



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

EUGÊNIO DE MOURA CAMPOS

**PERFIL COGNITIVO, RITMO E PADRÕES DO SONO EM
PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA**

FORTALEZA

2007

EUGÊNIO DE MOURA CAMPOS

PERFIL COGNITIVO, RITMO E PADRÕES DO SONO EM
PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Farmacologia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Veralice Meireles Sales de Bruin

FORTALEZA

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Ceará
©reprodução autorizada pelo autor

C211p Campos, Eugênio de Moura

Perfil cognitivo, ritmo e padrões do sono em pacientes
portadores de Esquizofrenia / Eugênio de Moura Campos.
2007.

101f. : il.

Orientadora: Profª. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2007.

1. Esquizofrenia. 2. Agentes Antipsicóticos. 3. Sono.
4. Cronobiologia. 5. Cognição. 6. Memória. 7. Testes
Neuropsicológicos. I. Bruin, Veralice Meireles Sales de
(Orient.). II. Título.

CDD 616.898

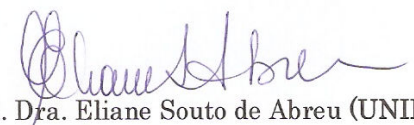



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA


ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA TESE DE DOUTORADO DE EUGÊNIO DE MOURA CAMPOS, REALIZADA NO DIA TRÊS DE OUTUBRO DE DOIS MIL E SETE.


1 Às nove horas e quinze minutos do dia três de outubro de dois mil e sete, na sala C do
2 Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade
3 Federal do Ceará, realizou-se a sessão de defesa da tese de doutorado do aluno EUGÊNIO DE
4 MOURA CAMPOS. O trabalho tinha como título "Perfil cognitivo, ritmo e padrões do sono
5 em pacientes portadores de esquizofrenia". Compunham a banca examinadora os
6 professores doutores Veralice Meireles Sales de Bruin, orientadora, Acioly Luiz Tavares de
7 Lacerda, Eliane Souto de Abreu, João Ilo Coelho Barbosa e Mônica Colares Oliveira Lima. A
8 sessão foi aberta pelo representante docente junto ao Programa de Pós-Graduação em
9 Farmacologia professor, doutor Marcellus Henrique Loiola Ponte de Sousa, que apresentou a
10 banca examinadora e passou a palavra a orientadora, a fim de que apresentasse o candidato.
11 Após a exposição do trabalho, seguiu-se o processo de arguição do doutorando. O primeiro
12 examinador foi o professor doutor Acioly Luiz Tavares de Lacerda. Logo após procederam à
13 arguição os professores doutores Eliane Souto de Abreu, João Ilo Coelho Barbosa, Mônica
14 Colares Oliveira Lima, e Veralice Meireles Sales de Bruin. Em seguida a banca examinadora se
15 reuniu reservadamente a fim de avaliar o desempenho do candidato. Por unanimidade a banca
16 examinadora considerou APROVADO o trabalho do doutorando. Nada mais havendo a relatar a
17 sessão foi encerrada às doze horas. E eu, Aura Rhanes Farias Nogueira Yida, secretária do
18 Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, lavrei a presente ata, que depois de lida e
19 aprovada, será assinada por mim e pelos membros da banca examinadora. Fortaleza, três de
20 outubro de dois mil e sete.


Aura Rhanes Farias Nogueira Yida (Secretária)


Prof. Dra. Eliane Souto de Abreu (UNIFOR)


Prof. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin
(Orientadora)


Prof. Dr. João Ilo Coelho Barbosa


Prof. Dr. Acioly Luiz Tavares de Lacerda
(UNIFESP)


Prof. Dra. Mônica Colares Oliveira Lima

A Augusto, meu filho, em nome de quem incluo toda a família.

AGRADECIMENTOS

Aos médicos residentes do Hospital de Saúde Mental de Messejana (HSMM) pela colaboração.

À psicóloga Nazle Cybelle Sabóia, do HSMM, pela disponibilidade e pela presteza no trabalho de campo.

À psicóloga Luciane Ponte e Silva que muito ajudou na escolha e na aferição dos escores dos testes neuropsicológicos, bem como no treinamento dos avaliadores.

A Carine Mourão Melo e Werlen Soares Maia, acadêmicos de Medicina da UFC, que participaram das várias etapas deste trabalho.

À Professora Rosa Maria Salani Mota, pelo tratamento estatístico.

À bibliotecária Rosane Maria Costa, da Biblioteca de Ciências da Saúde da UFC, pela normalização do texto.

À digitadora Leida Costa Mello que formatou e re-formatou a tipologia desta tese.

À Professora Helena Serra Azul Monteiro, pelo estímulo.

Aos professores de desenvolvimento humano, psicologia médica, psicopatologia e psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFC, pela compreensão.

À Professora Veralice Meireles Sales de Bruin, pela orientação e paciência.

*“... não importa tanto o tema da tese quanto a
experiência de trabalho que ela comporta.”*

Umberto Eco

RESUMO

A esquizofrenia é uma doença heterogênea quanto a características e gravidade dos sintomas. Diversas alterações relacionadas ao sono, com possíveis efeitos sobre a capacidade funcional, foram descritas. Dentre os poucos estudos que registraram ritmo circadiano na esquizofrenia, alguns sugerem que os indivíduos com alterações de ritmo apresentam menor rendimento em testes neuropsicológicos. Os estudos neuropsicológicos com pacientes esquizofrênicos dão conta de um comprometimento de diversos tipos de funções incluindo a memória operacional tanto verbal quanto viso-espacial. Muitos desses testes são considerados longos e complicados e a utilidade de cada um deles ainda não está esclarecida. Este trabalho teve por objetivo: avaliar os padrões do sono, o cronotipo, o perfil neurocognitivo e as suas relações com parâmetros clínicos e funcionais. Trata-se de estudo observacional, transversal, de pacientes com esquizofrenia, em uso de antipsicóticos convencionais ou de última geração, quanto à capacidade funcional, alterações do sono e perfil neurocognitivo. Foram utilizadas medidas para avaliação da capacidade de funcionamento (Escala de Avaliação Global do Funcionamento – AGF), gravidade das comorbidades (*Cumulative Illness Rating Scale* – CIRS), qualidade do sono (Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh – IQSP), sonolência diurna (Escala de sonolência de Epworth – ESE), cronotipo (Questionário de Horne e Östberg) e uma bateria de testes neurocognitivos incluindo os testes de Stroop, Dígitos Direto e Indireto, Corsi Direto e Indireto e Fluência Verbal (Categórico). Foram estudados 82 pacientes (51,2% do sexo masculino) com idade entre 17 e 59 anos ($35,2 \pm 10,4$) em uso de antipsicóticos convencionais (N=22), olanzapina (N=30) ou risperidona (N=30). Observou-se má-qualidade do sono (IQSP>5) em 41 (50%) e sonolência excessiva diurna (ESE \geq 10) em 20 (24,4%) pacientes. A má qualidade do sono associou-se com o gênero feminino (P=0,01). Uma tendência de associação entre a capacidade funcional e a qualidade do sono (P=0,07) foi registrada. Observou-se que a pior capacidade funcional associou-se com a idade mais avançada, um número reduzido de anos escolares e maior gravidade das comorbidades. Com relação ao cronotipo e considerando o grupo total, 08 pacientes (9,8%) eram do tipo definitivamente vespertino, 39 (47,6%) eram do tipo moderadamente vespertino, 33 (40,2%) eram do tipo indiferente, dois (2,4%) eram moderadamente do tipo matutino e nenhum era definitivamente matutino. Os pacientes mais jovens e do sexo masculino apresentavam uma preferência mais vespertina (F= 6,32; P= 0,01), de forma semelhante à população em geral. Os casos em uso de antipsicóticos convencionais apresentaram uma tendência para maior preferência vespertina. As comorbidades mais frequentemente relatadas relacionaram-se a queixas osteoarticulares, sintomas psicológicos e alterações metabólicas. Os testes neurocognitivos apresentaram-se alterados na maioria dos casos, observando-se que a maioria dos pacientes apresentava escores inferiores a 80% dos valores historicamente normais. O teste de Stroop relacionou-se com a AGF após controle para a idade e escolaridade (F= 6,43; P= 0,001). O teste de Dígitos Indireto relacionou-se com a AGF após controle para o gênero, a escolaridade e o tipo de antipsicótico (F= 4,76; P= 0,003). O teste de Corsi Direto relacionou-se com a capacidade global de funcionamento após ajuste para o gênero (F= 3,68; P= 0,01). O teste de Corsi Indireto relacionou-se com a capacidade global de funcionamento após ajuste para o gênero, escolaridade e tipo de tratamento (F=3,03; P= 0,02). Os testes de Stroop e Dígitos Indireto associaram-se mais fortemente e de forma independente com a capacidade funcional seguidos pelo Teste de Corsi Direto e Indireto. Observou-se uma relação entre o sexo feminino e a alteração do Teste de Corsi Indireto que avalia memória espacial. Em conclusão, má qualidade do sono é comum e associa-se ao sexo feminino. Observa-se uma tendência de associação entre a qualidade do sono e a capacidade funcional. No grupo geral, a preferência vespertina foi predominante. Os testes neurocognitivos estavam alterados na maioria dos casos. Os testes de Stroop e Dígitos Indireto, dois testes de realização rápida e fácil que avaliam a memória operacional, foram os que melhor se associaram com a capacidade funcional.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Agentes Antipsicóticos. Sono. Cronobiologia. Cognição. Memória. Testes Neuropsicológicos.

ABSTRACT

Clinical characteristics and symptom severity are heterogeneous in schizophrenia making the course and outcome less predictable. Sleep disturbances have been frequently described in association with this illness and may have deleterious effect on functional abilities. A few studies have described circadian changes in schizophrenia and some suggest a relationship between circadian alterations and poor performance after neuropsychological tests. Previously, it has been shown that patients with schizophrenia have impairment of verbal and visual-spatial working memory. However, many of these tests are laborious, complicated and time consuming. The utility of the several available neuropsychological tests in schizophrenia is not yet totally clarified. We have aimed to study sleep alterations, morning-evening preference, neurocognitive function and their relationship with clinical variables. This is a cross-sectional study of patients with schizophrenia on use of conventional or atypical antipsychotic regarding functional abilities, sleep alterations and cognitive function. Assessment procedures involved the use of the Global Assessment of Functioning (GAF) Scale, Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Horne e Östberg questionnaire, and a neuropsychological battery that included the WAIS Digit Span Forward and Backward, Corsi block-tapping task (Forward and Backward), Stroop Color Word Interference Test and the Phonemic Verbal Fluency Test. We studied 82 patients (51.2% male) aged 17 to 59 years (35.2 ± 10.4). Twenty-two were using conventional antipsychotic, 30 olanzapine and 30 risperidone. Poor sleep quality ($PSQI > 6$) was observed in 41 subjects (50%) and excessive daytime sleepiness ($ESE \geq 10$) in 20 (24.4%). Female gender was associated with poor sleep quality ($P = 0.01$). A trend of association between quality of sleep and GAF was observed ($P = 0.07$). Worse disability, as evaluated by GAF, was associated with age, reduced number of school years and greater comorbidity severity. In relation to morning-evening preference, eight patients (9.8%) were definitely evening, 39 (47.6%) were moderately evening 33 (40.2%) were indifferent, 2 (2.4%) were moderately morning and none were definitely morning type. Younger patients and of male gender showed more evening preference ($F = 6.32$; $P = 0.01$) similar to previous reports in the literature. Frequent comorbidities were related to osteoarticular complaints, psychological symptoms, and metabolic alterations. Neuropsychological tests were altered in the vast majority of patients with values below 80% of historical normal values. The Stroop test was associated with GAF after controlling for age and school years ($F = 6.43$; $P = 0.001$). The Digit Span Backward was associated with GAF after controlling for gender, school years and type of antipsychotic ($F = 4.76$; $P = 0.003$). The Corsi block-tapping task Forward was associated with GAF after controlling for gender ($F = 3.68$; $P = 0.01$). The Corsi block-tapping task Backward was associated with GAF after controlling for gender, number of school years and type of antipsychotic ($F = 3.03$; $P = 0.02$). The Stroop and Digit Span Backward were best associated with functional ability followed by the Corsi block-tapping task (Forward and Backward). A correlation between female gender and visual-spatial memory as evaluated by the Corsi Block-tapping Task Backward was observed. In conclusion, poor sleep quality is common and more present in women with schizophrenia. A trend between poor sleep quality and functional disability was observed. In general, an evening preference was predominant. Neurocognitive tests were altered in the majority of cases. The Stroop and Digit Span Indirect, two quick and easy to perform tests that evaluate working memory, were those that presented the greater association with global functional ability.

Keywords: Schizophrenia. Antipsychotic Agents. Sleep. Cronobiology. Cognition. Memory. Neuropsychological Tests.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HIAA	- 5-hidroxiindolacético
a	- Anos
AGF	- Escala de avaliação global do funcionamento
APA	- Associação Psiquiátrica Americana
BPRS	- <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
CID-10	- Classificação dos transtornos mentais e de comportamento – 10ª revisão
CIRS	- <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
DIR	- Direto
DRS	- Distúrbio respiratório do sono
DSM-IV-TR	- <i>Diagnostic and statistic manual of mental disorders – fourth edition – text revision</i>
EEG	- Eletroencefalograma
ESE	- Escala de Sonolência de Epworth
EUA	- Estados Unidos da América
FCE	- Fluido cérebro-espinhal
FE	- Funções executivas
HVA	- Ácido homovanílico
IND	- Indireto
IQSP	- Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh
m	- Meses
M/F	- Masculino/Feminino
MCP	- Memória de curto prazo
MLP	- Memória de longo prazo
MO	- Memória operacional
MPE	- Movimentos Periódicos de Extremidades
NREM	- <i>Non-rapid eye movement</i>
OMS	- Organização Mundial de Saúde

PANSS	- <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
RCV	- Razão cérebro-ventricular
REM	- <i>Rapid eye movement</i>
SANS	- <i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SAPS	- <i>Scale for the Assessment of Positive Symptoms</i>
TA	- Tipo de Antipsicótico
TC	- Tomografia Computadorizada
TT	- Tempo de tratamento

LISTA DE TABELAS

1	Dados demográficos dos 82 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em uso de olanzapina, risperidona e antipsicóticos convencionais.....	41
2	Resultados das escalas comportamentais de pacientes com esquizofrenia classificados quanto ao tipo de medicamento utilizado.....	43
3	Resultados do teste de correlação de Pearson entre os parâmetros clínicos e os escores das escalas relativas ao sono e comorbidades de 82 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia.....	44
4	Análise fatorial simples entre as variáveis clínicas e comportamentais e a capacidade funcional, avaliada pela Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF) e qualidade do sono avaliada pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP).....	45
5	Resultados dos testes neurocognitivos nos 82 pacientes com esquizofrenia classificados de acordo com o tipo de antipsicótico utilizado.....	48
6	Teste de correlação de Spearman entre as variáveis clínicas, os resultados da avaliação global de funcionamento e os resultados dos testes cognitivos.....	50
7	Resultados da análise fatorial entre os testes neuropsicológicos e a capacidade funcional estudada pela Avaliação Global de Funcionamento (AGF).....	50

LISTA DE GRÁFICOS

1	Componentes individuais do Índice de Qualidade do Sono (IQSP) em 82 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia classificados de acordo com o uso de risperidona (N =30), olanzapina ou (N = 30) antipsicóticos convencionais (N = 22).....	43
2	A distribuição do cronotipo, em 82 pacientes com esquizofrenia, mostrou que os pacientes mais jovens são mais vespertinos.....	46
3	A distribuição do cronotipo, em 82 pacientes com esquizofrenia, de acordo com o gênero, revelou que os homens apresentaram uma preferência mais vespertina.....	47
4	A análise do cronotipo de acordo com o tipo de antipsicótico utilizado não revelou diferença entre os grupos.....	47
5	Os resultados dos testes neurocognitivos, em 82 pacientes com esquizofrenia, de acordo com o tipo de antipsicótico utilizado, mostram que o Teste de Stroop não revela diferença entre os grupos, enquanto que o grupo em uso de antipsicótico convencional apresenta uma tendência para piores resultados com o teste de dígitos direto.....	49

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Funções cognitivas – conceitos básicos.....	16
1.2	Alterações cognitivas em pacientes esquizofrênicos.....	19
1.3	As dimensões da sintomatologia esquizofrênica.....	21
1.4	Antipsicóticos e funções cognitivas na esquizofrenia.....	24
1.5	O sono na esquizofrenia.....	26
1.6	Antipsicóticos e sono na esquizofrenia.....	29
1.7	Sono e cognição na esquizofrenia.....	32
2	OBJETIVOS.....	34
3	MÉTODOS.....	35
3.1	Delineamento.....	35
3.2	Local e horário do estudo.....	35
3.3	Constituição da amostra.....	35
3.4	CrITÉrios de inclusão.....	35
3.5	CrITÉrios de exclusão.....	36
3.6	Aspectos éticos e consentimento livre e esclarecido.....	36

3.7	Instrumentos de avaliação.....	36
3.8	Procedimentos.....	39
3.9	Análise estatística.....	39
4	RESULTADOS.....	41
5	DISCUSSÃO.....	52
6	CONCLUSÕES.....	61
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXOS.....	76

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental cuja definição é controvertida. Questiona-se se é uma doença com várias apresentações sindrômicas ou várias doenças com manifestações clínicas semelhantes (SHIRAKAWA, 1993).

Uma concepção bastante aceita é de que a esquizofrenia é um transtorno de causas múltiplas, sintomatologia diversa, curso variado, evolução clínica incerta e respostas terapêuticas diferenciadas (DALGALARRONDO, 1993).

A variabilidade da evolução clínica da esquizofrenia pode ser explicada das seguintes maneiras (GELDER, 1993): a esquizofrenia pode ser uma condição patológica única que tem o curso influenciado por fatores externos; pode consistir de subtipos distintos com prognósticos diferentes; os casos de bom prognóstico não devem ser esquizofrenia, mas outra doença.

A questão da evolução clínica da esquizofrenia já ocupava destaque na formulação inicial do conceito de “demência precoce” por Kraepelin (1907), que a concebeu como uma doença de evolução deteriorante. Bleuler (1960), ao introduzir o termo esquizofrenia, deu mais importância à sintomatologia, deixando notar que a evolução clínica não levaria sempre à deterioração.

Por muito tempo essas duas tendências diagnósticas, convencionadas como critério estrito (kraepeliniano) e critério amplo (bleuleriano) polarizaram as discussões sobre a conceituação da esquizofrenia. De um lado, afirmava-se que a doença teria necessariamente uma evolução grave e que os casos benignos não eram de fato esquizofrenia; do outro, admitia-se um grande espectro de quadros psicopatológicos sob o termo esquizofrenia, considerando-se a possibilidade de uma evolução favorável ou até a cura (TOSTES; MORAES, 1989).

Bleuler (1960) assinala, no entanto, que Kraepelin depois reviu sua posição inicial e passou a admitir, no grupo da demência precoce, muitos casos que, pelo menos para fins

práticos, podiam ser “curados permanentemente” ou terem o curso da doença interrompido por um longo período. Curiosamente, vale ressaltar que o próprio Bleuler (1960) parecia não admitir a recuperação completa dos pacientes esquizofrênicos. Falava de remissões prolongadas e sempre escreveu o termo “cura” entre aspas (LEON, 1986).

Ao comparar os critérios de diagnóstico do DSM-IV TR (APA, 2002) com os da CID-10 (OMS, 1993), verifica-se que o primeiro, ao exigir uma evolução mínima de seis meses para o diagnóstico e ao enfatizar a deterioração do nível de funcionamento, aproxima-se mais do modelo kraepeliniano. A CID-10 inclina-se mais à concepção bleuleriana (CAETANO, 1993).

Atualmente tem se estudado bastante as consequências da doença esquizofrênica nos indivíduos em termos de déficits funcionais decorrentes de disfunções cognitivas, estas últimas voltando à baila como centrais entre as manifestações da esquizofrenia (SHARMA; ANTONOVA, 2003). As funções cognitivas que têm recebido atenção são: memória operacional, função executiva, atenção e processamento de informação, aprendizagem e memória.

1.1 Funções cognitivas - conceitos básicos

Memória é definida genericamente por Nobre de Melo (1979) como a propriedade ou capacidade psíquica de fixar, conservar (em latência) e reproduzir, evocar ou representar (voltar a apresentar na consciência), sob a forma de imagens representativas ou mnêmicas. Os livros clássicos de psicologia indicam que em todo ato de memória existem três fases (PAIM, 1993):

- 1) Fase de aquisição através da qual o indivíduo adquire novos conhecimentos, em virtude da capacidade de fixar o fato vivido;
- 2) Fase de retenção que não tem limites no tempo, mas compreende o decurso no qual o que foi memorizado se acha conservado de modo latente;
- 3) Fase de reativação e de atualização do material adquirido.

Em *The Principles of Psychology*, publicado em 1890, William James, admitindo que a memória pudesse ser dividida em dois sistemas, introduziu a distinção entre memória primária e secundária. Considerava que as novas experiências não desapareciam imediatamente da consciência, mas permaneciam, durante um curto período de tempo, como “a parte mais distante do presente”. Os conteúdos da memória primária poderiam passar para a memória secundária, um grande depósito no qual todo nosso conhecimento ficaria permanentemente armazenado.

Este modelo foi ampliado por Atkinson e Shiffrin que, no final da década de 60, introduziram o conceito de memória sensorial, uma série de depósitos ou registros de ativação muito rápida que funcionam em paralelo e permitem a passagem da informação para a memória de curto prazo (que equivale ao conceito de memória primária). A distinção entre memória em curto prazo (MCP) e memória em longo prazo (MLP) – que equivale ao conceito de memória secundária - tem sido confirmada em estudos experimentais (RODRIGUEZ, 2007).

