho (a)
2 Pais
3 Companheiro (a)
4 Outros familiares
5 Instituição Social

6. Tem apoio de Centro de dia/ Lar? Sim Não

7. Profissão: 1 Empregado
2 Desempregado
3 Reformado

6.1. (Se desempregado ou Reformado) Tem alguma ocupação?

1 Não 2 Sim. Qual? _____

8. Nível de instrução:

- 1 Não sabe ler nem escrever
2 Sabe ler e/ou escrever
3 1º-4º anos
4 5º-6º anos
5 7º-9º anos
6 10º-12º anos
7 Estudos universitários
8 Formação pós graduada

Variáveis clínicas

9. Idade de início da doença: _____

10. Idade de início do tratamento: _____

11. Subtipo de Esquizofrenia:

- 1 Paranoide
- 2 Desorganizada
- 3 Catatónico
- 4 Indiferenciado
- 5 Residual

12. Número de internamentos:

1 0 2 1 3 2 4 3 5 4 6 ≥5

13. Terapêutica actual:

- 1 Ansiolíticos
- 2 Indutores do sono
- 3 Antidepressivos
- 4 Anti- psicóticos

4.1 Oral. Qual? _____

4.2 Depot. Qual? _____

13.1. Por quem é administrada?

- 1 Enfermeira do Centro de Saúde da localidade
- 2 Enfermeira do Departamento de Psiquiatria

5 Anticolinérgicos

6 Outros

14. Acompanhamento em psicoterapia: Sim Não

15. Doenças associadas:

1 Obesidade

1.1 Excesso de peso (IMC >25 <30) _____

1.2 Obesidade moderada (IMC >30<35) _____

1.3 Obesidade grave (IMC >35<40) _____

1.4 Obesidade mórbida (IMC >40) _____

2 Hipertensão

3 Diabetes

4 Dislipidémia

5 Depressão

6 Outras

15.1. Medicação associada a estas doenças (classe)?

16. Hábitos alcoólicos: 1 Ausentes

2 Com moderação (1-2 copos às refeições)

3 Sem moderação (>2 copos às refeições, e consumo fora das refeições)

17. Passado de consumo de drogas ilícitas? 1 Sim 2 Não

17.1. Qual/Quais?

1 Canabinóides

2 Heroína

3 Cocaína

4 Outras

18. Consome actualmente? 1 Sim 2 Não

19. Hábitos tabágicos: 1 Ausentes

2 Moderado (1-10 cigarros/dia e/ou em eventos sociais)

3 Em excesso (>10 cigarro/dia)

20. Alguma vez pensou em suicídio? 1 Sim 2 Não
21. Alguma vez tentou suicidar-se? 1 Sim 2 Não

Se sim, como? _____

7.2. Escala negativa da PANSS

N1. Embotamento do afecto. Capacidade de resposta emocional diminuída caracterizada por uma redução da expressão facial, na modulação de sentimentos e na comunicação gestual.

Bases de avaliação: observação de manifestações físicas de afecto ou tom e resposta emocional durante a entrevista.

1. Ausente - Definição não se aplica.

2. Mínimo - Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.

3. Ligeiro - Mudanças na expressão facial e na comunicação gestual parecem forçadas, artificiais ou ter falta de modulação.

4. Moderado - Leque reduzido de expressões faciais e poucos gestos expressivos dão ao doente uma aparência enfadonha.

5. Moderado/grave - O afecto é geralmente “raso”, com apenas algumas alterações na expressão facial e comunicação gestual pobre.

6. Grave - Acentuada deficiência de emoções exibidas durante a maior parte do tempo. Poderão existir disfunções afectivas extremas não moduladas, como agitação, raiva ou riso incontrolável inapropriado.

7. Extremamente grave - Mudanças na expressão facial e evidência de comunicação gestual estão virtualmente ausentes. O doente parece apresentar sempre uma expressão de “pau”.

N2. Passividade emocional. Falta de interesse, envolvimento e compromisso afectivo nos acontecimentos da vida.

Bases de avaliação: relatórios de funcionamento do pessoal médico ou família e observação de comportamentos interpessoais durante a entrevista.

1. Ausente - Definição não se aplica.

2. Mínimo - Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.

3. Ligeiro - Doente revela ter falta de iniciativa e ocasionalmente poderá mostrar falta de interesse nos acontecimentos que o rodeiam.

4. Moderado - O doente está geralmente distanciado emocionalmente do seu meio e dos seus desafios mas, encorajado, poderá comprometer-se.