Dessa forma, o modelo dos armazenamentos mnésicos ampliou-se a partir dos anos 70 com a elaboração do modelo dos sistemas mnésicos, que atuam em paralelo dentro da MLP. Coube a Tulving (1972), a conceituação dos três sistemas mnésicos mais relevantes para a prática clínica (RODRIGUEZ, 2007):

1. Memória episódica – refere-se a acontecimentos restritos a um contexto têmporo-espacial. Pode-se pedir o paciente para narrar os principais acontecimentos do dia ou descrever o que observou no trajeto até chegar ao local da entrevista (memória retrógrada).
2. Memória semântica – é a memória de fatos, conceitos e significados. É difícil separar este tipo de memória de certas funções lingüísticas. Pode-se medi-las mediante provas como o teste de vocabulário da escala de inteligência de Wechsler ou, de modo mais rápido, através da evocação categorial (por exemplo, de animais em um minuto).
3. Memória procedimental (processual ou implícita) – é aquela que não se pode examinar de maneira consciente, nem pode expressar-se, medir-se mediante um sistema simbólico (por exemplo, a fala). Sua valorização necessita de aprendizagem e da execução de condutas específicas. A aprendizagem e a execução de habilidades motoras é um dos

principais tipos de memória processual. Pode-se medi-la valorizando a curva de aprendizagem obtida em provas de labirintos ou de escrita em espelho.

Em contraposição à memória processual, as memórias semântica e episódica se englobam dentro da memória declarativa ou explícita, que se expressa mediante um sistema simbólico.

Enquanto se desenvolvia o modelo dos sistemas mnésicos, Craik e Locart, no mesmo ano de 1972, propuseram um esquema alternativo para o estudo da memória que denominaram de níveis de processamento (RODRIGUEZ, 2007). Sugeriam que níveis mais elaborados de processamento de informações produziram retenção mais eficiente do que níveis de processamento superficiais. Estes níveis atuariam paralelamente dentro da MLP, tendo como critério diferenciador a natureza do material armazenado. A profundidade (elaboração) de processo de informação é interpretada em termos de significado. Considera-se que as características físicas dos estímulos correspondem ao nível mais superficial. Estas passam pelos componentes verbais e acústicos, chegando ao nível semântico, considerado o nível mais profundo. Nesta concepção os traços mnésicos refletem de algum modo as operações realizadas durante o processamento consciente da informação. Sendo assim, a observação acerca de como o processamento da informação e as condições da evocação afetam o rendimento mnésico poderia ajudar a compreender melhor a estrutura e o funcionamento da memória.

O modelo dos níveis de processamento ampliou conceitos já existentes no modelo dos depósitos, particularmente explicando a passagem da informação da MCP para a MLP (processos de codificação e armazenamento) e vice-versa (processo de recuperação).

Por fim, Baddeley e Hitch (1974) estenderam o conceito de MCP com a introdução da memória operacional (MO), que se refere a um sistema cerebral o qual permite um armazenamento temporário e a manipulação da informação necessária para a execução de tarefas cognitivas complexas, tais como compreensão da linguagem, aprendizagem e raciocínio. A MO requer o armazenamento e o processamento de informação simultaneamente e pode ser dividida em três componentes (BADDELEY, 1992): (i) o executivo central, que controla o sistema atencional, é importante na execução de tarefas tais como jogar xadrez e, dois sistemas escravos denominados (ii) registro viso-espacial que

manipula imagens visuais e (iii) o laço fonológico que armazena informações verbais e é necessário para a aquisição do vocabulário tanto da língua nativa como de outra. Posteriormente, Baddeley (2000) expandiu o modelo incluindo um quarto componente chamado de *buffer* episódico, um sistema de capacidade limitada que provê armazenamento temporário de informação em um código multimodal capaz de amarrar informação dos sistemas subsidiários e da MLP dentro de uma representação episódica unitária.

Além do modelo de Baddeley, cabe mencionar a existência de vários outros que tentam explicar o funcionamento da MO, destacando-se as teorias de Ericsson e Kintsch (1995) de Cowan *et al.* (2005).

Funções executivas (FE) são processos cognitivos de controle e integração destinados à execução de um comportamento dirigido a objetivos, necessitando do desempenho de subcomponentes como atenção, programação e planejamento de seqüências, inibição de processos e informações concorrentes e monitoramento (KRISTENSEN, 2006).

Atenção é um processo psíquico que concentra a atividade mental sobre um setor determinado. Desempenha importante papel na memória, tanto na fixação quanto na evocação. Na área cognitiva a atenção funciona como elemento da seletividade perceptiva e no direcionamento do pensamento (SÁ JR., 1984).

Estudos de avaliação neurocognitiva geralmente têm utilizado uma bateria de testes, entre eles os Testes de Dígitos Direto e Indireto e os Blocos de Corsi Direto e Indireto (WECHSLER, 1997), o Teste de Stroop (SPREEN; STRAUSS, 1998) e o Teste de Fluência Verbal – Categoria Animais (BRUCKI *et al.*, 1997).

1.2 Alterações cognitivas em pacientes esquizofrênicos

Os estudos neuropsicológicos com pacientes esquizofrênicos dão conta de um comprometimento da memória operacional tanto verbal quanto viso-espacial (GOLD *et al.*, 1997). Com respeito à função executiva, pacientes com esquizofrenia apresentam déficits em todos os tipos de medidas comparados com controles normais. O grau de comprometimento

entre os pacientes esquizofrênicos, contudo, é variável (BRAFF *et al.*, 1991). Os déficits encontrados na atenção e processamento de informação devem ser os de maior importância porque podem contribuir para déficits na memória operacional e em outras funções executivas (BRAFF, 1993). Com relação à Aprendizagem e à Memória, Sharama e Antonova (2003) mencionam que alguns comprometimentos na memória de longo prazo são tão graves que se tem dito representarem um déficit diferenciado na esquizofrenia, enquanto que outras funções de memória e aprendizagem têm sido encontradas relativamente preservadas quando comparadas com indivíduos sadios.

Estes últimos autores, em artigo de revisão, condensam os comprometimentos funcionais de pacientes esquizofrênicos e seus correlatos cognitivos, nos seguintes termos:

<u>Domínio funcional</u>	<u>Correlato cognitivo</u>
Função social	Memória declarativa Vigilância
Funcionamento ocupacional	Função executiva Memória declarativa Memória operacional Vigilância
Vida independente	Função executiva Memória declarativa Memória operacional

Tem-se afirmado que os déficits cognitivos podem precipitar sintomas psicóticos e negativos (CROW *et al.*, 1995), são relativamente estáveis ao longo do tempo, com deterioração progressiva após os 65 anos em alguns pacientes (FRIEDMAN *et al.*, 2001), persistem mesmo com a remissão dos sintomas psicóticos (HEATON, 1993), são relacionados, mas não se confundem com os sintomas negativos (HARVEY *et al.*, 1996; HUGHES *et al.*, 2003) e determinam a característica do déficit funcional dos pacientes portadores deste transtorno mental (GREEN, 1996).

1.3 As dimensões da sintomatologia esquizofrênica

Os termos “positivo” e “negativo”, como qualificativos de sintomas, foram usados pela primeira vez no âmbito da neurologia, segundo Berrios (1991), por Reynolds (1828-1896) com referência a duas formas independentes de sintomas físicos. Jackson (1835-1911), por sua vez, foi o primeiro a empregá-los em psiquiatria (ZUBIN, 1985). Conceituou os sintomas positivos e negativos e explicou sua simultaneidade (ANDREASEN *et al.*, 1994), com base em sua experiência clínica com epiléticos e influenciado pela teoria da evolução, vigente à época. Considerava a organização hierárquica do cérebro com os níveis superiores inibindo os inferiores. Os sintomas negativos representariam uma dissolução neuronal enquanto que os positivos eram “fenômenos de liberação” da atividade de elementos nervosos íntegros em um “nível de evolução inferior”, antes inibidos pelas funções corticais superiores agora comprometidas.

Andreasen *et al.* (1994) recordam que na década de 70 havia algumas referências aos sintomas positivos e negativos na literatura psiquiátrica, umas mencionando as idéias de Jackson e outras discutindo como distingui-los clinicamente.

Foi Crow (1980a), com a publicação da hipótese de duas síndromes (tipo I e tipo II) para a esquizofrenia, quem tornou os termos “sintomas positivos” e “sintomas negativos” largamente conhecidos e utilizados tanto na clínica como em pesquisas. O quadro abaixo, publicada no artigo “Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?”, resume as características dos tipos I e II por ele postulados.

Duas Síndromes da Esquizofrenia

	Tipo I	Tipo II
Sintomas característicos	Alucinações, delírios, distúrbios do pensamento. (Sintomas positivos)	Embotamento afetivo, pobreza de discurso, perda da vontade. (Sintomas negativos)
Tipo da doença em que é mais comumente vista	Esquizofrenia aguda	Esquizofrenia crônica Estado deficitário
Resposta a neurolépticos	Boa	Ruim
Evolução clínica	Reversível	Irreversível
Prejuízo intelectual	Ausente	Às vezes presente
Processo patológico postulado	Aumento de receptores dopaminérgicos	Perda de células e mudanças estruturais no cérebro

Fonte: CROW (1980a).

A síndrome tipo I pode ser seguida da tipo II, durante a evolução da doença, ou ambas podem coexistir. O que está definido neste postulado é que as duas síndromes são decorrentes de processos patológicos distintos de uma mesma patologia.

Andreasen e Olsen (1982) desenvolveram um critério para dividir a síndrome esquizofrênica em três subtipos: positivo, negativo e misto. O subtipo positivo, caracterizado por delírios e alucinações proeminentes, distúrbios formais do pensamento e comportamento bizarro persistente. O negativo, por embotamento afetivo, alogia, diminuição da vontade, anedonia e enfraquecimento da atenção. O subtipo misto, quando os sintomas positivos e negativos são proeminentes, ou quando não há predominância de sintomas. Para esses pesquisadores as síndromes positiva e negativa eram os extremos opostos de um “continuum” de sintomas.

Com o propósito de assegurar um método confiável para avaliar os sintomas negativos e positivos, Andreasen (1982) elaborou a Escala para Avaliação dos Sintomas Negativos - “Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)” e posteriormente a Escala para Avaliação dos Sintomas Positivos - “Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)”.

Entre outras escalas de avaliação dos sintomas positivos e negativos, destaca-se a Escala das Síndromes Positiva e Negativa - “Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)”, desenvolvida por Kay *et al.* (1987). É um instrumento que avalia tanto as síndromes (tipos), como as diversas dimensões de sintomas.

Não há consenso sobre quais são os sintomas negativos (LIDDLE, 1987). Crow (1985) considera o embotamento afetivo e a pobreza de discurso por serem os que melhor se correlacionam com a evolução crônica e desfavorável em longo prazo. Um levantamento feito por Bechelli *et al.* (1989), mostrou os cinco mais citados: embotamento afetivo, empobrecimento do pensamento, retardamento motor, falta de motivação e retraimento social.

O modelo conceitual de Crow para a esquizofrenia é do tipo categorial (ANDREASEN *et al.*, 1994), isto é, separa duas categorias (duas síndromes) com substrato fisiopatológico e outras características clínicas diferentes. Um sério problema dessa hipótese é a grande quantidade de pacientes com sintomatologia mista. Parece contraditório que

pacientes com sintomas positivos e negativos possam ter tanto anormalidades reversíveis como irreversíveis, bom e mau ajustamento pré-mórbido. Esta abordagem não consegue dar conta das mudanças no perfil dos sintomas durante a evolução em longo prazo e também não resolve certas questões confundidoras como, por exemplo, o efeito de neurolépticos e da depressão produzindo sintomas negativos (ANDREASEN *et al.*, 1994).

Uma quantidade de investigações recentes tem mostrado que a dicotomia positivo/negativo é insuficiente para alcançar a complexidade da psicopatologia esquizofrênica.

Andreasen (1982) e Andreasen e Olsen (1982), utilizando a SANS e a SAPS demonstraram que os sintomas negativos têm alta consistência interna, diferentemente dos positivos, que parecem ser de natureza diversa.

Ferri *et al.* (1991) estudaram a correlação entre os sintomas da esquizofrenia avaliados pela PANSS. Os sintomas positivos mostraram poucas correlações significativas entre si. Este achado confirma o resultado de outras investigações que demonstraram pouca consistência interna entre os sintomas positivos de várias escalas, sugerindo que a divisão da esquizofrenia em apenas duas categorias é uma supersimplificação e que os sintomas positivos devem constituir mais de uma dimensão (ARNDT *et al.*, 1991).

Arndt *et al.* (1991) avaliaram 110 pacientes esquizofrênicos, usando a SANS e a SAPS. Verificaram que mais de duas dimensões eram necessárias para dar conta dos padrões de sintomas da amostra. Alucinações e delírios pertenciam a uma dimensão, e distúrbios formais do pensamento e comportamento bizarro, a outra. Ambas eram independentes entre si e dos sintomas negativos, que permaneceram constituindo um grupo com consistência interna. O domínio dos sintomas positivos dividiu-se em dois: um com sintomas psicóticos e outro desorganizado.

Estes e outros estudos (BREKKE *et al.*, 1994; ANDREASEN *et al.*, 1995a) dão suporte à concepção de três dimensões sintomáticas para a esquizofrenia. Os sintomas negativos mais consistentes são perda da motivação, anedonia, embotamento afetivo e alogia. Os sintomas psicóticos são delírios e alucinações. Os desorganizados são distúrbios formais

do pensamento, incongruência afetiva e comportamento bizarro (ANDREASEN *et al.*, 1995b).

Kay (1991) também defendia que as síndromes positiva e negativa não eram suficientes para explicar a fenomenologia da esquizofrenia. Baseado em suas investigações com a PANSS, construiu o chamado modelo piramidal, constituído de quatro dimensões de sintomas, cada um correspondendo a um vértice da pirâmide. A continuação das pesquisas com a PANSS nos EUA, França, Suécia e Espanha, utilizando-se a técnica de análise fatorial, terminou por revelar um modelo de cinco fatores (BELL *et al.*, 1994; PERALTA; CUESTA, 1994; LINDENMAYER *et al.*, 1995; KNORRING; LINDSTRÖM, 1995).

Este modelo dimensional de cinco fatores da sintomatologia esquizofrênica constitui-se de cinco componentes independentes, mas coexistentes. São eles: positivo, negativo, excitado, cognitivo e depressivo, cada um composto de vários sintomas. Mostrou-se útil, em ensaios clínicos, para avaliação dos efeitos dos novos neurolépticos nos sintomas da esquizofrenia (LINDENMAYER *et al.*, 1995).

A natureza da sintomatologia esquizofrênica, incluindo possíveis relações com substratos orgânicos e outros mecanismos subjacentes, em que pese avanços recentes, permanece pouco clara, requerendo a continuidade das investigações.

1.4 Antipsicóticos e funções cognitivas na esquizofrenia

A descoberta dos neurolépticos (antipsicóticos) na década de 50 do século passado revolucionou o tratamento da esquizofrenia. Os antipsicóticos demonstraram eficácia nos sintomas hoje denominados positivos (SHARMA; ANTONOVA, 2003), mas já na década de 60 ficou evidente que somente redução destes não assegurava melhora significativa no desempenho funcional (HEGARTY *et al.*, 1994).

Tem sido relatado que os antipsicóticos de primeira geração (convencionais) melhoram os sintomas positivos da esquizofrenia, porém não são eficazes nos sintomas negativos primários. Neste ponto é fundamental distingui-los dos sintomas negativos que são

secundários a depressão, privação ambiental, reação a sintomas positivos e efeitos colaterais de neurolépticos (FENTON; MCGLASHAN, 1994). Além do mais, verificou-se que os antipsicóticos convencionais, quando empregados no tratamento da fase aguda da esquizofrenia, prejudicavam a atenção e o processamento motor, reações adversas estas que, felizmente, diminuem com o uso da medicação em longo prazo (KING, 1999). Mais ainda, o tratamento dos efeitos colaterais extrapiramidais com anticolinérgicos é potencial causador de problemas cognitivos adicionais em pacientes com esquizofrenia, comprometendo a memória e a aprendizagem (STRAUSS *et al.*, 1990).

Por outro lado, os novos antipsicóticos (atípicos ou de segunda geração) tais como clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina têm revelado eficácia superior no tratamento dos comprometimentos cognitivos da esquizofrenia, quando comparados com os de primeira geração (KEEFE *et al.*, 1999). Contudo há uma grande heterogeneidade nas propriedades farmacológicas destes novos medicamentos e um diferente perfil de eficácia nos diversos sintomas cognitivos da esquizofrenia (SHARMA; ANTONOVA, 2003). Tem sido postulado que a olanzapina, por exemplo, possui um efeito significativo sobre algumas medidas de função executiva, aprendizagem e memória verbal, sendo inclusive de maior magnitude que aqueles encontrados previamente com clozapina e risperidona (MELTZER; MCGURK, 1999). A olanzapina também possui ação anticolinérgica, no entanto, parece que não se associa a piora do aprendizado e da memória (KEEFE *et al.*, 1999).

Em um recente estudo de meta-análise para avaliar os efeitos neuropsicológicos da clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona na esquizofrenia, Woodward *et al.* (2005) utilizaram duas abordagens. Uma conservadora e outra mais flexível, permitindo maior inclusão de estudos na análise. Na primeira, observaram que os antipsicóticos de segunda geração são superiores aos convencionais quanto à melhora global da função cognitiva e verificaram melhoras específicas na aprendizagem e velocidade de processamento. A análise com a inclusão de mais estudos estendeu o incremento da função cognitiva para mais outros domínios, a saber, atenção e fluência verbal. O estudo permitiu concluir que os antipsicóticos de segunda geração produzem uma moderada melhora dos déficits cognitivos na esquizofrenia e confirmou que antipsicóticos atípicos específicos têm efeitos diferenciados em certos domínios cognitivos.

1.5 O sono na esquizofrenia

Diversas alterações relacionadas ao sono foram descritas em pacientes com esquizofrenia. Já na década de 70, Reich *et al.* (1975) estudavam a possibilidade da utilização de medidas relativas ao sono tais como intensidade e latência do sono REM como parâmetros para identificar subtipos de esquizofrenia.

Desde a década de 80, uma redução dos estágios de sono profundo na fase de “non-rapid eye movement” (NREM 3 e 4), um aumento da latência e uma redução do conteúdo do sono REM foram descritos (OHTA; ENDO, 1985). Esses primeiros estudos sugeriam que, na esquizofrenia, havia uma marcada redução do sono e os pacientes estavam num estado de hiperalerta.

De forma semelhante, Hiatt *et al.* (1985) utilizando eletroencefalograma (EEG) em cinco pacientes esquizofrênicos recentemente re-hospitalizados e não medicados, encontraram uma redução da amplitude delta e aumento da latência do sono REM, em comparação com controles ambulatoriais normais. Consistente com outros relatos de déficits do estágio 4 do sono na esquizofrenia, Benson *et al.* (1991) confirmaram esses achados em 20 homens esquizofrênicos, nos quais foram examinadas as concentrações dos metabólitos das aminas biogênicas no fluido cérebro-espinhal (FCE). Esses autores demonstraram que as medidas do estágio 4 do sono em absoluto e corrigidas para o total de sono eram diretamente relacionadas com as concentrações do metabólito da serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) no FCE. O 5-HIAA no FCE também se relacionou com a quantidade do estágio 3 e com o tempo total de sono, sugerindo que a serotonina modula a quantidade do sono de ondas lentas de um modo geral e, possivelmente, também a duração do sono. O tempo total do estágio 4 do sono NREM também foi correlacionado com um metabólito da dopamina, o ácido homovanílico (HVA). Deve-se considerar que a especificidade desses achados é limitada, pois tais medidas são provavelmente relacionadas ao sono de forma geral e não são específicas para a esquizofrenia. No entanto, vale ressaltar que a participação de neurotransmissores como a dopamina e a serotonina na elaboração do sono, justificam a complexa relação encontrada entre as alterações do sono, o processo patológico da esquizofrenia e os medicamentos utilizados.

Examinando a arquitetura do sono e sua correlação com manifestações clínicas avaliadas através da BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) em pacientes esquizofrênicos, no primeiro episódio psicótico, não medicados, Poulin *et al.* (2003) identificaram que estes pacientes apresentaram dificuldade para iniciar, mas não para manter o sono. Novamente, a duração do estágio 4 do sono e a latência do sono REM mostraram-se diminuídas. As medidas do sono REM correlacionaram-se com as escalas de sintomas da BPRS, sugerindo que a fisiologia do sono REM compartilha um substrato comum com os sintomas desta doença. Vale ressaltar que a qualidade de vida relatada como inferior por pacientes esquizofrênicos está substancialmente associada a uma pobre qualidade do sono. Esta associação aparece tanto independentemente como sinergicamente com depressão, desconforto e efeitos colaterais de medicamentos (RITSNER *et al.*, 2004). Portanto, uma qualidade de sono inferior desempenha um papel importante na manutenção de uma qualidade de vida pobre e acarreta prejuízo na capacidade de desempenhar atividades em pacientes esquizofrênicos (HOFSTETTER *et al.*, 2005).

Alguns estudos sugerem que as anormalidades do sono estão relacionadas com a gravidade dos sintomas na esquizofrenia. Anormalidades identificadas por EEG no sono REM, mostraram-se associadas com sintomas negativos em pacientes esquizofrênicos em estudo conduzido por Tandon *et al.* (1992). Um estudo de Keshaven *et al.* (1995), em caráter preliminar, sugeria que déficits no sono delta podiam estar associados com evolução clínica relativamente pobre em pacientes com este diagnóstico. Estes déficits estariam relacionados aos sintomas negativos da esquizofrenia e, possivelmente, seriam mediados por comprometimento funcional de circuitos neurais fronto-talâmicos (KESHAVAN *et al.*, 1995). Tem sido demonstrado que os parâmetros do sono de ondas lentas são relativamente estáveis em avaliações prospectivas, enquanto que os relativos ao sono REM parecem mudar, talvez em relação a fases de evolução da doença ou ao tratamento. Tais achados sugerem que as alterações do sono de ondas lentas podem, pelo menos em parte, refletir características menos variáveis do processo esquizofrênico (KESHAVAN *et al.*, 1996).

Em corroboração aos achados anteriores, em um estudo objetivando investigar a relação entre a gravidade de sintomas e parâmetros do EEG durante o sono em pacientes com esquizofrenia indiferenciada crônica, Yang e Winkelman (2005) demonstraram que pacientes livres de medicação sofrem de sérios distúrbios na continuidade e na arquitetura do sono. Estes autores sugerem que as alterações do sono de ondas lentas e o comprometimento

cognitivo encontrados nestes pacientes podem se relacionar a uma similar anormalidade estrutural do cérebro.