5. Moderado/grave - O doente está claramente distanciado emocionalmente das pessoas e dos acontecimentos do seu meio, resistindo a todos os esforços de compromisso. O doente parece distante, dócil, e sem propósitos, podendo estar envolvido na comunicação pelo menos se esta for breve e tender para a satisfação das necessidades pessoais, algumas vezes com assistência.

6. Grave - Deficiência acentuada de interesse e comprometimento emocional, resulta na limitação nas conversas mantidas com os outros e rejeição frequente das funções pessoais, para o que o doente requer supervisão.

7. Extremamente grave - O doente não está quase nada envolvido e comunicativo, e recusa as necessidades pessoais como resultado de uma profunda falta de interesse e compromisso emocional.

N3. Défice de relacionamento. Falta de empatia interpessoal, de abertura na conversação, de interesse, de envolvimento com o entrevistador e ensimesmamentos. Isto é evidenciado por uma distância interpessoal e uma comunicação verbal e não verbal reduzida.

Bases de avaliação: comportamento interpessoal durante a entrevista.

1. **Ausente** - Definição não se aplica.

2. **Mínimo** - Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.

3. **Ligeiro** - Conversa caracterizada por um tom constrangido ou artificial. Poderá faltar-lhe profundidade emocional ou ter tendência para se manter num plano impessoal ou intelectual.

4. **Moderado** - O doente está tipicamente no ar, evidenciando uma clara distância interpessoal. Poderá responder às questões mecanicamente, mostrar aborrecimento ou mostrar desinteresse.

5. **Moderado/grave** - Falta de envolvimento óbvio que impede claramente a produtividade da entrevista.

6. **Grave** - O doente está muito indiferente, evidenciando uma distância interpessoal acentuada. As respostas são superficiais e os indícios de envolvimento não verbal são poucos. O contacto do olhar e facial é frequentemente evitado.

7. **Extremamente grave** - A falta de envolvimento do doente com o entrevistador é total. O doente parece que está completamente indiferente e evita constantemente a interacção verbal e não verbal durante a entrevista.

N4. Diminuição da interacção social/apatia. Diminuição do interesse e iniciativa na interacção social devido a passividade, apatia, falta de energia e vontade. Isto conduz a envolvimento interpessoais reduzidos e rejeição de actividades do quotidiano.

Bases de avaliação: relatórios relativos ao comportamento social, do pessoal médico ou família.

1. **Ausente** - Definição não se aplica.

2. **Mínimo** - Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.

3. **Ligeiro** - Doente revela ocasionalmente interesse nas actividades sociais, mas tem pouca iniciativa. Habitualmente compromete-se se os outros derem o primeiro passo.

4. **Moderado** - A passividade é acompanhada da maior parte das actividades sociais, mas de um modo mecânico e desinteressado. Tende a retroceder para o seu background.

5. **Moderado/grave** - Participa passivamente em apenas um reduzido número de actividades e revela um interesse ou iniciativa praticamente inexistente. Geralmente passa pouco tempo com os outros.

6. **Grave** - Tende para a apatia e isolamento, participando muito raramente nas actividades sociais e ocasionalmente negligenciando as necessidades pessoais. Com contactos sociais pouco espontâneos.

7. **Extremamente grave** - Profundamente apático, isolado socialmente e revela descuido pessoal.

N5.Dificuldade de pensamento abstracto. Pouca capacidade de pensar de um modo abstracto e simbólico evidenciando dificuldade de classificação, generalização, e em ultrapassar o pensamento concreto ou egocêntrico na execução de tarefas que envolvam solução de problemas.

Bases de avaliação: resposta a questões durante a entrevista relativas á interpretação de comparações, de provérbios e que envolvem o confronto dos campos abstracto e concreto.

1.**Ausente** - Definição não se aplica.

2.**Mínimo** - Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.

3.**Ligeiro** - Tende a proceder a interpretações literais e personalizadas dos provérbios mais difíceis, poderá ter alguns problemas com conceitos que são ligeiramente abstractos ou com um relacionamento superficial á realidade concreta.

4.**Moderado** - Recorre frequentemente a uma análise concreta. Tem dificuldade na interpretação da maior parte dos provérbios e algumas categorias. Tende a distrair-se com aspectos funcionais e características salientes.

5.**Moderado/grave** - Recorre principalmente ao pensamento concreto, exibindo dificuldade na interpretação da maior parte dos provérbios e muitas categorias.

6.**Grave** - Incapaz de atingir o sentido abstracto de qualquer provérbio ou expressão figurativa e consegue fazer comparações apenas nas classificações mais simples. O pensamento é ou vácuo ou está restringido aos aspectos funcionais, factos evidentes e interpretação idiossincrática.