Mais recentemente, contrariando achados anteriores, Lauer *et al.* (1997) compararam, através de polissonografia, 22 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia paranóide, livres de medicação, com 20 controles normais. Também avaliaram a razão cérebro-ventricular (RCV) através de tomografia computadorizada (TC). Nesse estudo, exceto para uma prolongada latência de início do sono, aumento do tempo de vigília e decréscimo do estágio 2 do sono, os pacientes mostraram sono REM e de ondas lentas comparáveis aos dos controles. A RCV estava aumentada em 71% dos pacientes, mas não associada com características clínicas ou padrões de ondas lentas e sono REM dos pacientes. Esses autores sugerem que os resultados comumente relatados de alterações no sono de ondas lentas e sono REM na esquizofrenia, refletem reminiscências de tratamentos neurolépticos anteriores ao invés da fisiopatologia da doença em si.

Com relação aos distúrbios respiratórios do sono (DRS), Ancoli-Israel *et al.* (1999) investigaram se os pacientes esquizofrênicos idosos teriam alta incidência de DRS e movimentos periódicos de extremidades (MPE). Também examinaram correlações entre o sono e variáveis clínicas, de tal forma que 48% dos pacientes tiveram pelo menos 10 eventos respiratórios por hora de sono e estes relataram mais sonolência diurna. Somente 14% dos pacientes tiveram, pelo menos, cinco MPE por hora de sono. Os autores concluíram que DRS é um achado comum na esquizofrenia. Obesidade, sexo masculino e uso prolongado de antipsicóticos são fatores de risco para DRS em pacientes psiquiátricos. Tem sido sugerido que pacientes esquizofrênicos que freqüentemente fazem uso crônico destes medicamentos, podem apresentar elevada ocorrência DRS, em parte, mediada pelo ganho de peso produzido por estes (WINKELMAN, 2001).

Martin *et al.* (2001) estudaram a atividade do ritmo circadiano e o nível de exposição à luz em 28 pacientes esquizofrênicos idosos com idade média de 58 anos. Os resultados mostraram que os indivíduos dormiram por 67% da noite e cochilaram em 9% do dia. Os pacientes com maiores alterações do sono e do ritmo circadiano eram menos saudáveis e tinham desempenho mais pobres em testes neuropsicológicos. Foi mostrado que aqueles com desempenho cognitivo melhor e com menor intensidade de sintomas extrapiramidais apresentavam-se mais alertas durante o dia. Nesse grupo, a idade mais

avançada estava associada com um nível inferior de exposição à luz. A duração do uso e doses maiores de antipsicóticos também estavam associados com uma redução do estado de alerta diurno e com um ritmo circadiano menos satisfatório. Observou-se que pacientes usando antipsicóticos mostraram-se mais sonolentos, tanto de dia quanto à noite, que aqueles que não usavam. É possível que um baixo nível de exposição à luz, uma redução da atividade social, os sintomas psiquiátricos associados e o uso de medicamentos contribuam para as alterações encontradas no ritmo circadiano. Deve ser ressaltado que uma relação entre o ritmo circadiano e o sono é esperada e por sua vez, as alterações dessas funções fisiológicas podem associar-se a redução da capacidade funcional.

Recentemente, uma meta-análise incluindo estudos sobre o sono de pacientes com esquizofrenia, não medicados no momento da aferição das medidas relacionadas ao sono, confirmou que os pacientes esquizofrênicos possuem distúrbios do sono que não são necessariamente consequência de tratamento com antipsicóticos, sugerindo que essas alterações são características intrínsecas da própria doença. O fato de que alguns distúrbios do sono podem ser amplificados por efeitos residuais de abstinência de neurolépticos, enquanto outros parecem amenizados pelo tratamento com os neurolépticos torna a compreensão de tais distúrbios mais complexa (CHOUINARD *et al.*, 2004).

Atualmente, as relações complexas entre o processo patológico da esquizofrenia, o uso de medicamentos, os distúrbios do sono e do ritmo e suas relações com a capacidade funcional permanecem por serem estudadas.

1.6 Antipsicóticos e sono na esquizofrenia

O uso de antipsicóticos de diferentes categorias nos últimos anos tem sido associado a efeitos diversos sobre o sono e a cognição.

Maixner *et al.* (1998) avaliaram os efeitos dos antipsicóticos no sono de pacientes esquizofrênicos e demonstraram uma melhora parcial em alguns parâmetros, sugerindo que a diminuição da latência do sono REM e o distúrbio da continuidade do sono representam anormalidades reversíveis. No entanto, estes autores sugerem que a redução do sono de ondas

lentas, não modificada pelo uso de antipsicóticos, pode representar uma alteração persistente na esquizofrenia.

Com base em observações anteriores da ocorrência de déficit do sono em pacientes esquizofrênicos, Salin-Pascual *et al.* (1999) analisaram os efeitos da olanzapina e demonstraram que continuidade e o tempo total do sono apresentavam uma melhora global após o uso deste. O tempo de alerta durante a noite reduziu-se e as principais mudanças na arquitetura do sono foram a redução do estágio 1, enquanto que os estágios NREM 2 e NREM 3 e 4 aumentaram significativamente. Nesse estudo, a densidade do sono REM também aumentou.

Foi descrito que a clozapina melhora a continuidade do sono e aumenta o tempo do estágio 2 do sono tanto no início do tratamento como no decorrer de pelo menos sete semanas (LEE *et al.*, 2001).

Comparando, através de polissonografia, medidas relativas ao sono em pacientes esquizofrênicos usando somente risperidona (n=5) e em uso apenas de haloperidol (n=5), Yamashita *et al.* (2002), identificaram que o sono de ondas lentas era mais prolongado nos pacientes em uso de risperidona, não encontrando nenhuma outra diferença significativa entre os grupos. Concluíram que a risperidona, por ser antagonista de serotonina e dopamina tem potencial para melhorar a qualidade do sono em pacientes esquizofrênicos. O mesmo autor demonstrou que os antipsicóticos atípicos melhoram a qualidade do sono percebida subjetivamente em pacientes esquizofrênicos comparados com os antipsicóticos convencionais. Sugere-se que a alta potência do bloqueio de receptores 5HT-2 pelos antipsicóticos atípicos pode estar envolvida no mecanismo subjacente desta melhora, que também se correlaciona com melhora dos sintomas negativos (YAMASHITA *et al.*, 2004).

Müller *et al.* (2004) investigaram os efeitos sub-crônicos da olanzapina no EEG de sono em pacientes esquizofrênicos, com predominância de sintomas negativos. Os resultados mostraram que os pacientes melhoraram nos escores globais de sintomas medidos pela PANSS. Houve uma melhora significativa na eficiência do sono e um aumento do sono de ondas lentas e sono REM. Em concordância com estudos anteriores, esses autores postulam que a melhora do sono foi relacionada a um aumento da eficiência do sono e do

sono NREM 3 e 4, os quais podem estar relacionados com as propriedades antagonistas serotoninérgicas da olanzapina.

O déficit do sono delta também foi estudado como fator preditivo da resposta terapêutica de pacientes esquizofrênicos a olanzapina. Salin-Pascual *et al.* (2004) verificaram que o achado de um déficit do sono de ondas lentas antes do início do tratamento e a melhora deste sono após o tratamento relacionam-se com uma boa resposta à olanzapina.

Em um estudo de revisão conduzido por Monti e Monti (2004) estão resumidos os distúrbios do sono encontrados em pacientes esquizofrênicos previamente tratados ou não, como sendo caracterizados por insônia inicial e intermediária. Além do mais o estágio 4, o sono de ondas lentas (estágios 3 e 4), o sono não-REM em minutos e a latência do sono REM estão diminuídos. Baseados nessa revisão, os autores concluíram que a olanzapina, a risperidona e a clozapina aumentam significativamente o tempo total e o estágio 2 do sono. A risperidona e a olanzapina, mas não a clozapina, aumentam o sono de ondas lentas. Em um estudo não randomizado foi mostrado que os antipsicóticos atípicos são benéficos para a qualidade do sono em pacientes idosos com esquizofrenia (YAMASHITA *et al.*, 2005).

Heres *et al.* (2006) revisaram os resultados de estudos realizados comparando duas drogas entre os antipsicóticos de segunda geração. De 42 estudos incluídos, 33 eram patrocinados por uma companhia farmacêutica e, em 90% dos casos relatavam um desfecho favorável à droga do patrocinador.

Com relação à produção de sintomas negativos por haloperidol ou risperidona, em dose única, em indivíduos normais, Artaloytia *et al.* (2006) verificaram que ambos produziram estes sintomas de forma semelhante. Estes autores sugerem que os ensaios clínicos com antipsicóticos devem levar em consideração a presença de sonolência como um possível fator de confusão na avaliação dos sintomas negativos.

Uma meta-análise, objetivando determinar os efeitos clínicos, segurança e custo-efetividade da risperidona comparada com olanzapina (JAYARAM *et al.*, 2006), revelou que há um alto índice de discordância entre os ensaios clínicos. Foi sugerido que existem poucas diferenças entre a risperidona e a olanzapina exceto no que diz respeito a reações adversas.

Em resumo, as relações entre o uso dos diferentes antipsicóticos, as alterações do sono e a avaliação clínica ainda são contraditórias.

1.7 Sono e cognição na esquizofrenia

Não de agora, a literatura tem demonstrado que há uma relação entre o sono e a memória. Tanto em humanos como em animais, o sono desempenha um papel essencial na consolidação da memória (PEIGNEUX *et al.*, 2001). Tem-se afirmado que a consolidação da memória declarativa está associada com o sono de ondas lentas (PLIHAL; BORN, 1999) e a consolidação da memória processual está associada com o sono REM (SMITH, 2001).

Alguns poucos estudos tem buscado avaliar a relação entre o sono e o desempenho cognitivo na esquizofrenia. Cazzullo *et al.* (1977) examinaram correlações entre o desempenho cognitivo diurno e padrões de sono em um grupo de 11 indivíduos com esquizofrenia e comparados a 11 pacientes não esquizofrênicos, portadores de transtornos de personalidade e depressão. Os resultados mostraram que havia uma relação entre o sono REM e a atividade cognitiva, além de diferenças peculiares a essas condições nosológicas.

Taylor *et al.* (1992) estudaram 18 pacientes esquizofrênicos hospitalizados livres de medicação durante duas semanas. Todos foram submetidos a EEG realizado durante o sono e a uma bateria neuropsicológica para aferir a memória e outros aspectos do desempenho cognitivo. De forma interessante, o sono REM em minutos e a densidade REM no primeiro período do sono mostraram correlação negativa com o desempenho cognitivo. Já o sono REM em minutos ocorrendo depois do primeiro período de sono REM apresentou correlação positiva com o desempenho neuropsicológico. Mais recentemente, Hofstetter *et al.* (2003) mostraram que o cronotipo vespertino, em pacientes com esquizofrenia, está associado com a função cognitiva, a sintomatologia e a qualidade do sono. Um outro estudo dá conta de que o comprometimento da memória viso-espacial está associado com uma redução do sono de ondas lentas na esquizofrenia (GÖDER *et al.*, 2004). Manoach *et al.* (2004) demonstraram uma falha na consolidação sono-dependente da aprendizagem processual em pacientes esquizofrênicos crônicos medicados.

O comprometimento da memória viso-espacial está associado com uma diminuição do sono de ondas lentas na esquizofrenia (GÖDER *et al.*, 2004).

Manoach *et al.* (2004) testaram a hipótese de que pacientes com esquizofrenia tinham um déficit na aprendizagem processual sono-dependente. Demonstraram uma falha na consolidação sono-dependente da aprendizagem processual em pacientes esquizofrênicos crônicos medicados.

Interrupção do sono e do ritmo circadiano em pacientes esquizofrênicos idosos é mais extensiva do que em controles normais pareados por sexo e idade, o que sugere não poder ser atribuída somente à idade avançada destes pacientes. Isto indica a necessidade de se desenvolver e adotar parâmetros específicos para abordar as dificuldades do sono em pacientes esquizofrênicos idosos (MARTIN *et al.*, 2005).

Em pacientes esquizofrênicos, o sono de má qualidade pode desempenhar um papel específico na manutenção de uma qualidade de vida pobre e na persistência do prejuízo na capacidade de resolução de problemas (HOFSTETTER *et al.*, 2005).

Analisando a potência do sono delta e a desempenho neuropsicológico em 16 pacientes com esquizofrenia em uso regular de amisulprida, comparados com 17 controles normais, Goder *et al.* (2006) encontraram nestes últimos, correlações positivas significativas no desempenho matutino entre a memória declarativa, aprendizagem processual e atenção e a potência do sono delta, especialmente nos canais frontais. Os autores interpretaram estes resultados em termos de disfunções nas conexões tálamo-cortical e pré-frontal na esquizofrenia.

A relação entre a arquitetura do sono e o desempenho da atenção foi avaliada em pacientes esquizofrênicos livres de medicação e controles sadios por Forerst *et al.* (2006). Os resultados dão suporte à hipótese de que existe uma relação entre o sono não REM e o desempenho cognitivo tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com esquizofrenia.

Dado que os distúrbios do sono e as disfunções cognitivas, com frequência, fazem parte das manifestações clínicas da esquizofrenia, estudar as suas possíveis correlações e implicações na evolução clínica da doença parece ser um caminho promissor para o desvelamento de mecanismos envolvidos neste complexo e intrigante transtorno mental.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Em pacientes com esquizofrenia, estudar os padrões do sono e do ritmo, o perfil neurocognitivo e suas relações com parâmetros clínicos e funcionais.

2.2 Objetivos específicos

Em pacientes portadores de esquizofrenia, identificar:

A qualidade do sono

A presença de sonolência diurna

O cronotipo preferencial

Os fatores que influenciaram o cronotipo

O perfil cognitivo através de testes neuropsicológicos

As características das comorbidades associadas

A capacidade funcional

Em pacientes portadores de esquizofrenia, comparar:

A qualidade do sono, o grau de sonolência diurna, o cronotipo e as comorbidades com as variáveis clínico-terapêuticas;

O desempenho cognitivo e a capacidade global do funcionamento com as características clínico-terapêuticas.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento

Trata-se de estudo observacional, transversal, em pacientes com diagnóstico anterior de esquizofrenia, em uso de antipsicóticos convencionais ou de última geração, quanto à capacidade funcional, alterações do sono e perfil neurocognitivo.

3.2 Local e horário do estudo

O estudo foi realizado no ambulatório do Hospital de Saúde Mental de Messejana no período da manhã.

3.3 Constituição da amostra

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia confirmados de acordo com os critérios de diagnóstico para pesquisa da Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 (OMS, 1998), num total de 82 indivíduos, estando 30 em uso de Olanzapina, 30 usando Risperidona, ambos antipsicóticos de segunda geração, e 22 em uso de antipsicóticos de primeira geração ou convencionais.

3.4 Critérios de inclusão

Os pacientes eram alfabetizados, com idade entre 15 e 65 anos, preenchiam os critérios de diagnóstico para pesquisa da CID-10 para esquizofrenia (**Anexo B**), estavam em

uso de risperidona, olanzapina (antipsicóticos de segunda geração) ou antipsicóticos de primeira geração, continuamente há pelo menos três meses.

3.5 Critérios de exclusão

- História de dependência química;
- Uso concomitante de antipsicóticos de categorias diferentes da atual nos últimos três meses;
- Uso concomitante de agentes hipnoindutores clássicos;
- Ser portador de retardo neuropsicomotor, epilepsia ou outra doença neurológica, diagnosticada anteriormente.

3.6 Aspectos éticos e consentimento livre e esclarecido

Os pacientes assinaram um Termo de Consentimento, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, após informação e aceitação dos objetivos da pesquisa (Anexo A).

3.7 Instrumentos de avaliação

Foram utilizadas medidas para avaliação da capacidade de funcionamento, gravidade das comorbidades, qualidade do sono, sonolência diurna, cronotipo e uma bateria de testes neurocognitivos. Os pacientes foram entrevistados utilizando-se um questionário estruturado. O grau de escolaridade foi determinado através do número de anos de escola frequentados (Anexo C).

3.7.1 Escala de Avaliação Global do Funcionamento – AGF (Anexo D).

Corresponde ao Eixo V da Avaliação Multiaxial do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – Texto Revisado (DSM-IV-TR) da Associação Psiquiátrica Americana (APA, 2002). Foi usada para pontuar o nível global de funcionamento do indivíduo – psicológico, social e ocupacional – no momento da avaliação.

3.7.2 Índice de Comorbidades – *Cumulative Illness Rating Scale* – CIRS (LINN *et al.*, 1968).

O CIRS é um instrumento validado (XAVIER *et al.*, 2003) e foi utilizado para identificar e definir a gravidade de disfunções associadas, permanentes ou temporárias, nos sistemas: cardiovascular e respiratório, trato gastrointestinal (TGI), sistema geniturinário, músculo-esquelético e tegumentar, neuropsicológico e endócrino (Anexo E).

3.7.3 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh – IQSP

A qualidade do sono foi avaliada através do IQSP (Anexo F) que consta de 19 questões auto-avaliativas e cinco questões avaliadas pelo companheiro (a) ou convivente (se um deste for possível). Apenas as questões auto-avaliativas são incluídas na pontuação. Os 19 quesitos auto-avaliativos são combinados para formar sete componentes de avaliação: 1) qualidade de sono subjetiva; 2) latência do sono; 3) duração do sono; 4) eficiência do sono; 5) distúrbios do sono; 6) uso de medicação hipnótico-sedativa; 7) disfunção diurna. Em cada componente é atribuído de 0 a 3 escores, sendo que “0” indica nenhuma dificuldade e “3” indica dificuldade severa. A pontuação dos sete componentes é posteriormente adicionada para formar um escore “global”, tendo de 0 a 21 pontos. Um escore global superior a cinco é considerado indicador de má qualidade do sono (BUYASSE *et al.*, 1989).

3.7.4 Escala de Sonolência de Epworth (ESE)

A ESE (Anexo G) foi utilizada para avaliação da sonolência diurna. Trata-se de um questionário de fácil aplicação através do qual se pergunta sobre a probabilidade de adormecer em oito situações diferentes. Os pacientes atribuem valores de zero (nenhuma chance), um (pequena chance), dois (chance moderada) ou três (grande chance) para cada

questão. O escore máximo a ser atingido é de 24 pontos. Um escore igual ou maior que 10 é considerado indicativo de sonolência excessiva diurna (JOHNS, 1992).

3.7.5 Questionário de Horne e Östberg (Anexo H)

A escala de cronotipo (escala de *Morningness-eveningness* de Horne e Ostberg, 1976), já validada e adaptada às características e hábitos de nossa população (BENEDITO-SILVA *et al.*, 1990), foi utilizada para a identificação de preferência matinal ou vespertina. O indivíduo foi então classificado como definitivamente vespertino (16 a 30), moderadamente vespertino (31 a 41), nem matutino nem vespertino (42 a 58), moderadamente matutino (59 a 69) e definitivamente matutino (70 a 86).

3.7.6 Testes Cognitivos

3.7.6.1 Teste de Blocos de Corsi (WECHSLER, 1997).

Tem por objetivo avaliar a amplitude de memória não-verbal imediata (atencional) e controle mental. É um sub-teste dividido em duas etapas. Na primeira (ordem direta), o examinador toca em seqüências crescentes de blocos afixados em um tabuleiro e pede-se ao sujeito que repita os toques na mesma ordem que lhe são fornecidas; na segunda (ordem inversa), pede-se que o sujeito repita os toques na ordem inversa da que são apresentadas (Anexo I). O tempo de aplicação variou entre 5 a 10 minutos.

3.7.6.2 Teste de Dígitos (WECHSLER, 1997).

Este teste tem por objetivo avaliar a amplitude de memória verbal imediata (atencional) e controle mental. É um sub-teste dividido em duas etapas. Na primeira (ordem direta), pede-se ao sujeito que repita séries crescentes de números na mesma ordem em que lhe são fornecidas; na segunda (ordem inversa), pede-se que o sujeito repita as séries na ordem inversa da que são apresentadas (Anexo J). O tempo de aplicação oscilou entre 5 e 10 minutos.

3.7.6.3 Teste de Stroop (SPREEN; STRAUSS, 1998)

Avalia a seletividade atencional e a flexibilidade cognitiva que permitem que se inibam respostas impulsivas ou firmemente estabelecidas em prol da instrução oferecida. O sujeito deve dizer o mais rapidamente possível as cores de uma série de retângulos impressos em uma folha (Cartão I), depois deve dizer as cores em que palavras neutras são impressas em uma segunda folha (Cartão II), e, finalmente, dizer as cores de tintas em que nomes conflitantes de cores são escritos (p.ex., a palavra “marrom” impressa em tinta verde) (Cartão III) (Anexo L). O tempo de aplicação foi de aproximadamente cinco minutos.

3.7.6.4 Teste de Fluência Verbal – Categoria Animais (BRUCKI *et al.*, 1997).

Este teste avalia a capacidade de evocar palavras sob condições delimitadas. Pede-se ao sujeito que fale o maior número possível de nomes de animais durante um minuto.

3.8 Procedimentos

Todos os pacientes foram entrevistados por um psiquiatra – o próprio pesquisador - para confirmação do diagnóstico, preenchimento da Ficha Clínica de Pesquisa (Anexo C) pontuação da AGF e do CIRS. Depois responderam os Instrumentos relativos ao sono: IQSP, ESSE e Questionário de Horne e Ostberg. Em seguida foram submetidos aos Testes Cognitivos na seguinte ordem: Fluência Verbal, Dígitos, Blocos de Corsi e Stroop. Os instrumentos sobre sono e os testes cognitivos foram aplicados por três avaliadores previamente treinados.

3.9 Análise estatística

Os dados são expressos através de média, mediana, desvio padrão, erro padrão e valores percentuais, quando apropriado. Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnoff para avaliação da normalidade residual, o teste de Levene para avaliação de igualdade de variância e o Teste exato de Fisher. Os pacientes foram agrupados conforme o tipo de antipsicótico

utilizado. Para comparação entre os grupos foi utilizada ANOVA seguida do teste *post-hoc* de Bonferroni. O teste de correlação de Pearson foi usado entre variáveis clínicas e os escores das escalas de sono e comorbidades. O teste de correlação de Spearman foi utilizado entre os resultados da AGF, os escores dos testes neuropsicológicos aplicados e as variáveis clínicas lineares. Os resultados com $P < 0,05$ foram incluídos posteriormente como covariáveis. Foi utilizada análise fatorial entre as variáveis clínicas, os escores do IQSP, os escores do AGF e os resultados dos testes neurocognitivos. O modelo fatorial foi ajustado utilizando covariáveis selecionadas dentre aquelas que apresentaram $p < 0,05$ no teste de correlação significância foi de 95%. Os dados foram submetidos a um pacote do SPSS *for*

4 RESULTADOS

O estudo foi desenvolvido com 82 pacientes portadores de esquizofrenia, sendo 42 (51,2%) do sexo masculino com idade entre 17 e 59 anos ($35,2 \pm 10,4$). A duração estimada do tempo de tratamento oscilou entre 6 a 72 meses ($7,8 \pm 10,2$). A escolaridade avaliada pelo número de anos variou entre 1 a 5 ($3,0 \pm 1,6$). Trinta pacientes (36,6%) usavam olanzapina, 30 (36,6%) risperidona e 22 (26,8%) antipsicóticos convencionais que incluíam haloperidol, clorpromazina e levomepromazina. As características demográficas nos pacientes classificados quanto ao tipo de droga utilizada são demonstradas na Tabela 1. Os pacientes em uso de antipsicóticos convencionais eram todos do sexo feminino, com idade mais avançada, tinham maior tempo de tratamento e nível educacional mais baixo (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos dos 82 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em uso de olanzapina, risperidona e antipsicóticos convencionais.

	Olanzapina N = 30	Risperidona N = 30	Antipsicóticos Convencionais N = 22	Total N = 82	ANOVA ou Chi-quadrado F; valor de P
Gênero (M/F)	23/7	19/11	0/22	42/40	1,56; 0,04
Idade (anos)					
Variação	18-54	17-59	33-56	17-59	
Média±DP	$33,6 \pm 10,0^a$	$30,9 \pm 9,6^a$	$43,5 \pm 7,2$	$35,2 \pm 10,4$	12,7; 0,00
Duração do tratamento (m)					
Variação	6-20	6-20	6-72	6-72	
Média±DP	$4,4 \pm 4,1^a$	$5,4 \pm 5,7^a$	$15,7 \pm 15,8^a$	$15,7 \pm 10,2$	10,8; 0,00
Anos de escola					
Variação	1-5	1-5	1-5	1-5	
Média±DP	$3,96 \pm 1,22^a$	$3,17 \pm 1,55^a$	$1,91 \pm 1,47$	$3,0 \pm 1,3$	11,5; 0,000

Abreviaturas: M/F-Masculino/Feminino; m-meses.

^a Teste post-hoc de Bonferroni com Antipsicóticos Convencionais, $p < 0,01$.

Na amostra estudada, observou-se que as alterações do sono, as comorbidades associadas e a capacidade funcional apresentavam grande variabilidade. Os resultados relativos à capacidade funcional avaliada pela AGF, a quantidade do sono avaliada pelo IQSP, a sonolência diurna avaliada pela ESE e a gravidade das comorbidades avaliadas pelo CIRS, nos pacientes classificados quanto ao uso de diferentes tipos de antipsicóticos estão especificados na Tabela 2.

Na população total estudada, a capacidade funcional avaliada através da AGF apresentou uma variação entre 20 e 95 ($58,4 \pm 15,9$). Os pacientes em uso de antipsicóticos convencionais apresentavam maior incapacidade de acordo com a AGF quando comparados ao grupo em uso de risperidona ($P < 0,05$).

O IQSP oscilou entre 1 e 12 ($6,0 \pm 2,9$) e não apresentou variação entre os grupos (Tabela 2). No grupo total, 41 pacientes (50%) apresentavam má-qualidade do sono ($\text{IQSP} > 5$). Quinze pacientes em uso de antipsicóticos convencionais (68,2%), 13 em uso de risperidona (43,3%) e 13 em uso de olanzapina (43,3%) apresentaram má qualidade do sono ($\text{PSQI} > 5$). Os resultados referentes aos diferentes domínios do IQSP e de acordo com o tipo de medicamento utilizado estão representados no Gráfico 1 e não se observou diferença entre os casos classificados pelo tipo de antipsicótico utilizado.

O grau de sonolência diurna, avaliado pela ESE, oscilou entre zero e 18 ($6,3 \pm 4,6$). No grupo total, 20 pacientes (24,4%) apresentavam sonolência excessiva diurna ($\text{ESE} \geq 10$). Dez pacientes em uso de olanzapina (33,3%), seis de risperidona (20%) e quatro de antipsicóticos convencionais (18,2%) foram classificados como tendo sonolência excessiva diurna ($\text{ESS} \geq 10$) e não foi observada variação entre os grupos (Tabela 2).

No grupo total estudado, as comorbidades mais freqüentemente relatadas foram queixas cardiovasculares e respiratórias ($N=21$; 27%), particularmente hipertensão arterial, seguidas de psicológicas ($N=15$; 19%), osteoarticulares ($N=14$; 18%), queixas endócrino-metabólicas ($N=11$; 13%), gastrintestinais ($N=10$; 13%) e geniturinárias ($N=8$; 10%). Não houve diferença entre os grupos quanto à gravidade das comorbidades associadas, avaliadas pelo CIRS.

Tabela 2 – Resultados das escalas comportamentais de pacientes com esquizofrenia classificados quanto ao tipo de medicamento utilizado.

Escola	Olanzapina N = 30	Risperidona N = 30	Antipsicóticos Convencionais N = 30	Total N = 82	ANOVA F, valor de P
AGF					
Varição	20-95	30-90	30-61	20-95	
Média±DP	59,9±17,6	62,8±16,5 ^a	50,2±8,7	58,4±15,9	4,56; 0,01 ^a
IQSP					
Varição	2-12	1-12	4-12	2-12	
Média±DP	5,45±2,2	5,79±2,5	7,32±2,5	6,09±2,9	2,92; 0,059
ESE					
Varição	0-18	0-15	0-14	0-18	
Média±DP	7,4±5,0	6,0±4,5	5,3±4,1	6,3±4,6	1,45; 0,24
CIRS					
Varição	0-6	0-8	0-6	0-8	
Media±DP	1,4±1,9	1,0±1,9	0,95±1,5	1,15±1,8	0,53; 0,58

Abreviaturas: AGF – Escala de Avaliação Global do Funcionamento; IQSP - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ESE - Escala de Sonolência de Epworth; CIRS – Índice de Comorbidades.

^a Teste *pos-hoc* de Bonferroni, comparação com antipsicótico convencional, $p < 0,05$.

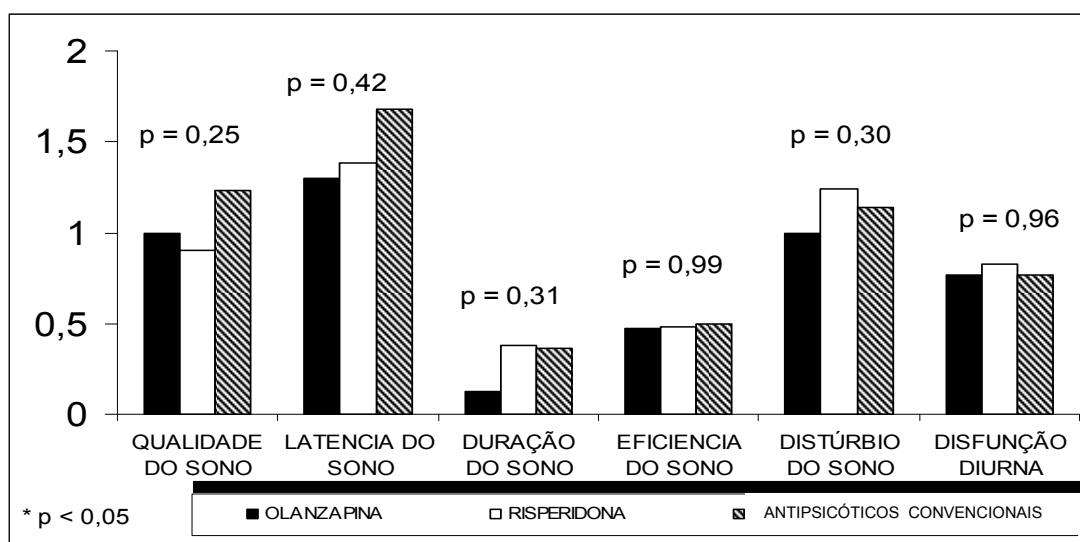


Gráfico 1 – Componentes individuais do Índice de Qualidade do Sono (IQSP) em 82 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia classificados de acordo com o uso de risperidona (N=30), olanzapina ou (N=30) antipsicóticos convencionais (N=22).

Uma análise de correlação (Teste de correlação de Pearson) entre os parâmetros clínicos e os escores das escala de Pittsburgh (IQSP), Epworth (ESE), Horne-Ostberg (HO = Cronotipo) e Índice de comorbidades associadas (CIRS) é apresentada na Tabela 3. Aqueles com $P < 0,05$ serão incluídos posteriormente como covariáveis em uma análise fatorial múltipla. A idade correlacionou-se diretamente com o tempo de tratamento e com o cronotipo e inversamente com a escolaridade. A escolaridade correlacionou-se inversamente com os escores da Escala de Horne-Ostberg, indicando que uma melhor escolaridade estava relacionada com a preferência matutina. Os escores do IQPS correlacionaram-se inversamente com os anos de escola mostrando uma relação entre melhor escolaridade e melhor qualidade do sono. Os escores da ESE mostraram uma tendência de correlação negativa com o tempo de tratamento ($P=0,07$). Curiosamente, a gravidade das comorbidades não estava correlacionada com a idade, duração do tratamento, anos de escola, qualidade do sono ou sonolência diurna excessiva.

Tabela 3 – Resultados do teste de correlação de Pearson entre os parâmetros clínicos e os escores das escalas relativas ao sono e comorbidades de 82 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia.

	Idade (a)	TT	Escolaridade	IQSP	ESE	CIRS
TT	$r=0,359^{**}$ $p=0,001$					
Escolaridade	$r=-0,250^{*}$ $p=0,03$	$r=-0,150$ $p=0,20$				
IQSP	$r=0,113$ $p=0,31$	$r=0,088$ $p=0,44$	$r=-0,356^{**}$ $p=0,002$			
ESE	$r=-0,081$ $p=0,47$	$r=-0,204$ $p=0,07$	$r=0,058$ $p=0,62$	$r=0,010$ $p=0,92$		
CIRS	$r=0,088$ $p=0,41$	$r=0,062$ $p=0,59$	$r=-0,064$ $p=0,59$	$r=0,069$ $p=0,54$	$r=-0,028$ $p=0,81$	
Cronotipo	$r=0,263^{*}$ $p=0,01$	$r=-0,030$ $p=0,79$	$r=-0,234^{*}$ $p=0,04$	$r=-0,062$ $p=0,58$	$r=-0,128$ $p=0,25$	$r=-0,081$ $p=0,48$

Abreviaturas: TT= Tempo de Tratamento; IQSP= Índice de qualidade de sono de Pittsburgh; ESE= Escala de sonolência de Epworth; CIRS= Índice de comorbidades; a=anos.

****** A correlação é significativa ao nível de 0,01;

***** A correlação é significativa ao nível de 0,05.

Uma análise fatorial entre os resultados das escalas que avaliaram a capacidade funcional (AGF), a qualidade do sono (IQSP) e as variáveis clínicas é apresentada na Tabela 4. Após análise fatorial, observou-se que a pior capacidade funcional associou-se com a idade mais avançada, um número reduzido de anos escolares e maior gravidade das comorbidades. A má qualidade do sono associou-se com o gênero feminino ($P=0,003$) e com um menor número de anos escolares ($P=0,005$). A associação entre o gênero feminino e a má-qualidade do sono permaneceu após o ajuste para a escolaridade e tipo de antipsicóticos utilizado ($P=0,01$). Observou-se uma tendência de associação entre a capacidade funcional e a qualidade do sono ($P=0,07$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise fatorial simples entre as variáveis clínicas e comportamentais e a capacidade funcional, avaliada pela Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF) e qualidade do sono avaliada pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP).

Variáveis	AGF ANOVA, valor de P	IQSP
Gênero (M/F)	1,139; 0,289	9,686;0,003**
Idade (anos)	4,919; 0,029*	1,281;0,261
Escolaridade (anos)	5,921; 0,017*	8,489;0,005**
Duração do tratamento	2,697; 0,105	1,503;0,524
IQSP	3,180; 0,078	-
AGF	-	3,180;0,078
ESSE	0,528; 0,570	0,165; 0,686
CIRS	4,397;0,039*	0,177; 0,675
Cronotipo	0,001;0,977	0,089; 0,766

Abreviaturas: M/F= Masculino/Feminino; IQSP - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; AGF – Avaliação Global do Funcionamento; ESE - Escala de Sonolência de Epworth; CIRS – Índice de comorbidades.

* Associação é significativa ao nível de 0,05.

** Associação é significativa ao nível de 0,01.

Com relação ao cronotipo e considerando o grupo total, 08 pacientes (9,8%) eram do tipo definitivamente vespertinos, 39 (47,6%) eram moderadamente vespertinos, 33 (40,2%) eram indiferentes, 02 (2,4%) eram moderadamente matutinos e nenhum era definitivamente matutino.

Observou-se uma associação entre o cronotipo e a idade ($F= 6,32$; $P= 0,01$), de tal forma que os pacientes mais jovens apresentavam uma preferência mais vespertina (Gráfico 2).

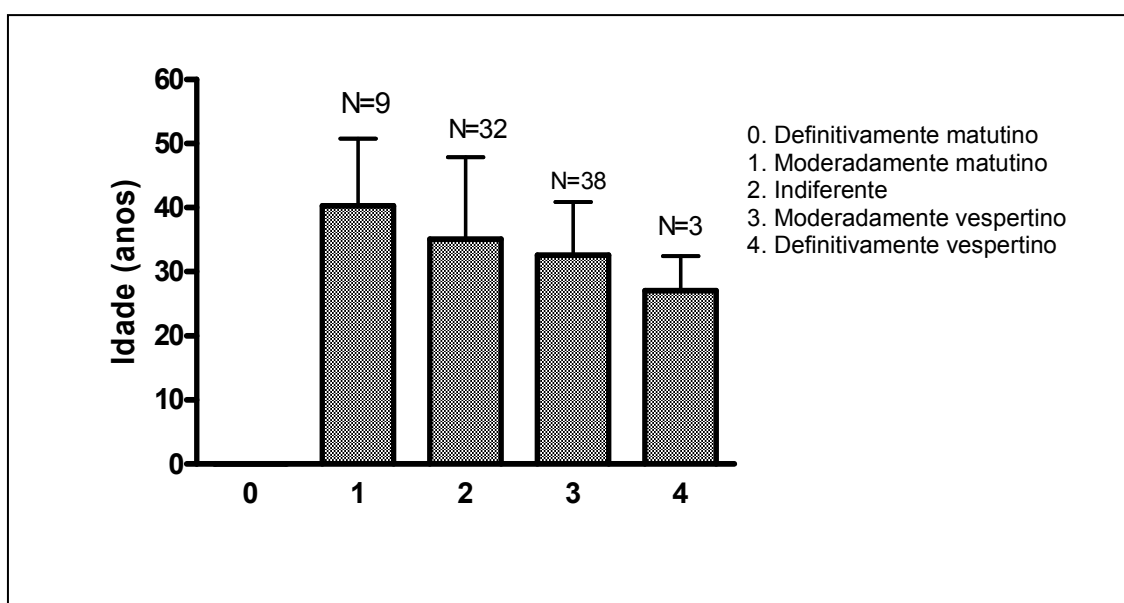


Gráfico 2 – A distribuição do cronotipo, em 82 pacientes com esquizofrenia, mostrou que os pacientes mais jovens são mais vespertinos.

A distribuição do cronotipo relacionada ao gênero esta representada no Gráfico 3. Observou-se que os homens apresentaram uma preferência mais vespertina (ANOVA, $F= 4,06$; $P=0,04$).

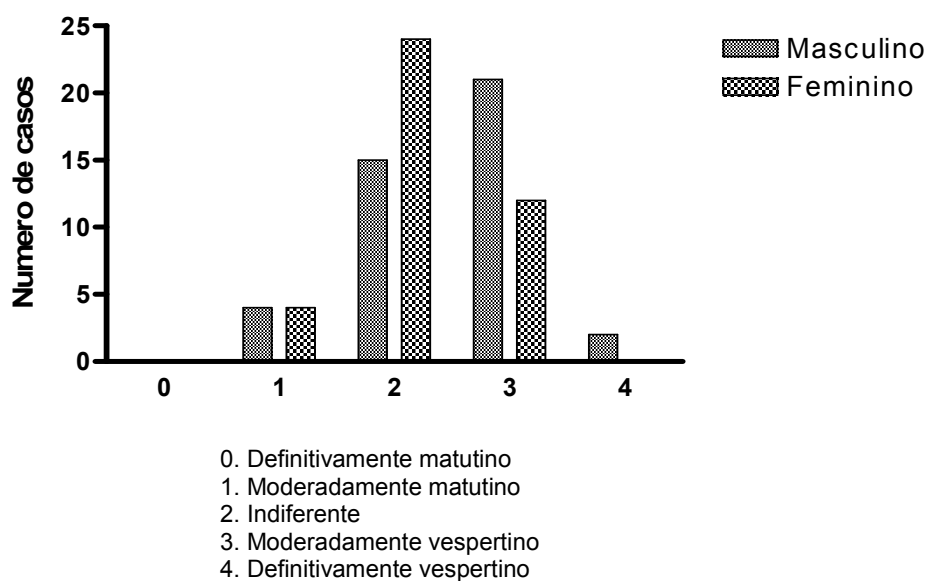


Gráfico 3 – A distribuição do cronotipo, em 82 pacientes com esquizofrenia, de acordo com o gênero, revelou que os homens apresentaram uma preferência mais vespertina.

A análise do cronotipo nos pacientes classificados quanto ao tipo de antipsicótico utilizado revelou que não houve diferença entre os grupos (ANOVA, $F=0,66$; $P=0,57$).

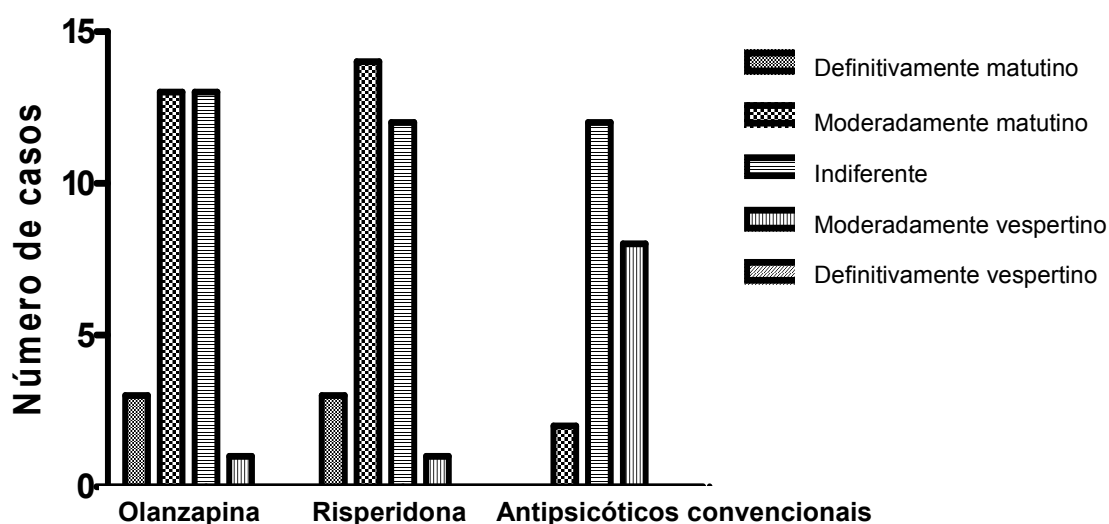


Gráfico 4 – A análise do cronotipo de acordo com o tipo de antipsicótico utilizado não revelou diferença entre os grupos.

A avaliação neuropsicológica nos pacientes, classificados quanto ao tipo de antipsicótico utilizado, é exibida na Tabela 5. O teste de Stroop revelou-se alterado na maioria dos casos (N=75; 91,5%) e não se observou diferença entre os grupos (Gráfico 5). O Teste de Dígitos Direto apresentou uma tendência de diferença entre os grupos (P=0,06). O Teste Categórico revelou-se diferente entre os grupos: aquele em uso de antipsicóticos convencionais mostrou resultados inferiores sugerindo um maior comprometimento cognitivo (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados dos testes neurocognitivos nos 82 pacientes com esquizofrenia classificados de acordo com o tipo de antipsicótico utilizado.

Testes	Olanzapina	Risperidona	Antipsicóticos convencionais	ANOVA F; valor de P	Total
Stroop (s)					
Variação	14-70	16-72	18-57	0,01;0,98	30,91-41,42
Média± EP	36,17±2,56	35,73±2,30	36,23±2,37		36,02±1,39
Corsi direto (%)					
Variação	1-84	1-84	2-63	1,54;0,22	1-84
Média±EP	30,27±4,36	23,86±5,08	18,59±3,92		24,80±2,67
Corsi indireto (%)					
Variação	1-90	1-84	1-63	1,73;0,18	1-90
Média± EP	27,37±4,40	22,24±5,24	14,64±2,73		22,07±2,73
Digito direto (%)					
Variação	1-95	1-95	3-22	2,87;0,06	1-95
Média± EP	33,86±5,90	30,47±6,88	10,36±2,15		28,29±3,79
Dígitos indireto (%)					
Variação	3-98	3-91	3-71	1,56;0,21	3-98
Média± EP	34,44±4,92	28,05±6,15	19,87±5,63		28,84±3,26
Categórico (N)					
Variação	1-20	6-26	5-16	5,63;0,005**	1-26
Média± EP	13,36±0,70	12,21±0,78	10,09±0,59		12,14±0,44

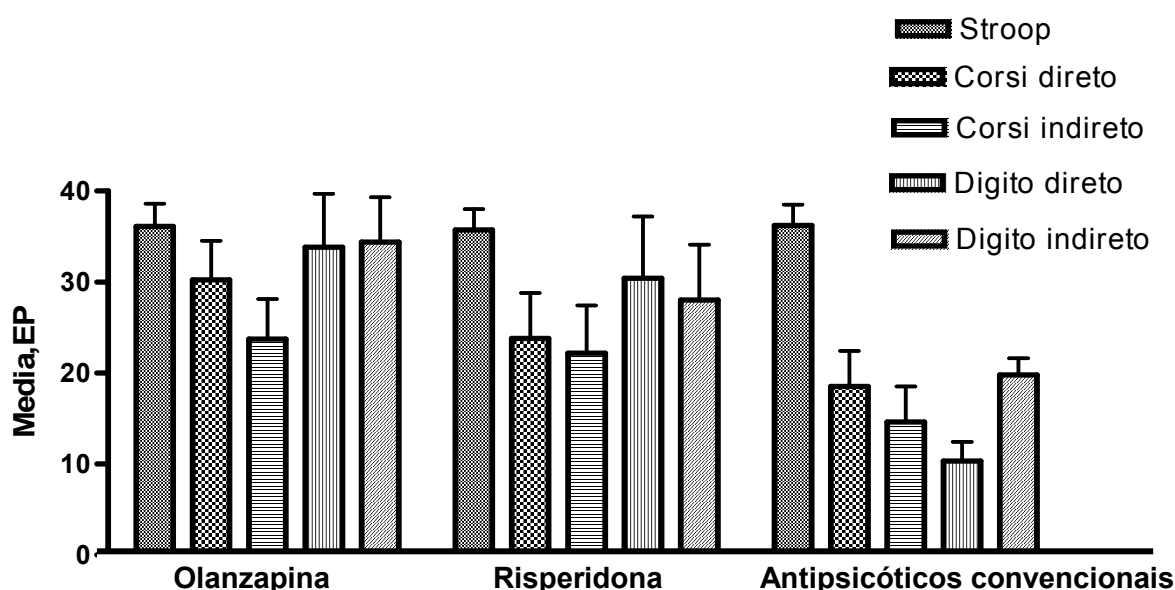


Gráfico 5 – Os resultados dos testes neurocognitivos, em 82 pacientes com esquizofrenia, de acordo com o tipo de antipsicótico utilizado, mostram que o Teste de Stroop não revela diferença entre os grupos, enquanto que o grupo em uso de antipsicótico convencional apresenta uma tendência para piores resultados com o teste de dígitos direto.