7.**Extremamente grave** - Capaz de recorrer unicamente ao pensamento concreto. Não mostra qualquer compreensão de provérbios, metáforas comuns ou comparações e categorias simples. Mesmo os atributos evidentes e funcionais não servem como base de classificação. Esta forma de avaliação pode aplicar-se aos que não conseguem interagir mesmo nos limites mínimos, com o examinador devido a uma acentuada diminuição cognitiva.

N6.Falta de espontaneidade e de fluidez na conversação. Redução na fluência normal na conversação associada a apatia, falta de vontade e uma postura defensiva ou uma deficiência cognitiva. Isto é manifestado por uma diminuição na fluência e produtividade do processo verbal e interaccional.

Bases de avaliação: processos de cognição verbal observados durante a entrevista.

1.**Ausente** - Definição não se aplica.

2.**Mínimo** - Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.

3.**Ligeiro** - Conversa demonstra pouca iniciativa. As respostas do doente tendem a ser breves e circulares, exigindo da parte do entrevistador perguntas concretas e conducentes a um objectivo.

4.**Moderado** - Conversa pouco fluente, parece irregular e com hesitações da parte do doente. Perguntas conducentes a um objectivo tornam-se necessárias para induzir respostas adequadas e prosseguir com a conversa.

5.**Moderado/grave** - O doente mostra uma acentuada falta de espontaneidade e abertura, respondendo às questões do entrevistador com apenas uma ou duas frases.

6.**Grave** - As respostas do doente são limitadas a algumas palavras ou frases curtas visando evitar ou dificultar a comunicação, por exemplo: dizendo “não sei”, “não tenho liberdade para o fazer”, como resultando a conversa é seriamente dificultada e a entrevista muito pouco produtiva.

7.**Extremamente grave** - O resultado da comunicação verbal resume-se na maior parte das vezes a pronunciações ocasionais impossibilitando a conversa.

N7. Pensamento estereotipado. Decréscimo de fluência espontaneidade e flexibilidade tal com aparece no pensamento rígido, repetitivo e pobre.

Bases de avaliação: processos verbais cognitivos observados durante a entrevista.

1.Ausente - Definição não se aplica.

2.Mínimo - Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.

3.Ligeiro - Alguma rigidez manifestada em atitudes ou crenças. O doente poderá recusar por em consideração possibilidades alternativas ou ter dificuldade em mudar de uma ideia para outra.

4.Moderado - A conversa circula em torno de um tema recorrente resultando na dificuldade em mudar de tema.

5.Moderado/grave - Pensamento rígido e repetitivo ao ponto da conversa da conversa se limitar a dois ou três tópicos dominantes apesar do esforço do entrevistador.

6.Grave - Repetição incontrolada de exigências. Afirmações, ideias ou questões que perturbam gravemente a conversa.

7.Extremamente grave - O pensamento, o comportamento e a conversa dominados por uma repetição constante de ideias fixas ou frases limitadas que conduzem a uma grande rigidez, falta de oportunidade e restrição da capacidade comunicativa do doente.

7.3. Lista de anti- psicóticos típicos vs atípicos mais utilizados

Típicos	Atípicos
Haloperidol	Clozapina
Clorpromazina	Risperidona
Levomepromazina	Quetiapina
Ciamemazina	Ziprazidona
Flufenazina	Olanzapina
	Amisulpride
	Aripiprazol
	Tiaprida
	Paliperidona
	Iloperidona

7.4 Consentimento Informado

Consentimento Livre e Informado

Maria da Graça Pereira Cardoso, estudante de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, a realizar um trabalho de investigação no âmbito da Tese de mestrado, subordinado ao tema “Anti-psicóticos típicos vs atípicos na sintomatologia negativa da esquizofrenia”, vem solicitar a sua colaboração no preenchimento deste inquérito/ entrevista/ estudo. Informo que a sua participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento sem que por isso venha a ser prejudicado nos cuidados de saúde prestados pelo CHCB, EPE; informo ainda que todos os dados recolhidos serão confidenciais.

Consentimento Informado

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte

- Entregou esta informação
- Explicou o propósito deste trabalho
- Explicou e respondeu a todas as questões e dúvidas apresentadas pelo doente.

Nome do Investigador (Legível)

(Assinatura do Investigador)

(Data)

Consentimento Informado

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- O Sr. (a) leu e compreendeu todas as informações desta informação e, teve tempo para as ponderar;
- Todas as questões foram respondidas satisfatoriamente;
- Se não percebeu qualquer das palavras, solicitou ao investigador que lhe fosse explicado, tendo este explicado todas as suas dúvidas;
- O Sr. (a) recebeu uma cópia desta informação para manter consigo.

Nome do Doente (legível)

Representante Legal

(Assinatura do Doente ou Representante Legal)

(Data)