Um teste de correlação entre as variáveis clínicas, os resultados da avaliação global de funcionamento e os resultados dos testes cognitivos são apresentados na Tabela 6. Aqueles com $P < 0,05$ serão incluídos posteriormente como covariáveis na análise fatorial. A duração do tratamento correlacionou-se negativamente com o teste de Dígitos Direto e não com os outros testes neuropsicológicos. A idade apresentou uma correlação negativa com os escores do AGF e uma correlação positiva com o teste de Stroop. A escolaridade correlacionou-se positivamente com os escores da AGF e com os testes de Dígitos direto, Dígitos indireto, Corsi Indreto e Categórico. Observou-se uma correlação negativa com os testes de Stroop. Não houve correlação com o teste de Corsi Direto.

Tabela 6 - Teste de correlação de Spearman entre as variáveis clínicas, os resultados da avaliação global de funcionamento e os resultados dos testes cognitivos.

		AGF	Stroop	Dígitos Direto	Dígitos Indireto	Corsi Direto	Corsi Indireto	Categórico
Idade (a)	R	-0,2309	0,2656	-0,1206	-0,2038	-0,0292	-0,1372	-0,1857
	p	0,0369*	0,0159*	0,2836	0,0698	0,7955	0,2221	0,0969
TT(m)	R	-0,2136	0,0857	-0,2076	0,0166	-0,0104	-0,2023	-0,1708
	p	0,0571	0,4495	0,0274*	0,8852	0,9272	0,0738	0,1324
Escolaridade	R	0,3043	-0,2661	0,2600	0,4515	0,2116	0,4674	0,3658
	p	0,0089**	0,0229*	0,0274*	0,0001**	0,0744	0,0000**	0,0016**

Abreviaturas: TT= Tempo de Tratamento; AGF= Avaliação global de funcionamento; a= anos; m=meses.

** A correlação é significativa ao nível de 0,01;

* A correlação é significativa ao nível de 0,05

Uma análise fatorial entre a capacidade funcional e os testes neurocognitivos é apresentada na Tabela 7. Os testes de Stroop, Corsi Direto e Indireto e Dígitos Indireto relacionaram-se com a capacidade funcional avaliada pelo AGF (Tabela 7).

Tabela 7 – Resultados da análise fatorial entre os testes neuropsicológicos e a capacidade funcional estudada pela Avaliação Global do Funcionamento (AGF)

Teste neuropsicológico	AGF F; valor de P
Teste de Stroop	14,7;0,000**
Dígitos direto	0,50; 0.48
Dígitos indireto	11,9;0.001**
Corsi direto	8,20;0,005**
Corsi indireto	9,10;0,003**
Teste Categórico	1,49;0,22

Abreviatura: AGF= Avaliação Global do Funcionamento

O teste de Stroop relacionou-se com a AGF após controle para a idade e escolaridade ($F= 6,43$; $P= 0,001$). O teste de Dígitos Indireto relacionou-se com a AGF após controle para o gênero, a escolaridade e o tipo de antipsicótico ($F= 4,76$; $P= 0,003$). O teste de Corsi Direto relacionou-se com a capacidade global de funcionamento após ajuste para o gênero ($F= 3,68$; $P= 0,01$). O teste de Corsi Indireto relacionou-se com a capacidade global de funcionamento após ajuste para o gênero, escolaridade e tipo de tratamento ($F=3,03$; $P= 0,02$).

5 DISCUSSÃO

Este estudo sobre o perfil cognitivo, padrões do sono e do cronotipo e capacidade funcional foi realizado em uma amostra de 82 indivíduos portadores de esquizofrenia, diagnosticados no Hospital de Saúde Mental de Messejana – Fortaleza-CE. A amostra estudada apresenta características de idade e sexo semelhantes a outros estudos realizados no Brasil (MORGADO; COUTINHO, 1985) e no exterior (BALLERINI *et al.*, 2007). A preferência pelo sexo feminino ou masculino não é uma característica da esquizofrenia, muito embora diferenças clínicas importantes relacionadas ao gênero existam. Evidências de um grande volume de bibliografia demonstram que a esquizofrenia se expressa de forma diferente em homens e mulheres (APA, 2002). As mulheres tendem a ter um funcionamento pré-mórbido melhor do que os homens, a expressar mais sintomatologia afetiva, delírios paranóides e alucinações, enquanto os homens tendem a expressar mais sintomas negativos (afeto embotado, abulia, retraimento social). Em relação ao curso, as mulheres têm um prognóstico melhor.

No estudo, e provavelmente de forma acidental, o grupo em uso de antipsicóticos convencionais era composto de mulheres com maior comprometimento da capacidade funcional. Estas pacientes eram mais idosas e tinham maior tempo de tratamento. Uma hipótese para esta ocorrência pode ser o fato de que estes casos tendo iniciado o tratamento há mais tempo tiveram mais chance de ser incluídos em tratamentos convencionais em virtude da então incipiente introdução dos antipsicóticos de segunda geração. Além disso, tendo-se em conta que todos os sujeitos em uso de antipsicóticos convencionais eram do sexo feminino, a idade mais avançada pode ser explicada pelo fato de que a esquizofrenia, no sexo feminino, inicia mais tarde que no sexo masculino (DICKERSON, 2007). Este mesmo grupo de pacientes em uso de antipsicóticos convencionais, todos do sexo feminino, mostraram menor pontuação na AGF quando comparados com aqueles usando risperidona composto de 19 homens e 11 mulheres. Portanto, a amostra não está de acordo com dados gerais da literatura que indicam que o sexo masculino revela pior capacidade de funcionamento (USALL *et al.*, 2002). Novamente, essa discrepância deve ser explicada pela diferença de idade e tempo de tratamento entre os grupos.

Observou-se uma baixa taxa de escolaridade na população estudada e isto está de acordo com um outro estudo em nosso meio que identificou um limite superior no 1º. Grau (CAVALCANTI, 2000).

Utilizou-se a AGF, que é um instrumento de rápida aplicação e que avalia diversos domínios psicométricos não necessariamente vinculados a presença de sintomas positivos ou negativos. Essa avaliação informa sobre o estado funcional dos indivíduos e fornece uma perspectiva mais geral tendo sido relacionada anteriormente à qualidade de vida. Ressalte-se que os sintomas negativos, mais que os positivos, tem sido associados à qualidade de vida e a capacidade funcional avaliada pela AGF (SVIRSKIS *et al.*, 2007).

No grupo como um todo, um menor escore na AGF demonstrou estar associado à idade mais avançada e a menor escolaridade. Esses achados estão de acordo com a teoria de que casos mais precoces e com maior tempo de evolução apresentam maior gravidade de sintomas e consequentemente uma redução da capacidade funcional. Um estudo multicêntrico realizado na Europa evidenciou que os fatores clínicos são os principais determinantes dos escores da AGF, contudo a análise também mostrou que fatores sociais e funcionais eram significativamente associados (GAITE *et al.*, 2005). Isto significa dizer que além dos fatores mórbidos naturalmente associados à esquizofrenia, outros fatores tais como relacionamento interpessoal e motivação são importantes para a capacidade funcional.

A qualidade do sono foi aferida através do IQSP que tem sido utilizado mundialmente e no Brasil na avaliação do sono em diversas condições nosológicas. O IQSP é um questionário validado e testado com relação à sua consistência e homogeneidade interna (BUYSSSE *et al.*, 1989). Esta escala é de grande utilidade na avaliação subjetiva de diversos aspectos do sono como a qualidade, a latência, a duração, a eficiência, distúrbios associados, uso de sedativos e percepção de disfunção diurna. Esta avaliação traduz a percepção do sono do ponto de vista do indivíduo.

Na amostra, aproximadamente 50% dos casos apresentavam má qualidade do sono, estando de acordo com outros estudos que mostram alterações diversas como dificuldade de iniciar e manter o sono na esquizofrenia. Uma tendência de diferença entre os grupos em uso de antipsicóticos convencionais e atípicos foi observada. No entanto, este achado não deve ser considerado, pois se trata de um estudo descritivo e uma randomização

prévia seria necessária para a observação do efeito dos medicamentos no sono. A análise dos componentes individuais do IQSP não revelou diferença entre os grupos, confirmando que nesse estudo descritivo não houve diferença entre os grupos quanto ao sono. Há um relato de melhora do sono após o uso de antipsicóticos atípicos em um estudo não randomizado, entretanto, o delineamento do estudo limita as conclusões (YAMASHITA *et al.*, 2005). Anteriormente, foi descrito que a risperidona associava-se a um aumento das fases 3 e 4 do sono (YAMASHITA *et al.*, 2002). Recentemente, alguns estudos randomizados sobre os efeitos diferenciais dos antipsicóticos têm surgido, porém, algumas limitações, incluindo o vínculo com a indústria farmacêutica têm dificultado as conclusões (HERES *et al.*, 2006). Portanto, mais estudos, controlados, do tipo duplo-cego e com maior tempo de seguimento permanecem por serem realizados. Tem sido mostrado que os pacientes com esquizofrenia apresentam redução da eficiência do sono, redução das fases 3 e 4 do sono e aumento do número de despertares (MONTI; MONTI, 2004). Medidas farmacológicas ou comportamentais teriam, portanto, o objetivo de reduzir tais alterações.

No presente estudo, aproximadamente 25% dos casos estudados apresentava sonolência excessiva diurna e, de acordo com os dados, não foi observada diferença entre os grupos. Fatores como distúrbios respiratórios e sedação comumente influem sobre a sonolência diurna. No atual estudo, não foi realizado estudo polissonográfico para verificar as alterações respiratórias no sono. A Escala de Sonolência de Epworth (ESE), que foi utilizada nesse trabalho, é usada no mundo inteiro para avaliar a percepção subjetiva de sonolência do ponto de vista dos indivíduos (JOHNS, 1992). O teste da latência múltipla do sono, considerado padrão ouro para a avaliação da sonolência diurna, é de difícil realização e de custo elevado e não foi realizado neste trabalho.

Foi observado que as comorbidades associadas se relacionavam a queixas cardiovasculares e respiratórias, seguidas de psicológicas, osteoarticulares e endócrino-metabólicas. Alterações metabólicas e cardiovasculares têm sido descritas com frequência na literatura. Pacientes com esquizofrenia possuem maior taxa de morbidade e mortalidade do que o esperado. A maioria apresenta pelo menos uma doença clínica crônica associada. Os principais problemas evidenciados incluem ganho de peso, diabetes, dislipidemias e efeitos colaterais na esfera sexual (MITCHELL; MALONE, 2006). Indivíduos com transtorno mental grave em uso de antipsicóticos apresentam prevalência elevada de disfunções metabólicas e um risco aumentado de doença cardiovascular (MACKIN *et al.*,

2007). Obesidade, diabetes, doenças pulmonares e cardiovasculares são as mais prevalentes (SALOKANGAS, 2007). Queixas psicológicas em um grupo de pacientes esquizofrênicos em uma fase não aguda da evolução da doença são compreensíveis e, até certo ponto, esperadas. Já as queixas osteoarticulares mais freqüentemente identificadas como dores musculares generalizadas, artralguas e dor lombar foi uma surpresa. O índice de comorbidades pode ser de interesse para a avaliação do impacto dos tratamentos em médio e longo prazo. Interessantemente, a idade, a duração da doença, o gênero e o tipo de antipsicótico utilizado não se relacionaram com o CIRS.

Neste estudo, os fatores que mais se relacionaram a qualidade do sono foram o gênero e a escolaridade, e, esta associação não desapareceu após ajuste. Os dados sugerem que o gênero e a escolaridade são fatores que devem ser considerados em estudos posteriores sobre o sono na esquizofrenia.

No estudo, de maneira geral, observou-se uma preferência por um cronotipo mais vespertino. Não foram encontrados estudos que avaliassem a distribuição do cronotipo em pacientes com esquizofrenia. Portanto, esse achado não pôde ser comparado a outros pela falta de relatos semelhantes na literatura. De acordo com os dados, quanto à distribuição por sexo e idade, os pacientes com esquizofrenia apresentam um padrão semelhante à população em geral onde se observa uma preferência vespertina nos indivíduos mais jovens e do sexo masculino. Os casos em uso de antipsicóticos convencionais, apesar de serem do sexo feminino e com idade mais avançada apresentavam uma tendência para uma preferência vespertina. Considerando-se que são freqüentes sintomas afetivos em mulheres com esquizofrenia e que sintomas depressivos podem influenciar essa preferência, é possível especular que este achado pode ser explicado pela presença de depressão nessa população.

Estudos anteriores têm mostrado que o traço comportamental do cronotipo relaciona-se com os transtornos do humor (CHELMISNKI *et al.*, 1999). Drennan e Coworkers (1991), estudando um pequeno número de pacientes deprimidos mostraram que estes apresentavam uma predominância de preferência vespertina em relação aos controles. Eles sugerem que o cronotipo mais vespertino pode ser um traço pré-mórbido de vulnerabilidade nos indivíduos deprimidos mais que uma consequência da depressão. Com relação aos dados do presente trabalho, pode-se afirmar que uma discreta preferência

vespertina foi observada, particularmente nos casos em uso de antipsicóticos atípicos, porém, este padrão manteve a semelhança com a literatura quanto à distribuição por sexo e idade.

O perfil cognitivo foi estudado através de uma bateria neuropsicológica por considerar o caráter essencial da cognição na vida de relacionamento, em geral. Déficits cognitivos são reconhecidos como medidas importantes na esquizofrenia e tem sido progressivamente valorizados como fatores determinantes para o desempenho funcional. Tem sido reafirmado de forma crescente que o comprometimento cognitivo prevê melhor o desempenho funcional em oposição às avaliações tradicionais que incluíam apenas aspectos relacionados aos sintomas psicóticos.

Classicamente, a avaliação da função cognitiva envolve um grupo de testes neuropsicológicos que demandam, muitas vezes, um longo tempo de aplicação tornando-os de pouca praticidade. Tem sido dito que um teste de fácil aplicação que pudesse ser utilizado com o paciente, independente do acompanhante e que fosse rápido e sensível seria o ideal para a avaliação da função cognitiva na esquizofrenia (KEEFE; FENTON, 2007).

Neste estudo optou-se por utilizar-se três grupos gerais de testes envolvendo domínios fonético, espacial e processamento de informação armazenada, adicionados a um teste simples da cognição - teste categórico - utilizado para rastreamento na doença de Alzheimer e compará-los com o desempenho funcional, na tentativa de detectar um grupo de testes que fosse claramente superior e independente dos potenciais fatores de confusão associados.

Os dados mostram que os testes de Stroop, Corsi Direto e Indireto e Dígitos Indireto associam-se com o nível global de funcionamento, avaliado pela AGF, que inclui os aspectos psicológico, social e ocupacional. Evidenciaram-se que os testes de Stroop - parte três e Dígitos Inverso são os que mais fortemente e de forma independente se associam com a capacidade funcional.

O teste de Stroop - parte três, também identificado como uma tarefa de conflito, palavra-cor, é de rápida execução e interpretação e envolve processos de inibição frontal que são precocemente afetados nos pacientes com esquizofrenia. Este teste revelou-se alterado na maioria dos casos, após ajuste para covariáveis, incluindo o tipo de medicamento utilizado. A

associação com a capacidade funcional confirma que a disfunção cognitiva na esquizofrenia determina características desfavoráveis identificadas no curso da doença (WCIÓRKA *et al.*, 2006). A presença de alterações da memória operacional, avaliadas pelo teste de Stroop, em personalidades esquizotípicas revela o comprometimento frontal precoce nestes indivíduos (MITROPOULOU *et al.*, 2005).

A memória operacional refere-se a um sistema que armazena e processa a informação necessária para realizar tarefas cognitivas complexas como compreensão da linguagem, aprendizado e ponderação. Na tentativa de compreender a memória operacional ela foi dividida em componentes descritos como: executivo central dependente da atenção, viso-espacial, que manipula memória visual, e fonológico que processa o conteúdo de linguagem e sons. O teste de Stroop fase III requer o uso de inibição frontal e, portanto, é muito sensível a alterações precoces da função cognitiva como tem sido demonstrado em outras condições (NATHAN *et al.*, 2001; EGELAND; LANGFJAERAN, 2007).

Críticas são feitas sobre as tentativas de fragmentar a memória em sub-componentes, porém, evidências inclusive a nível sináptico, apontam para a existência de memória de curto prazo, memória de longo prazo e memória de processamento, executiva ou também chamada de trabalho. Definitivamente, esses sub-componentes manifestam-se clinicamente com comprometimento diferenciado e são particularmente visíveis na esquizofrenia. Isto pode ser observado nas tentativas históricas de agrupar a esquizofrenia de acordo com a presença ou não de comprometimento cognitivo (KRAEPELIN, 1907; BLEULER, 1960). Tentativas de dimensionar o comprometimento cognitivo através da função dopaminérgica (OADES *et al.*, 2005) e das medidas cerebrais (STUSS *et al.*, 1982) nem sempre tem sido convincentes, corroborando o conceito de que a cognição é uma função complexa sujeita a diversas influências.

Tem sido relatado que o Teste de Dígitos Direto e Indireto são os mais largamente documentados na literatura especializada em neuropsicologia da esquizofrenia (DICKINSON *et al.*, 2007). De acordo com os dados do presente estudo, o teste de Dígitos Indireto revelou forte associação com o desempenho funcional, diferentemente do Teste de Dígitos Direto. O teste de Dígitos Direto, inclusive, não mostrou associação com a escolaridade. Sabe-se que o teste de Dígitos Indireto envolve memória operacional, e prováveis circuitos frontais, enquanto o outro envolve memória fonética de curto prazo e provavelmente circuitos

subcorticais mais preservados nessa doença. Sendo assim, é lícito propor que o uso combinado dos testes de Stroop e Dígitos Indireto, capazes de avaliar a inibição frontal, a memória operacional e as habilidades verbais seriam de grande utilidade. Esses dois testes são de fácil e rápida aplicação e são potenciais instrumentos preditores da capacidade funcional para uso clínico e de pesquisa. São ainda realizados rapidamente, em até cinco minutos e podem ser usados em estudos de avaliação e seguimento sobre o efeito de abordagens farmacológicas e outros tratamentos.

Os escores do teste de fluência verbal (categórico) foram inferiores no grupo de pacientes em uso de antipsicóticos convencionais. Uma hipótese para explicar este resultado poderia ser o fato de que são indivíduos com menor escolaridade e idade mais avançada. Em consonância com estes achados, Kosmidis *et al.* (2005) encontraram um declínio desproporcional em pacientes esquizofrênicos comparados com controles saudáveis em testes semânticos apenas no aspecto fonêmico, levando-os a supor que este declínio no desempenho parecia relacionado ao efeito da idade ao invés da gravidade ou cronicidade da doença, duração da institucionalização ou ao progressivo processo degenerativo associado à doença.

Os dados do estudo também mostram que a escolaridade foi a variável mais influente nos testes cognitivos, sendo mais provavelmente consequência que causa dos déficits. A idade mostrou-se relacionada com o desempenho no Stroop e na AGF. Contudo, a duração do tratamento foi uma medida não relacionada a muitos testes cognitivos.

Considerando o fato de que o tratamento está associado com a melhora dos sintomas psicóticos e, ao mesmo tempo, com potencial sedação, a influência da duração do tratamento sobre a cognição é provavelmente menos previsível. Corroborando estes achados, a incapacidade funcional teve maior relação com a idade e o número de anos de escola do que com a duração do tratamento.

Muitas diferenças quanto ao gênero têm sido descritas em um grande número de pacientes esquizofrênicos. Neste estudo, observou-se uma relação entre o gênero e o Corsi Direto e Indireto e com o teste fonêmico de fluência verbal. Tem sido descrito que as mulheres tendem a mostrar mais envolvimento da memória espacial demonstrada pelo teste de Corsi. A memória espacial e a fluência verbal também são de grande utilidade para o

rastreamento da doença de Alzheimer. Isto serve para confirmar as complexas influências de muitas variáveis biológicas na cognição.

Escolheu-se avaliar indivíduos em uso estável de diferentes antipsicóticos, uma vez que a influência das drogas não está totalmente esclarecida. O tratamento com antipsicóticos de segunda geração tem sido associado com menos sintomas negativos e melhora da função cognitiva (BURTON, 2006) e também com melhor qualidade de vida (MORTIMER; AL-AGIB, 2007). Nos dados deste estudo, o tipo de antipsicótico estava também relacionado com a capacidade funcional. É possível que a explicação para tal achado seja o fato de que pacientes mais idosos, com longa duração de tratamento foram mais frequentemente alocados para tratamento com antipsicóticos convencionais que os mais jovens. Recentemente um estudo randomizado, duplo-cego, após dois meses de seguimento, mostrou que não houve diferença na melhora da cognição entre grupos de pacientes em uso de antipsicóticos convencionais e de segunda geração. Além disso, após 18 meses, houve uma tendência a um maior incremento da cognição nos pacientes que usavam antipsicóticos convencionais do que com os de última geração (KEEFE, 2007). Portanto, a continuidade dos estudos neste campo e sobre os efeitos em longo prazo, são justificados. O desempenho global do funcionamento é, provavelmente, de maior interesse que a melhora de funções específicas.

Neste estudo, demonstra-se que alterações do sono são frequentes e, na amostra, não guarda relação com o tipo de medicamento utilizado. No entanto, para que se avalie de forma apropriada a ação dos medicamentos é necessário que se realize um estudo prospectivo e randomizado.

As medidas de sonolência excessiva diurna foram obtidas por aplicação de escala que avalia um critério subjetivo. Um estudo objetivo realizado através de polissonografia seguida de teste múltiplo de latência do sono poderá melhor esclarecer este parâmetro em pacientes com esquizofrenia.

Estudos sobre a preferência matutina ou vespertina na esquizofrenia ainda são raros. No presente estudo determinou-se o padrão de cronotipo através da escala de Horne-Ostberg. Uma avaliação sobre os ritmos de temperatura, de metabolismo e o perfil do gene *clock* poderão elucidar melhor os distúrbios do ritmo nesta patologia.

Os testes neuropsicológicos utilizados apresentaram a vantagem de avaliar diferentes aspectos da memória. Utilizaram-se três testes com capacidade para detectar alteração da memória operacional: Stroop, Dígitos Indireto e Corsi Indireto; testes com habilidade para avaliar memória verbal: Dígitos Direto e Indireto; e testes com capacidade para mensurar a memória espacial: Corsi Direto e Indireto.

Optou-se por estudar pacientes em uso de diferentes tipos de medicamentos o que pode ter conduzido a uma maior heterogeneidade da amostra, porém foi possível avaliar os pacientes em uso de apenas uma das classes de antipsicóticos, sem interrupção ou modificação nos últimos três meses. O presente estudo consiste numa avaliação transversal e um estudo randomizado, duplo-cego e controlado deve contribuir para uma melhor compreensão sobre os efeitos desses medicamentos.

Considera-se uma limitação do estudo, a ausência de um grupo controle, neste caso foram usados dados normativos da literatura.

6 CONCLUSÕES

- Os pacientes com esquizofrenia apresentam má qualidade do sono em aproximadamente 50% dos casos;
- Sonolência excessiva diurna foi observada em torno de 25% dos casos;
- O padrão de cronotipo foi semelhante à população em geral quanto à distribuição por sexo e idade;
- Observou-se uma tendência de preferência vespertina, particularmente, presente nos indivíduos jovens e do sexo masculino;
- A qualidade do sono foi influenciada pelo gênero e pela escolaridade;
- A sonolência excessiva diurna não se relacionou a qualquer dos fatores estudados e apresentou uma tendência de correlação com o tempo de tratamento;
- As comorbidades mais freqüentemente relatadas relacionaram-se a queixas cardiovasculares e respiratórias, seguidas por psicológicas, osteoarticulares, queixas endócrino-metabólicas e gastrintestinais;
- Observou-se redução da capacidade funcional na maioria dos casos;
- Os testes neuropsicológicos apresentaram-se alterados na maioria dos casos, observando-se que os pacientes apresentaram os maiores índices de alterações nos testes de Stroop e de Dígitos Indireto;
- Os testes de Stroop e Dígitos Indireto associaram-se mais fortemente e de forma independente com a capacidade funcional seguidos pelo Teste de Corsi Direto e Indireto;
- Observou-se uma relação entre o gênero feminino e a alteração dos testes de Corsi Indireto que avalia memória espacial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**: texto revisado. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

ANCOLI-ISRAEL, S.; MARTIN, J.; JONES, D. W.; CALIGIURI, M.; PATTERSON, T.; HARRIS, M. J.; JESTE, D. V. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in sleep in older patients with schizophrenia. **Biol. Psychiatry**, v. 45, n. 11, p. 1426-1432, 1999.

ANDREASEN, N. C. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. **Arch. Gen. Psychiat.**, v. 39, p. 784-788, 1982.

ANDREASEN, N. C.; ARNDT, S.; ALLIGER, R.; MILLER, D.; FLAUM, M. Symptoms of schizophrenia: methods, meaning, and mechanisms. **Arch. Gen. Psychiat.**, v. 52, p. 341-351, 1995a.

ANDREASEN, N. C.; ARNDT, S.; MILLER, D.; FLAUM, M.; NOPOULOS, P. - Correlational studies of the scale for the assessment of negative and the scale for the assessment of positive symptoms: an overview and update. **Psychopathology**, v. 28, p. 7-17, 1995b.

ANDREASEN, N. C.; NOPOULOS, P.; SHULTZ, S.; MILLER, D.; GRUPTA, S; SWAYZE, V.; FLAUM, M. Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. **Acta Psychiat. Scand.**, v. 90, suppl. 384, p. 51-59, 1994.

ANDREASEN, N. C.; OLSEN, S. Negative v. positive schizophrenia: definition and validation. **Arch. Gen. Psychiat.**, v. 39, p. 789-794, 1982.

ARNDT, S.; ALLIGER, R. J.; ANDREASEN, N. C. The distinction of positive and negative symptoms: the failure of a two-dimensional model. **Br. J. Psychiatry**, v. 158, p. 317-322, 1991.

ARTALOYTIA, J. F.; ARANGO, C.; LAHTI, A.; SANZ, J.; PASCUAL, A.; CUBERO, P.; PRIETO, D.; PALOMO, T. Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. **Am. J. Psychiatry**, v. 163, n. 3, p. 488-493, 2006.

BADDELEY, A.; HITCH, G. **Working memory in**: the psychology of learning and motivation. New York: Academic Press, 1974.

BADDELEY, A. Working memory. **Science**, v. 255, n. 5044, p. 556-559, 1992.

BADDELEY, A. The episodic buffer: a new component of working memory?. **Trends Cogn. Sci.**, v. 4, n. 11, p. 417-423, 2000.

BALLERINI, A.; BOCCALON, R.; BONCOMPAGNI, G.; CASACCHIA, M.; MARGARI, F.; MINERVINI, L.; RIGHI, R.; RUSSO, F.; SALTERI, A. An observational study in psychiatric acute patients admitted to General Hospital Psychiatric Wards in Italy. **Ann. Gen. Psychiatry**, v. 6, p. 2, 2007.

BECHELLI, L. P. C.; HETEN, L. A. B.; NARDI, A. E. Conceito e escalas de avaliação de sintomas negativos. **J. Bras. Psiqu.**, v. 38, n. 5, p. 269-277, 1989.

BELL, M. D.; LYSAKER, P. H.; MILSTEIN, R. M.; BEAM-GOULET, J. L. Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. **Psychiatry Res.**, v. 54, p. 51-58, 1994.

BENEDITO-SILVA, A. A.; MENNA-BARRETO, L.; MARQUES, N.; TENEIRO, S. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness types in Brasil. In: HAYES, D. K.; PAULI, J. E.; REITER, R. J. (Ed.). **Chronobiology**: its role in clinical medicine, general biology and agriculture. New York: Wiley Liss, 1990, p.89-90.

BENSON, K. L.; FAULL, K. F.; ZARCONE JUNIOR, V. P. Evidence for the role of serotonin in the regulation of slow wave sleep in schizophrenia. **Sleep**, v. 14, n. 2, p. 133-139, 1991.

BERRIOS, G. E. French views on positive and negative symptoms: a conceptual history. **Compr. Psychiat.**, v. 32, n. 5, p. 395-403, 1991.

BLEULER, E. **Dementia precoz**: el grupo de las esquizofrenias. Buenos Aires: Ediciones Hormé, 1960.

BRAFF, D. L.; HEATON, R.; KUCK, J.; CULLUM, M.; MORANVILLE, J.; GRANT, I.; ZISOOK, S. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 48, n. 10, p. 891-898, 1991.

BRAFF, D. L. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. **Schizophr. Bull.**, v. 19, n. 2, p. 233-259, 1993.

BREKKE, J. S.; DeBONIS, J. A.; GRAHAM, J. W. A latent structure analysis of the positive and negative symptoms in schizophrenia. **Compr. Psychiat.**, v. 35, n. 4, p.252-259, 1994.

BRUCKI, S. M. D.; MALHEIROS, S. F.; OKAMOTO, I. H.; BERTOLUCCI, P. H. F. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 55, n. 1, p. 56-61, 1997.

BUYSSE, D. J.; REYNOLDS III, C. F.; MONK, T. H.; BERMAN, S. R.; KUPFER, D. J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res.**, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.

CAETANO, D. Classificações e critérios diagnósticos. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECHELLI, L. P. C. (Ed.). **Esquizofrenia: atualização em diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Atheneu, 1993. p. 7-30.

CANIVE, J. M.; MILLER, G. A.; IRWIN, J. G.; MOSES, S. N.; THOMA, R. J.; EDGAR, J. C.; SHERWOOD, A.; TORRES, F.; LANOUE, M.; LEWIS, S.; HANLON, F. M.; WEISEND, M. P.; MEAD, V.; TUASON, V. B. Efficacy of olanzapine and risperidone in schizophrenia: a randomized double-blind crossover design. **Psychopharmacol. Bull.**, v. 39, n. 1, p. 105-116, 2006.

CAVALCANTI, A. M. T. S. **Aspectos epidemiológicos da esquizofrenia em adultos internados no hospital Ulysses Pernambucano da cidade do Recife: 1997-1999**. 2000. 77 p. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2000.

CAZZULLO, C. L.; FORNARI, M. G.; MAFFEI, C.; PENATI, G.; PONZANO, M.; RESELE, L.; SCARONE, S. Sleep, psychophysiological functioning and learning processes in schizophrenia. **Acta Nerv. Super. (Praha)**, v. 19, Suppl 2, p. 409-417, 1977.

CHOUINARD, S.; POULIN, J.; STIP, E.; GODBOUT, R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. **Schizophr. Bull.**, v. 30, n. 4, p. 957-967, 2004.

CHELMINSKI, I.; FERRARO, F. R.; PETROS, T. V.; PLAUD, J. J. An analysis of the "eveningness-morningness" dimension in "depressive" college students. **J. Affect. Disord.**, v. 52, p. 19-29, 1999.

COWAN, N.; ELLIOT, E. M.; SAULTS, J. S.; MOREY, C. C.; MATTOX, S.; HISMJATULLINA, A.; CONWAY, R. A. On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. **Cognit. Psychol.**, v. 51, n. 1, p. 42-100, 2005.

CROW, T. J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? **Br. Med. J.**, v. 280, p. 66-68, 1980a.

CROW, T. J. The two-syndrome concept: origins and current status. **Schizophr. Bull.**, v. 11, n. 3, p. 471-485, 1985.

CROW, T. J.; DONE, D. J.; SACKER, A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.**, v. 245, p. 61-69, 1995.

DALGALARRONDO, P. Diagnóstico diferencial. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECHELLI, L. P. C. (Ed.). **Esquizofrenia: atualização em diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Atheneu, 1993. p. 31-38.

DICKERSON, F. B. Women, aging, and schizophrenia. **J. Women Aging**, v. 19, n. ½, p. 49-61, 2007.

DICKINSON, D.; RAMSEY, M. E.; GOLD, J. M. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 64, n. 5, p. 532-542, 2007.

DIXON, L.; MEDOFF, D. R.; WOHLHEITER, K.; DICLEMENTE, C.; GOLDBERG, R.; KREYENBUHL, J.; ADAMS, C.; LUCKSTED, A.; DAVIN, C. Correlates of severity of smoking among persons with severe mental illness. **Am. J. Addict.**, v. 16, n. 2, p. 101-110, 2007.

DRENNAM, M. D.; KLAUBER, M. R.; KRIPKE, D. F.; GOYETTE, L. M. The effects of depression and age on the Horne-Osberg morningness-eveningness score. **J. Affect. Disord.**, v. 23, p. 93-98, 1991.

EGELAND, J.; LANGFJAERAN, T. Differentiating malingering from genuine cognitive dysfunction using the trail making test-ratio stroop interference scores. **Appl. Neuropsychol.**, v. 14, n. 2, p. 113-119, 2007.

ERICSSON, K. A.; KINTSCH, W. Long-term working memory. **Psychol. Rev.**, v. 102, n. 2, p. 211-245, 1995,

FAN, X.; GOFF, D. C.; HENDERSON, D. C. Inflammation and schizophrenia. **Expert Rev. Neurothe.**, v. 7, n. 7, p. 789-796, 2007.

FENTON, W. S.; McGLASHAN, T. H. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. **Am. J. Psychiatry**, v. 151, n. 3, p. 351-356, 1994.

FERRARELLI, F.; HUBER, R.; PETERSON, M. J.; MASSININI, M.; MURPHY, M.; RIEDNER, B. A.; WATSON, A.; BRIA, P.; TONONI, G. Reduced sleep single activity in schizophrenia patients. **Am. J. Psychiatry**, v. 164, n. 3, p. 483-492, 2007.

FERRI, C. P.; GALDURÓZ, J. C. F.; CARLINI, E. A. Correlação entre os sintomas da esquizofrenia avaliados pela PANSS ("Positive and Negative Syndrome Scale"). **Rev. ABP-APAL**, v. 3, n. 4, p. 133-136, 1991.

FOREST, G.; POULIN, J.; DAOUST, A. M.; LUSSIER, I.; STIP, E.; GODBOUT, R. Attention and non-REM sleep in neuroleptic-naive persons with schizophrenia and control participants. **Psychiatry Res.**, v. 149, n. 1/3, p. 33-40, 2007.

FRIEDMAN JI, HARVEY PD, COLEMAN T, MORIARTY PJ, BOWIE C, PARRELLA M, WHITE L, ADLER D, DAVIS KL. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. **Am. J. Psychiatry**, v.158, p.1441-1448, 2001.

GAITE, L.; VAZQUEZ-BARQUERO, J. L.; HERRAN, A.; THORNICROFT, G.; BECKER, T.; SIERRA-BIDDLE, D.; RUGGERI, M.; SCHENE, A.; KNAPP, M.; VAZQUEZ-BOURGON, J. Main determinants of Global Assessment of Functioning score in schizophrenia: a European multicenter study. **Compr. Psychiatry**, v. 46, n. 6, p. 440-446, 2005.

GELDER, M.; GATH, D.; MAYOU, R. **Oxford textbook of psychiatry**. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1993.

GÖDER, R.; BOIGS, M.; BRAUN, S.; FRIEGE, L.; FRITZER, G.; ALDENHOFF, J. B.; HINZE-SELCH, D. Impairment of visuospatial memory is associated with decreased slow wave sleep in schizophrenia. **J. Psychiatr. Res.**, v. 38, p. 591-599, 2004.

GÖDER, R.; ALDENHOFF, J. B.; BOIGS, M.; BRAUN, S.; KOCH, J.; FRITZER, G. Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.**, v. 18, n. 4, p. 529-535, 2006.

GOLD, J. M.; CARPENTER, C.; RANDOLPH, C.; GOLDBERG, T. E.; WEINBERGER, D. R. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 54, n. 2, p.159-165, 1997.

GREEN, M. F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? **Am. J. Psychiatry**, v. 153, n. 3, p. 321-330, 1996

HARVEY, P. D.; LOMBARDI, J.; LEIBMAN, M.; WHITE, L.; PARRELLA, M.; POWCHIK, P.; DAVIDSON, M. Cognitive impairment and negative symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients: a follow-up study. **Schizophr. Res.**, v. 22, p. 223-231, 1996.

HEATON, R. K. Wisconsin card sorting test. Psychological. Assessment Resources, 1993.

HEGARTY, J. D.; BALDESSARINI, R. J.; TOHEN, M.; WATERNAUX, C.; OEPEN, G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. **Am. J. Psychiatry**, v. 151, n. 10, p.1409-1416, 1994.

HERES, S.; DAVIS, J.; MAINO, K.; JETZINGER, E.; KISSLING, W.; LEUCHT, S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. **Am. J. Psychiatry**, v. 163, n. 2, p. 185-194, 2006.

HIATT, J. F.; FLOYD, T. C.; KATZ, P. H.; FEINBERG, I. Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movements sleep in schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 42, n. 8, p. 797-802, 1985.

HOFSTETTER, J. R.; MAYEDA, A. R.; HAPPEL, C. G.; LYSAKER, P. H. Sleep and Daily Activity Preferences in Schizophrenia: Associations with Neurocognition and Symptoms. **J. Nerv. Ment. Dis.**, v. 191, n. 6, p. 408-410, 2003.

HOFSTETTER, J. R.; LYSAKER, P. H.; MAYEDA, A. R. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. **BMC Psychiatry**, v. 5, p.13, 2005.

HORNE, J. A.; ÖSTBERG, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. **Int. J. Chronobiol.**, v. 4, n. 2, p. 97-110, 1976.

HUGHES, C.; KUMARI, V.; SONI, W.; DAS, M.; BINNEMAN, B.; DROZD, S.; O'NEIL, S.; MATHEW, V.; SHARMA, T. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. **Schizophr. Res.**, v. 59, n. 2/3, p. 137-146, 2003.

JAMES, W. **The principles of psychology**. 1890. Disponível em:
<<http://psychclassics.yorku.ca/James/Principles/index.htm>>. Acesso em: 11 Aug. 2007.

JAYARAM, M. B.; HOSALLI, P.; STROUP, S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 2, Apr. 2006. CD005237.

JOHNS, M. W. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**, v. 15, n. 4, p. 376-381, 1992.

KATSUDA, Y.; WALSH, A. E. S.; WARE, C. J.; COWEN, P. J.; SHARPLEY, A. L. meta-Chlorophenylpiperazine decreased slow wave sleep in humans. **Biol. Psychiatry**, v. 33, n. 1, p. 49-51, Jan. 1993.

KAY, S. R. **Positive and negative syndromes in schizophrenia: assessment and research**. New York: Brunner/Mazel, 1991. 283 p. (Clinical and experimental psychiatry monograph, 5)

KAY, S. R.; FISZBEIN, A.; OPLER, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. **Schizophr. Bull.**, v. 13, n. 2, p. 261-276, 1987.

KEEFE, R. S.; SILVA, S. G.; PERKINS, D. O.; LIEBERMAN, J. A. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. **Schizophr. Bull.**, v. 25, n. 2, p. 201-222, 1999.

KEEFE, R. S.; BILDER, R. M.; DAVIS, S. M.; HARVEY, P. D.; PALMER, B. W.; GOLD, J. M.; MELTZER, H. Y.; GREEN, M. F.; CAPUANO, G.; STROUP, T. S.; MCEVOY, J. P.; SWARTZ, M. S.; ROSENHECK, R. A.; PERKINS, D. O.; DAVIS, C. E.; HSIAO, J. K.; LIEBERMAN, J. A. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 64, n. 6, p. 633-647, 2007.

KEEFE, R. S.; FENTON, W. S. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? **Schizophr. Bull.**, v. 33, n. 4, p. 912-920, 2007.

KESHAVAN, M. S.; MIEWALD, J. M.; HAAS, G.; SWEENEY, J.; GANGULI, R.; REYNOLDS, C. F. Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related psychotic disorders. **J. Psychiatr. Res.**, v. 29, n. 4, p. 303-314, July/Aug. 1995.

KESHAVAN, M. S.; REYNOLDS, C. F.; MIEWALD, J. M.; MONTROSE, D. M. Slow-wave sleep deficits and outcome in schizophrenia and schizoaffective disorder. **Acta Psychiatr. Scand.**, v. 91, n. 5, p. 289-292, 1995.

KESHAVAN, M. S.; REYNOLDS, C. F.; MIEWALD, J. M.; MONTROSE, D. M. A longitudinal study of EEG sleep in schizophrenia. **Psychiatry Res.**, v. 59, n. 3, p. 203-211, 1996.

KING, D. J. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. **Br. J. Psychiatry**, v. 157, p. 799-811, 1990.

KIRSTENSEN, C. H. Funções executivas e envelhecimento. In: PARENTE, M. A. M. P. (Org.). **Cognição e envelhecimento**. Porto Alegre: Artmed, 2006, p. 97-111.

KNORRING, L.; LINDSTRÖM, E. Principal components and further possibilities with the PANSS. **Acta Psychiat. Scand.**, v. 91, suppl. 388, p. 5-10, 1995.

KOSMIDIS, M. H.; BOZIKAS, V. P.; VLAHOU, C. H.; KIOSSEOGLOU, G.; GIAGLIS, G.; KARAVATOS, A. Verbal fluency in institutionalized patients with schizophrenia: age-related performance decline. **Psychiatry Res.**, v. 134, n. 3, p. 233-340, 2005.

KRAEPELIN, E. La demenza precoce. In: TRATTATO di psichiatria. 7. ed. Milano: Casa Editrice Dottor Francesco Vallardi, 1907. v.2, p.143-231.

LAUER, C. J.; SCHREIBER, W.; POLIMACHER, T.; HOLSBOER, F.; KRIEG, J. C. Sleep in schizophrenia: a polysomnographic study on drug-naive patients. **Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 1, p. 51-60, 1997.

LEE, J. H.; WOO, J. I.; MELTZER, H. Y. Effects of clozapine on sleep measures and sleep-associated changes in growth hormone and cortisol in patients with schizophrenia. **Psychiatry Res.**, v. 103, n. 2/3, p. 157-166, 2001.

LEON, C. A. Curso clínico y evolucion de la esquizofrenia en Cali: um estudio de seguimiento de diez años. **Acta Psiquiát. Psicol. Am. Lat.**, v. 32, p. 95-136, 1986.

LIDDLE, P. F. The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. **Br. J. Psychiatry**, v. 151, p. 145-151, 1987.

LINDENMAYER, J. P.; BERNSTEIN-HYMAN, R.; GROCHWSKI, S.; BARK, N. Psychopathology of schizophrenia: initial validation of a 5-factor model. **Psychopathology**, v. 28, p. 22-31, 1995.

LINN, B. S.; LINN, M. W.; GUREL, L. Cumulative illness rating scale. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 16, p. 622-626, 1968.

MACKIN, P.; BISHOP, D.; WATKINSON, H.; GALLAGHER, P.; FERRIER, I. N. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. **Br. J. Psychiatry**, v. 191, p. 23, 2007.

MAIXNER, S.; TANDON, R.; EISER, A.; TAYLOR, S.; DEQUARDO, J. R.; SHIPLEY, J. Effects of antipsychotic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia: a replication and extension. **Am. J. Psychiatry**, v. 155, n. 11, p. 1600-1602, 1998.

MANOACH, D. S.; CAIN, M. S.; VANGEL, M. G.; KHURANA, A.; GOFF, D. C.; STICKGOLD, R. A failure of sleep-dependent procedural learning in chronic, medicated schizophrenia. **Biol. Psychiatry**, v. 56, p. 951–956, 2004.

MARTIN, J.; JESTE, D. V.; CALIGUIRI, M. P.; PATTERSON, T.; HEATON, R.; ANCOLI-ISRAEL, S. Actigraphic estimates of circadian rhythms and sleep/wake in older schizophrenia patients. **Schizophr. Res.**, v. 47, n. 1, p. 77-86, 2001.

MARTIN, J. L.; JESTE, D. V.; ANCOLI-ISRAEL, S. Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects. **J. Psychiatr Res.**, v. 39, n. 3, p. 251-259, 2005.

MARTINO, D. J.; BUCAY, D.; BUTMAN, J. T.; ALLEGRI, R. F. Neuropsychological frontal impairments and negative symptoms in schizophrenia. **Psychiatry Res.**, v. 152, n. 2/3, p. 121-128, 2007.

MELLO, A. F.; BLAY, S. L.; KOHN, R. Global Assessment of Relational Functioning Scale (GARF): a validity study in patients with recurrent major depression in Brazil. **Transcult. Psychiatry**, v. 44, n. 1, p. 55-64, 2007.

MELTZER, H. Y.; MCGURK, S. R. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. **Schizophr. Bull.**, v. 25, n. 2, p. 233-255, 1999.

MITCHELL, A. J.; MALONE, D. Physical health and schizophrenia. **Curr. Opin. Psychiatry**, v. 19, n. 4, p. 432-437, 2006.

MITROPOULOU, V.; HARVEY, P. D.; ZEGARELLI, G.; NEW, A. S.; SILVERMAN, J. M.; SIEVER, L. J. Neuropsychological performance in schizotypal personality disorder: importance of working memory. **Am J Psychiatry**, v. 162, n. 10, p.1896-1903, 2005.

MONTI, J. M.; MONTI, D. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. **Sleep Med. Rev.**, v. 8, p. 133–148, 2004.

MORGADO, A. F.; COUTINHO, E. S. F. Dados de epidemiologia descritiva de transtornos mentais em grupos populacionais do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 1, n. 3, p. 327-347, 1985.

MORTIMER, A. M.; AL-AGIB, A. O. Quality of life in schizophrenia on conventional versus atypical antipsychotic medication: a comparative cross-sectional study. **Int. J. Soc. Psychiatry**, v. 53, n. 2, p. 99-107, 2007.

MÜLLER, M. J.; ROSSBACH, W.; MANN, K.; RÖSCHKE, J.; MÜLLER-SIECHENEDER, F.; BLÜMLER, M.; WETZEL, H.; RUSS, H.; DITTMANN, R. W.; BENKERT, O.

Subchronic effects of olanzapine on sleep EEG in schizophrenic patients with predominantly negative symptoms. **Pharmacopsychiatry**, v. 37, n. 4, p. 157-162, 2004.

NATHAN, J.; WILKINSON, D.; STAMMERS, S.; LOW, J.L. The role os tests of frontal executive function in the detection of mild dementia. **Int. J. Geriatr. Psychiatry**, v. 16, n. 1, p. 18-26, 2001.

NOBRE DE MELO, A. L. **Psiquiatria**. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1979. v. 1.

OADES, R. D.; RÖPCKE, B.; HENNING, U.; KLIMKE, A. Neuropsychological measures of attention and memory function in schizophrenia: relationships with symptom dimensions and serum monoamine activity. **Behav. Brain Funct.**,v. 1, p. 14, 2005.

OHTA, T.; ENDO, S. Chronobiological comparison of sleep-wake rhytmm between chronic schizophrenia and normal control. **Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.**, v. 39, n. 4, p. 489-497, 1985.

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

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10**: critérios diagnósticos para pesquisa. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998.

PEIGNEUX, P.; LAUREYS, S.; DELBEUCK, X.; MAQUET, P. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. **Neuroreport**, v. 12, n. 18, p. A111-124, 2001.

PERALTA, V.; CUESTA, M. J. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. **Psychiatry Res.**, v. 53, p. 31-40, 1994.

PLIHAL, W.; BORN, J. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. **Psychophysiology**, v. 36, n. 5, p. 571-582, 1999.

POULIN, J.; DAOUST, A. M.; FOREST, G.; STIP, E.; GODBOUT, R. Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia. **Schizophr. Res.**, v. 62, p. 1/2, p. 147-153, 2003.

REICH, L.; WEISS, B. L.; COBLE, P.; McPARTLAND, R.; KUPFER, D. Sleep disturbance in schizophrenia. A revisit. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 32, n. 1, p. 55-55, 1994.

RITSNER, M.; KURS, R.; PONIZOVSKY, A.; HADJEZ, J. Perceived quality of life in schizophrenia: relationships to sleep quality. **Qual. Life Res.**, v. 13, n. 4, p. 783-791, May 2004.

RODRÍGUEZ, F. J. O. **Curso de neurologia de la conducta y demências**. Disponível em: <<http://www.oaid.uab.es/nnc/html/entidades/web/16cap/c16.html>>. Acesso em: 10 Aug. 2007.

SÁ JÚNIOR, L. S. M. **Psicopatologia e propedêutica**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1984.

SALIN-PASCUAL, R. J.; HERRERA-ESTRELLA, M.; GALICIA-POLO, L.; LAURRABAQUIO, M. R. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. **Biol. Psychiatry**, v. 46, n. 1, p. 141-151, 1999.

SALIN-PASCUAL, R. J.; HERRERA-ESTRELLA, M.; GALICIA-POLO, L.; ROSAS, M.; BRUNNER, E. Low delta sleep predicted a good clinical response to olanzapine administration in schizophrenic patients. **Rev. Invest. Clin.**, v. 56, n. 3, p. 345-350, 2004.

SALOKANGAS, R. K. Medical problems in schizophrenia patients living in the community (alternative facilities). **Curr. Opin. Psychiatry**, v. 20, n. 4, p. 402-405, 2007.

SHAMIR, E.; LAUDON, M.; BARAK, Y.; ANIS, Y.; ROTENBERG, V.; ELIZUR, A.; ZISAPEL, N. Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. **Clin. Psychiatry**, v. 61, n. 5, p. 373-377, 2000.

SHARMA, T.; ANTONOVA, L. Cognitive function in schizophrenia: Deficits, functional consequences, and future treatment. **Psychiatr. Clin. North Am.**, v. 26, p. 25-40, 2003.

SHARPLEY, A. L.; ELLIOT, J. M.; ATTENBURROW, M. J.; COWEN, P. J. Slow wave sleep in humans: role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. **Neuropharmacology**, v. 33, p. 467-471, 1994.

SHIRAKAWA, I. Histórico e conceito. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECHELLI, L. P. C. (Ed.). **Esquizofrenia: atualização em diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Atheneu, 1993, p.3-6.

SPREEN, O.; STRAUSS, E. **A compendium of neuropsychological test: administration, norms and commentary**. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998.

STRAUSS, M. E.; REYNOLDS, K. S.; JAYARAM, G.; TUNE, L. E. Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia. **Schizophr. Res.**, v. 3, n. 2, p. 127-129, 1990.

STUSS, D. T.; KAPLAN, E. F.; BENSON, D. F.; WEIR, W. S.; CHIULLI, S.; SARAZIN, F. F. Evidence for the involvement of orbitofrontal cortex in memory functions: an interference effect. **J. Comp. Physiol. Psychol.**, v. 96, n. 6, p. 913-925, 1982.

SURESH KUMAR, P. N.; ANDRADE, C.; BHAKTA, S. G.; SINGH, N. M. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. **J. Clin. Psychiatry**, v. 68, n. 2, p. 237-241, 2007.

SVIRSKIS, T.; KORKEILA, J.; HEINIMAA, M.; HUTTUNEN, J.; ILONEN, T.; RISTKARI, T.; HIETALA, J.; SYVALAHTI, E.; MCGLASHAN, T.; VAHLBERG, T.; SALOKANGAS, R. K. Quality of life and functioning ability in subjects vulnerable to psychosis. **Compr. Psychiatry**, v. 48, n. 2, p. 155-160, 2007.

TANDON, R.; SHIPLEY, J. E.; TAYLOR, S.; GREDEN, J. F.; EISER, A.; DEQUARDO, J.; GOODSON, J. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 49, n. 3, p. 185-194, 1992.

TAYLOR, S. F.; GOLDMAN, R. S.; TANDON, R.; SHIPLEY, J. E. Neuropsychological function and REM sleep in schizophrenic patients. **Biol. Psychiatry**, v. 32, n. 6, p. 529-538, 1992.

USALL, J.; HARO, J. M.; OCHOA, S.; MÁRQUEZ, M.; ARAYA, S. Influence of gender on social outcome in schizophrenia. **Acta Psychiatr. Scand.**, v. 106, n. 5, p. 337-342, 2002.

VOHORA, D. Atypical antipsychotic drugs: Current issues of safety and efficacy in the management of schizophrenia. **Curr. Opin. Investig. Drugs**, v. 8, n. 7, p. 531-538, 2007.

WCIÓRKA, J.; BEMBENEK, A.; HINTZE, B.; KÜHN-DYMECKA, A. Schizophrenic disorders-does cognitive dysfunction relate to characteristics of course and psychopathology of the illness? **Psychiatr. Pol.**, v. 40, n. 5, p. 867-884, 2006.

WECHSLER, D. **Wechsler Memory Scale – III. Manual**. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1997.

WINKELMAN, J. W. Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. **J. Clin. Psychiatry**, v. 62, n. 1, p. 8-11, 2001.

WOODWARD, N. D.; PURDON, S. E.; MELTZER, H. Y.; ZALD, D. H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. **Int. J. Neuropsychopharmacol.**, v. 8, p. 457-472, 2005.

YAMASHITA, H.; MORINOBU, S.; YAMAWAKI, S.; HORIGUCHI, J.; NAGAO, M. Effect of risperidone on sleep in schizophrenia: a comparison with haloperidol. **Psychiatry Res.**, v. 109, n. 2, p. 137-142, 2002.

YAMASHITA, H.; MORI, K.; NAGAO, M.; OKAMOTO, Y.; MORINOBU, S.; YAMAWAKI, S. Effects of changing from typical to atypical antipsychotic drugs on subjective sleep quality in patients with schizophrenia in a Japanese population. **J. Clin. Psychiatry**, v. 65, n. 11, p. 1525-1530, 2004.

YAMASHITA, H.; MORI, K.; NAGAO, M.; OKAMOTO, Y.; MORINOBU, S.; YAMAWAKI, S. Influence of aging on the improvement of subjective sleep quality by atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: comparison of middle-aged and older adults. **Am. J. Geriatr. Psychiatry**, v. 13, n. 5, p. 377-384, 2005.

YANG, C.; WINDELMAN, J. W. Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. **Schizophr. Res.**, v. 82, n. 2/3, p. 251-260, 2006.

ZARCONE, V. P.; BENSON, K. L. BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. **Psychiatry Res.**, v. 66, n. 2, p. 111-120, 1997.

ZUBIN, J. Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia? **Schizophr. Bull.**, v. 11, n. 3, p. 461-469, 1985.

ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Identidade: _____

Sexo: () M () F

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

CEP: _____ - _____

Cidade: _____

Estado: _____

Telefone: _____

Celular: _____

II. DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do projeto de pesquisa: “Perfil Cognitivo e Alterações do Sono em Pacientes com Esquizofrenia”.

2. Pesquisador: Eugênio de Moura Campos – Médico Psiquiatra e Doutorando do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

III. EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA AO PACIENTE

1. Justificativa e objetivos da pesquisa

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que vai estudar a qualidade do seu sono e sua condição de atenção e memória, além de aspectos relacionados ao seu estado clínico e tratamento atuais.

Essa pesquisa tem importância na medida em que pode fornecer informações úteis para um melhor planejamento e execução de estratégias de tratamento.

2. Procedimentos que serão utilizados

A sua participação na pesquisa, que será realizada no Ambulatório do Hospital de Saúde Mental de Messejana, é voluntária.

Após sua aceitação a participar do estudo, você será entrevistado por um médico psiquiatra, será solicitado a responder algumas perguntas sobre o seu sono, depois responderá a quatro testes simples para avaliar sua atenção e memória.

3. Desconforto e riscos esperados: Inexistentes ou mínimos

IV. ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Você terá acesso a qualquer tempo às informações sobre a pesquisa, os procedimentos utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos.
2. Você terá liberdade para retirar seu consentimento a qualquer momento e desistir de participar do estudo.
3. O estudo será totalmente confidencial, sua privacidade será preservada e suas informações serão mantidas em sigilo absoluto.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA

Dra. Veralice Sales de Bruin e Doutorando Eugênio de Moura Campos

Rua Mons. Bruno, 2133 – Aldeota – fone: 3261 5055

Comitê de Ética em Pesquisa - 4009 8338

VI. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar da presente pesquisa.

Fortaleza, _____ de _____ de _____ .

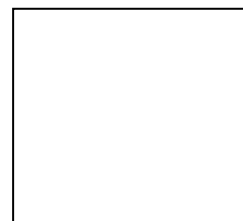
Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura da testemunha

Assinatura do responsável legal

Assinatura do pesquisador

Digital do sujeito, se necessário



ANEXO B

CrITÉrios diagnÓsticos para pesquisa – CID-10

F20 – Esquizofrenia

Pelo menos uma das síndromes, sintomas e sinais listados em (1) abaixo *ou* pelo menos dois sinais e sintomas listados em (2) devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos um mês (ou por algum tempo durante a maioria dos dias).

(1) Pelo menos um os seguintes deve estar presente:

- (a) eco do pensamento, inserção ou roubo do pensamento ou irradiação do pensamento;
- (b) delírios de controle, influência ou passividade, claramente referindo-se ao corpo ou aos movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos; percepção delirante;
- (c) vozes alucinatórias comentando o comportamento do paciente ou discutindo entre elas sobre o paciente ou outros tipos de vozes alucinatórias vindo de alguma parte do corpo;
- (d) delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (p. ex., ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas de outro planeta).

(2) Ou pelo menos dois dos seguintes:

- (a) alucinações persistentes de qualquer modalidade, quanto ocorrendo todos os dias por pelo menos um mês, quando acompanhadas por delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais) sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por idéias superestimadas persistentes;
- (b) neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante;
- (c) comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cética, negativismo, mutismo e estupor;
- (d) sintomas “negativos”, tais como apatia marcante, pobreza de discurso e embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que esses sintomas não são decorrentes de depressão ou medicação neuroléptica).

ANEXO C

FICHA CLÍNICA	
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
<input type="checkbox"/> Paciente não concorda em participar da pesquisa <input type="checkbox"/> Paciente não é capaz de entender os instrumentos <input type="checkbox"/> História de dependência química <input type="checkbox"/> Ser portador de Retardo Mental, Epilepsia ou outra doença neurológica	
PERFIL	
Nome:	Data do Nascimento
Naturalidade:	Procedência:
Ocupação:	Escolaridade:
Estado civil:	Religião:
Duração da doença:	Número de Internamentos:
Medicamentos e dose: Risperidona () Olanzapina () Convencional ()	
AGF:	Diagnóstico CID-10:
FLUÊNCIA VERBAL (em 01 minuto)	

ANEXO D

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, p. ex., 45, 68, 72)

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

ANEXO E

Índice de Comorbidades (CIRS)

Nome: _____

Indicar a presença de qualquer alteração permanente ou temporária na última semana nos seguintes sistemas:

Grau de severidade: (0) Nenhum; (1) Leve; (2) Moderado; (3) Severo; (4) Extremamente severo.

A) Sistema Cardiovascular/ Respiratório

1 – Cardíaco (apenas coração)	0	1	2	3	4
2 – Vascular (vasos sanguíneos e linfáticos, sangue, medula óssea)	0	1	2	3	4
3 – Respiratório (pulmões, brônquios e traquéia)	0	1	2	3	4
4 – OONG (olhos, ouvidos, nariz e garganta)	0	1	2	3	4

B) Sistema Gastrointestinal

5 – Superior (esôfago, estômago, duodeno e vias biliares e pancreáticas)	0	1	2	3	4
6 – Inferior (intestinos e hérnias)	0	1	2	3	4
7 – Hepático	0	1	2	3	4

C) Sistema Geniturinário

8 – Renal	0	1	2	3	4
9 – outros (ureteres, bexiga, uretra, próstata e genitais)	0	1	2	3	4

D) Sistema Musculo- esquelético e tegumentar

10- MOP (músculos, ósseos e pele)	0	1	2	3	4
-------------------------------------	---	---	---	---	---

E) sistema Neuropsicológico

11 – Neurológico (cérebro, medula espinhal e nervos)	0	1	2	3	4
12 – Psicológico (mental)	0	1	2	3	4

F) Sistema Geral/ Endócrino

13 – endócrino metabólico (infecções generalizadas e envenenamento)	0	1	2	3	4
---	---	---	---	---	---

CIRS _____

ANEXO F

Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade do Sono

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Nome: _____ **Idade:** _____

Entrevistador: _____ **Data:** ____ / ____ / ____

Instruções: As questões abaixo se relacionam aos seus hábitos usuais de sono durante o mês passado somente. Suas respostas devem ser feitas da forma mais precisa possível indicando a maioria dos dias e noites do mês passado. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o mês passado, quando você geralmente foi se deitar?
HORA DE DORMIR USUAL _____
2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) geralmente você levou para pegar no sono em cada noite?
NÚMERO DE MINUTOS _____
3. Durante o mês passado, quando você geralmente se levantou de manhã?
HORA DE DESPERTAR USUAL _____
4. Durante o mês passado, quantas horas de sono você teve a noite? (Este número pode ser diferente do número de horas que você passa na cama)
HORAS DE SONO POR NOITE _____

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as perguntas.

5. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir devido a...
 - a) Não conseguir pegar no sono nos primeiros trinta minutos?
 - 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

b) Acordar no meio da noite, de madrugada ou muito cedo pela manhã?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

c) Precisar ir ao banheiro no meio da noite?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

d) Não conseguir respirar confortavelmente?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

e) Tossir ou roncar alto?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

f) Sentir muito frio?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

g) Sentir muito calor?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos?

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

i) Sentir dores?

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

j) Outra(s) razão(ões); por favor, descreva:

Quantas vezes, durante o mês passado, você teve problemas para dormir devido a esta(s) razão(ões)?

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

6. Durante o mês passado, como você classificaria a sua qualidade de sono de uma maneira geral?

0 Muito boa

1 Boa

2 Ruim

3 Muito ruim

7. Durante o mês passado, quantas vezes você precisou tomar remédios (prescritos ou não pelo médico) para ajudá-lo a dormir?

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

8. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para ficar acordado enquanto dirigia, se alimentava ou estava em alguma atividade social?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
9. Durante o mês passado, que grau de dificuldade você teve para se manter animado e realizar suas tarefas?
- 0 Nenhuma dificuldade
 - 1 Pouca dificuldade
 - 2 Dificuldade moderada
 - 3 Muita dificuldade
10. Você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém?
- Sem companheiro (a) / Mora sozinho
 - Companheiro (a) ou convivente dorme em outro quarto
 - Companheiro (a) ou convivente dorme no mesmo quarto, mas não na mesma cama
 - Companheiro (a) dorme na mesma cama

Se você tem um (a) companheiro(a) ou mora com alguém pergunte a ele (a) quantas vezes, durante o mês passado, você teve...

a) Ronco alto

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas entre uma respiração e outra enquanto estava dormindo?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

c) Movimentos bruscos com as pernas enquanto dormia?

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono?

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

e) Outros transtornos enquanto você dorme; por favor, descreva.

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

Instruções para Pontuação da Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade de Sono (PSQI)

A Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade de Sono (PSQI) contém 19 questões auto-avaliativas e 5 questões avaliadas pelo companheiro(a) ou “convivente” (se um destes for disponível). Apenas as questões auto-avaliativas são incluídas na pontuação. Os 19 itens autoavaliativos são combinados para formar 7 componentes de pontuação, cada um tendo de 0 a 3 escores. Em todos os casos, um escore “0”, indica nenhuma dificuldade, enquanto um escore “3” indica dificuldade severa. Os sete componentes de pontuação são posteriormente adicionados para formar um escore “global”, tendo de 0 a 21 pontos, “0” indicando nenhuma dificuldade e “21” indicando dificuldades severas em todas as áreas.

A pontuação procede da seguinte forma:

Componente 1: Qualidade de sono subjetiva

Equivale ao escore obtido na questão #6 (0-3)

Escore do Componente 1: _____

Componente 2: Latência do sono

Escore da questão #2

<u>Resposta</u>	<u>Escore</u>
≤15 minutos	0
16-30 minutos	1
31-60 minutos	2
>60 minutos	3

Some os escores das questões #2 e #5a: _____

<u>Soma de #2 e #5a</u>	
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Escore do Componente 2: _____

Componente 3: Duração do sono

Equivale ao escore da questão #4

<u>Resposta</u>	<u>Escore</u>
>7 horas	0
6-7 horas	1
5-6 horas	2
<5 horas	3

Escore do Componente 3: _____

Componente 4: Eficiência do sono habitual

Divida o total de horas de sono (questão #4) pelo total de horas na cama (diferença entre questão #3 e #4) e multiplique por 100.

(_____ / _____) x 100 = _____ %

Escore do componente 5:

Eficiência do sono Escore do componente 4

>85% 0

75-84% 1

65-74% 2

<65% 3

Escore do Componente 4: _____

Componente 5: Distúrbios do sono

Some os escores das questões #5b-5j: _____

Escore do componente 5:

Soma de #5b-5j Escore do componente 5

0 0

1-9 1

10-18 2

19-27 3

Escore do Componente 5: _____

Componente 6: Uso de medicação para dormir

Equivale ao escore obtido na questão #7 (0-3)

Escore do Componente 6: _____

Componente 7: Disfunções no período do dia

Some os escores das questões #8 e #9: _____

Escore do componente 7:

Soma de #8 e #9 Escore do componente 7

0 0

1-2 1

3-4 2

5-6 3

Escore do Componente 7: _____

Escore Global do PSQI

Some os escores dos 7 componentes:

Escore Global do PSQI: _____

Adaptado de: L3uyse, DJ; Reynolds III, CF; Monk. TH; Berman, SR; & Kupfer, DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Reasearch, 28(2), 193-213 (1989).

ANEXO G

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome: _____ Data: ____ / ____ / ____

Idade: _____ Sexo: _____

Duração da doença: _____

Dose de L- dopa (últimos 30 dias): _____

Dose de L- dopa: manhã _____ tarde _____

Uso de sedativo (últimos 30 dias): _____

Qual a sua probabilidade ou chance de cochilar ou dormir nas seguintes situações, em oposição de apenas sentir-se cansado? Isso se refere ao seu modo usual de vida recentemente. Mesmo que isso não tenha acontecido recentemente, tente pensar em como essa situação tem afetado seu modo de vida. Use a escala e tente encontrar o número mais apropriado para cada situação.

0 - nunca cochila

1 - pequena chance de cochilar

2 - chance razoável ou moderada de cochilar

3 - chance alta ou razoavelmente provável que cochile

Situações:

() Sentado e lendo

() Assistindo TV

() Sentado sem fazer nada em lugar público (cinema ou reunião)

() Como passageiro em um carro por uma hora sem interrupção

() Deitado a tarde quando as circunstâncias permitem

() Sentado e conversando com alguém

() Sentado logo depois do almoço e sem uso de álcool

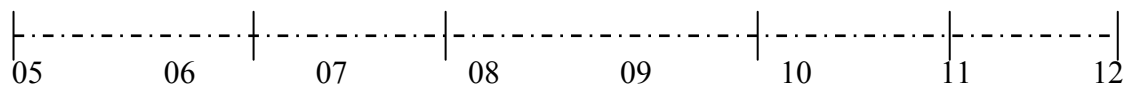
() No carro, parado por alguns minutos no tráfego

Total de pontos: _____

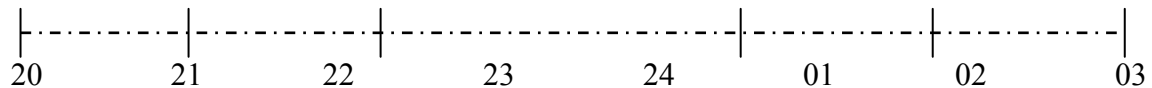
ANEXO H

Questionário de Horne e Östberg

1. Considerando apenas seu bem estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia, a que horas você se levantaria?



2. Considerando apenas seu bem estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia, a que horas você se deitaria?



3. Até que ponto você depende do despertador para acordar de manhã?

- Nada dependente 4
- Não muito dependente 3
- Razoavelmente dependente 2
- Muito dependente 1

4. Você acha fácil acordar de manhã?

- Nada fácil 1
- Não muito fácil 2
- Razoavelmente fácil 3
- Muito fácil 4

5. Você se sente alerta durante a primeira meia hora depois que acorda?

- Nada alerta 1
- Não muito alerta 2
- Razoavelmente alerta 3
- Muito alerta 4

6. Como é seu apetite durante a primeira meia hora depois de acordar?

- Nada ruim 1
- Não muito ruim 2
- Razoavelmente bom 3
- Muito bom 4

7. Durante a primeira meia hora depois de acordar você se sente cansado?

- Nada cansado ----- 1
- Não muito cansado ----- 2
- Razoavelmente em forma ----- 3
- Em plena forma ----- 4

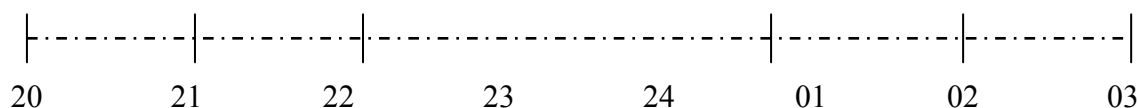
8. Se você não tem compromisso no dia seguinte e comparando com sua hora habitual, a que horas você gostaria de se deitar?

- Nunca mais tarde ----- 4
- Menos que uma hora mais tarde ----- 3
- Entre uma e duas horas mais tarde ----- 2
- Mais do que duas horas mais tarde ----- 1

9. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário de 07:00 às 08:00 da manhã, duas vezes por semana. Considerando apenas seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

- Estaria em boa forma ----- 4
- Estaria razoavelmente em forma ----- 3
- Acharia isso difícil ----- 2
- Acharia isso muito difícil ----- 1

10. A que horas da noite você se sente cansado e com vontade de dormir?



11. Você quer estar no máximo de sua forma para fazer um teste que dura duas horas e que você sabe que é mentalmente cansativo. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual desses horários você escolheria para fazer este teste?

- Das 08:00 às 10:00hs ----- 6
- Das 11:00 às 13:00hs ----- 4
- Das 15:00 às 17:00hs ----- 2
- Das 19:00 às 21:00hs ----- 0

12. Se você fosse se deitar às 23:00 em que nível de cansaço você se sentiria?

- Nada cansado ----- 0
- Não muito cansado ----- 2
- Razoavelmente cansado ----- 3
- Muito cansado ----- 5

13. Por alguma razão você foi dormir varias horas mais tarde do que é o seu costume. Se no dia seguinte você não tiver hora para acordar, o que aconteceria com você?

- Acordaria na hora normal, sem sono ----- 4
- Acordaria na hora normal, com sono ----- 3
- Acordaria na hora normal, e dormiria de novo ----- 2
- Acordaria mais tarde o que o costume ----- 1

14. Se você tiver que ficar acordado das 04:00 às 06:00 para realizar uma tarefa e não tiver compromisso no dia seguinte, o que você faria?

- Só dormiria depois de fazer a tarefa ----- 1
- Tiraria uma soneca antes e dormiria depois ----- 2
- Dormiria bastante antes e tiraria uma soneca depois ----- 3
- Só dormiria antes de fazer a tarefa ----- 4

15. Se você tiver que fazer duas horas de exercício físico pesado e considerando apenas o seu bem-estar pessoal qual destes horários você escolheria?

- Das 08:00 às 10:00hs ----- 4
- Das 11:00 às 13:00hs ----- 3
- Das 15:00 às 17:00hs ----- 2
- Das 19:00 às 21:00hs ----- 1

16. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 22:00 às 23:00, duas vezes por semana. Considerando apenas seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios neste horário?

- Estaria em boa forma ----- 1
- Estaria razoavelmente em forma ----- 2
- Acharia isso difícil ----- 3
- Acharia isso muito difícil ----- 4

17. Suponha que você possa escolher o seu próprio horário de trabalho e que você deseje cinco horas seguidas por dia. Imagine que seja um serviço interessante e que você ganhe por produção. Qual o horário que você escolheria? (marque a hora do início e do fim)

00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

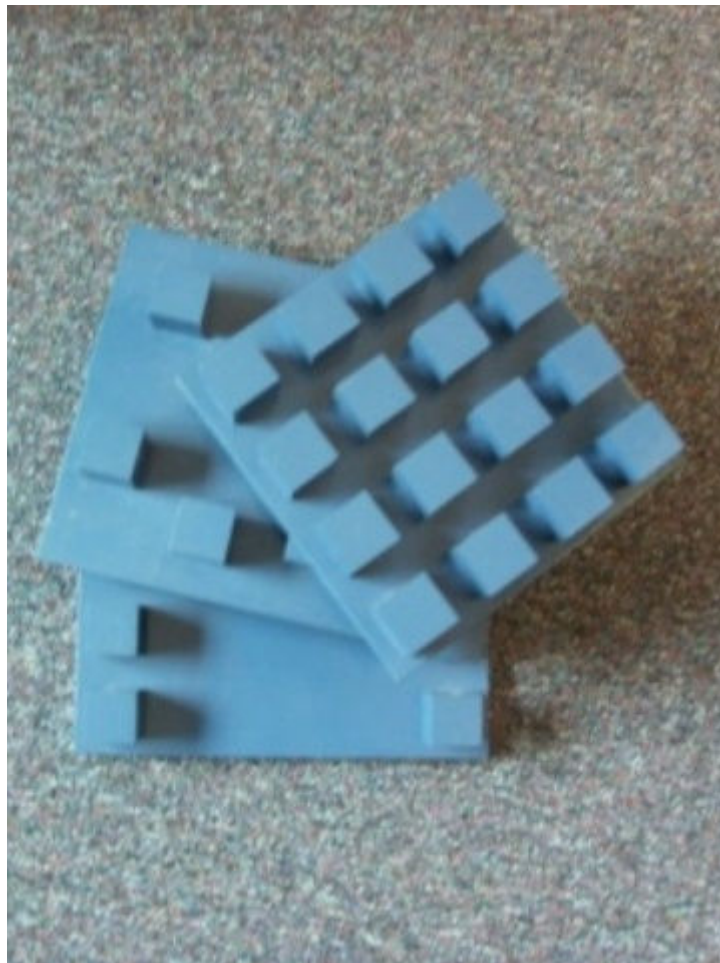
18. A que horas do dia você atinge o seu melhor momento de bem-estar?

00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

19. Fala-se em pessoa matutinas e vespertinas (as primeiras gostam de acordar e dormir cedo, as últimas gostam de acordar e dormir tarde). Qual tipo você se identifica?

- Tipo matutino ----- 6
- Mais matutino que vespertino ----- 4
- Mais vespertino que matutino ----- 2
- Tipo vespertino ----- 0

ANEXO I
BLOCOS DE CORSI



ANEXO J

Teste de Dígitos

Ordem direta	Ordem inversa
1 7 6 3	2 4 5 7
5 8 2 6 9 4	6 2 9 4 1 5
6 4 3 9 7 2 8 6	3 2 7 9 4 9 6 8
4 2 7 3 1 7 5 8 3 6	1 5 2 8 6 6 1 8 4 3
6 1 9 4 7 3 3 9 2 4 8 7	5 3 9 4 1 8 7 2 4 8 5 6
5 9 1 7 4 2 8 4 1 7 9 3 8 6	8 1 2 9 3 6 5 4 7 3 9 1 2 8
5 8 1 9 2 6 4 7 3 8 2 9 5 1 7 4	9 4 3 7 6 2 5 8 7 2 8 1 9 6 5 3
2 7 5 8 6 2 5 8 4 7 1 3 9 4 2 5 6 8	

OD =

OI =

CORSI

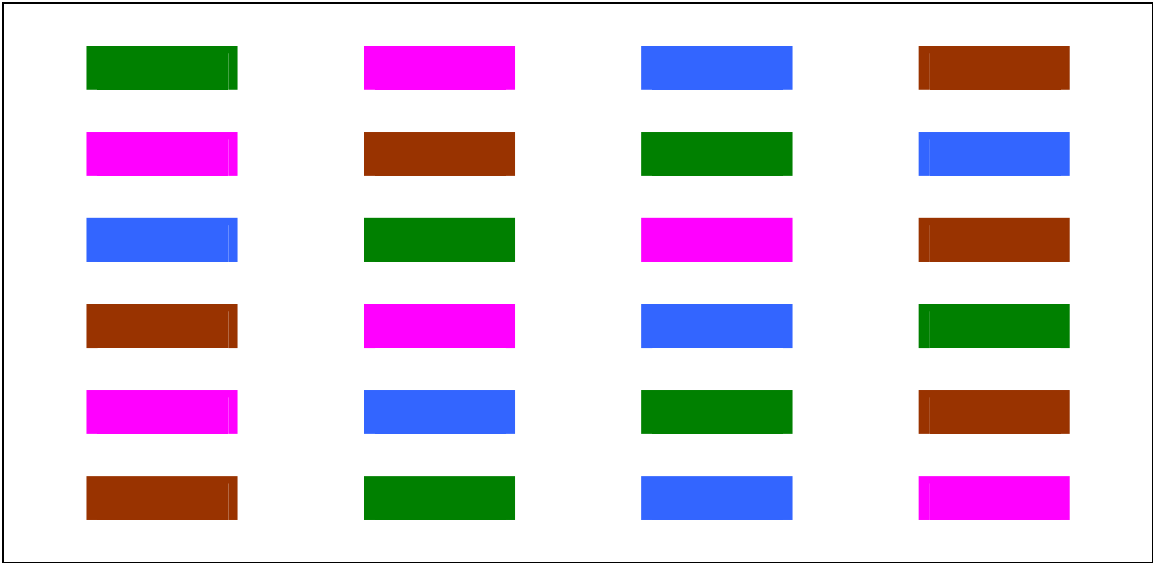
Ordem direta	Ordem inversa
3 10 7 4	7 4 3 10
1 9 3 8 2 7	8 2 7 1 9 3
4 9 1 6 10 6 2 7	10 6 2 7 4 9 1 6
6 5 1 4 8 5 7 9 8 2	5 7 9 8 2 6 5 1 4 8
4 1 9 3 8 10 9 2 6 7 3 5	9 2 6 7 3 5 4 1 9 3 8 10
10 1 6 4 8 5 7 2 6 3 8 2 10 1	2 6 3 8 2 10 1 10 1 6 4 8 5 7
7 3 10 5 7 8 4 9 6 9 3 2 1 7 10 5	6 9 3 2 1 7 10 5 7 3 10 5 7 8 4 9
5 8 4 10 7 3 1 9 6 8 2 6 1 10 3 7 4 9	8 2 6 1 10 3 7 4 9 5 8 4 10 7 3 1 9 6

OD =

OI =

ANEXO L

TESTE DE STROOP



ANEXO M DADOS BRUTOS

Nº	Nome	Sexo	Data nasc.	Idade	Est civil	Esc.	CID 10	AGF	Nº intern.	Tempo tratam.	Tipo tratam.	Cate- gorico	Cat alt s/n	CIRS	IQSP	IQ alt s/n	Cono tipo	Crono clas	ESE	ESSE alt s/n	stroop 1	str 1 alt	stroop 2	str 2 alt	stroop 3	str 3 alt	str 3 alt	Corsi D	Corsi I	Digitos D	Digitos I
1	JMB	1	19.04.66	39	1	5	f20	95	1	12	1	15	1	0	4	0	47	3	2	0	10	0	19	1	21	0	1	37%	50%	3%	70%
2	AMVO	2	16.11.54	51	1	4	f20	67	3	3	1	14	0	0	4	0	62	2	6	0	21	1	26	1	33	1	1	84%	37%	51%	51%
3	GNF	1	08.04.79	26	1	5	f20	86	0	5	1	13	1	0	3	0	51	3	15	1	24	1	19	1	26	1	1	5%	9%	14%	47%
4	PSA	1	19.12.58	47	4	5	f20	35	0	0,1	1	12	1	0	5	0	54	3	18	1	19	1	23	1	34	1	1	37%	50%	81%	12%
5	VFS	1	05.04.71	34	1	.	f20	85	1	6,8	1	.	.	0	6	1	58	3	5	0	13	1	15	1	14	1	1	37%	63%	3%	7%
6	WPC	1	21.12.61	44	1	4	f20	50	5	20	1	9	1	6	5	0	46	3	1	0	30	1	65	1	70	1	1	25%	16%	22%	27%
7	JDS	1	19.01.85	20	1	4	f20	63	0	4	1	18	0	.	7	1	45	3	10	1	10	0	12	0	27	1	1	63%	16%	52%	42%
8	NMJ	1	23.05.55	50	4	4	f25	71	1	2,3	1	12	1	3	5	1	72	1	13	1	24	1	26	1	41	1	1	5%	25%	5%	.
9	FJF	1	13.11.78	27	1	4	f20	45	0	6	1	19	0	1	5	0	37	4	8	0	18	1	18	1	23	1	1	16%	50%	14%	11%
10	LAL	1	12.12.72	33	1	5	f20	71	1	4	1	11	1	4	12	1	51	3	0	0	18	1	21	1	48	1	1	9%	25%	.	26%
11	ELR	2	18.09.73	32	2	2	f20	70	1	0,9	1	14	0	1	7	1	63	2	11	1	25	1	25	1	33	1	1	9%	1%	20%	11%
12	JLS	1	08.06.76	29	1	1	f25	48	6	5	1	16	0	2	9	1	64	2	3	0	13	1	20	1	38	1	1	2%	1%	20%	61%
13	DOC	1	04.02.82	23	1	.	f20	35	3	1,3	1	17	0	4	4	0	55	3	3	0	14	1	18	1	26	1	1	37%	16%	14%	4%
14	JRV	1	09.05.68	37	1	5	f20	60	0	1,6	1	20	0	6	2	0	45	3	4	0	20	1	15	1	25	1	1	37%	90%	94%	53%
15	FJC	1	13.02.78	28	1	4	f20	58	2	8	1	14	1	1	9	1	52	3	.	.	37	1	28	1	46	1	1	50%	37%	20%	26%
16	CMC	2	24.11.72	32	1	5	f20	47	0	3	1	14	1	.	4	0	59	2	4	0	30	1	42	1	51	1	1	5%	5%	82%	47%
17	JGS	1	26.12.75	29	1	4	f20	70	0	5,6	1	16	0	.	3	0	72	1	1	0	20	1	20	1	31	1	1	16%	50%	14%	47%
18	FVA	1	13.05.87	18	1	.	f20	41	1	0,5	1	5	1	0	4	0	68	2	6	0	18	1	26	1	36	1	1	16%	5%	42%	42%
19	IGW	1	.	24	1	3	f20.3	51	0	6	1	1	1	0	6	1	63	2	13	1	30	1	40	1	60	1	1	16%	1%	1%	24%
20	FEC	1	28.10.79	26	1	.	f20	59	0	6	1	13	0	0	7	1	54	3	8	0	16	1	16	1	26	1	1	37%	2%	20%	47%
21	MAS	1	05.06.70	35	1	.	f20	51	1	10	1	13	0	0	6	1	57	3	9	0	25	1	35	1	60	1	1	84%	37%	97%	9%
22	AFL	2	24.02.53	52	1	.	f20	38	8	0,5	1	12	1	4	.	.	67	2	12	1	27	1	42	1	37	1	1	1%	1%	51%	12%
23	FCL	1	28.04.51	54	1	.	f20	61	9	0,5	1	16	0	0	4	0	67	2	5	0	21	1	28	1	36	1	1	25%	25%	5%	.
24	IFT	1	15.04.81	24	1	4	f20	60	0	1,7	1	15	0	3	5	0	68	2	11	1	21	1	16	1	25	1	1	50%	2%	100%	82%
25	MCV	2	08.07.63	42	2	1	f20	72	1	3	1	13	0	1	5	0	71	1	5	0	32	1	27	1	33	1	1	37%	5%	2%	3%
26	GFB	2	21.11.70	35	1	5	f25	64	1	2	1	14	1	0	6	1	65	2	9	0	21	1	28	1	47	1	1	9%	50%	43%	.

Nº	Nome	Sexo	Data nasc.	Idade	Est civil	Esc.	CID 10	AGF	Nº intern.	Tempo tratam.	Tipo tratam.	Cate- gorico	Cat alt s/n	CIRS	IQSP	IQ alt s/n	Cono tipo	Crono clas	ESE	ESEalt s/n	stroop 1	str 1 alt	stroop 2	str 2 alt	stroop 3	str 3 alt	str 3 alt	Corsi D	Corsi I	Digitos D	Digitos I
27	JVO	1	08.12.69	36	1	5	f20	20	0	0,4	1	16	0	0	9	1	63	2	11	1	31	1	38	1	64	1	1	25%	37%	16%	53%
28	MIS	2	16.08.75	30	2	5	f20	95	0	5	1	15	1	0	4	0	69	2	2	0	11	0	15	1	19	0	1	75%	50%	20%	98%
29	FCB	1	21.02.72	33	1	4	f20	70	1	8	1	15	1	1	2	0	62	2	3	0	23	1	19	1	23	0	1	9%	2%	.	11%
30	AAMN	1	04.12.86	19	1	3	f20	60	0	2,7	1	13	1	2	6	1	47	3	18	1	20	1	18	1	32	1	1	50%	63%	42%	7%
31	FBMS	2	09.09.63	42	1	1	f20	45	0	1,4	2	7	1	5	2	0	61	2	9	0	43	1	40	1	72	1	1	1%	1%	.	.
32	AMSS	1	08.07.69	36	1	5	f20	41	0	19	2	21	0	1	4	0	62	2	13	0	22	1	27	1	28	1	1	37%	16%	3%	27%
33	LBS	2	01.02.82	23	1	4	f20	50	0	1	2	10	1	1	11	1	68	2	6	0	24	1	19	1	36	1	1	2%	16%	1%	14%
34	RL	1	08.05.83	22	1	5	f20	90	3	3	2	9	1	1	3	0	54	3	7	0	34	1	29	1	28	1	1	50%	50%	18%	52%
35	SMR	2	12.05.80	37	1	4	f20	80	2	0,4	2	16	0	0	10	1	58	3	11	1	16	1	18	1	30	1	1	9%	2%	.	.
36	MFL	1	06.05.85	20	1	5	f20	75	0	1	2	14	1	1	6	1	53	3	4	0	17	1	24	1	42	1	1	5%	75%	18%	52%
37	JBA	1	14.06.86	19	1	1	f70.1	30	0	.	2	8	1	8	.	.	54	3	5	0	54	1	39	1	43	1	1	2%	1%	.	.
38	WFB	1	24.06.74	31	1	4	f20	67	2	2	2	14	1	1	6	1	41	4	11	1	21	1	26	1	34	1	1	9%	63%	82%	91%
39	ADF	1	18.12.63	33	1	2	f20	71	0	10	2	14	0	0	1	0	72	1	3	0	20	1	25	1	55	1	1	5%	1%	14%	.
40	JKAM	1	19.07.64	41	2	1	f20	80	10	0,1	2	9	1	3	10	1	75	1	11	1	20	1	20	1	35	1	1	63%	16%	16%	53%
41	CFS	2	29.08.88	17	1	3	f20	70	0	0,7	2	12	1	0	11	1	.	2	3	0	20	1	35	1	35	1	1	37%	1%	49%	43%
42	ASA	1	12.02.69	36	2	1	f20	62	1	2	2	12	1	0	2	0	56	3	4	0	26	1	29	1	42	1	1	2%	16%	.	9%
43	GPS	1	01.02.70	35	1	4	f20	60	1	12	2	26	0	5	4	0	66	2	12	1	15	1	16	1	28	1	1	37%	1%	3%	9%
44	GPS	2	01.02.70	35	1	4	f20	42	1	7	2	9	1	1	6	1	63	2	2	0	17	1	25	1	32	1	1	2%	1%	.	9%
45	EMO	1	08.12.45	59	1	2	f20.3	61	10	8	2	11	1	0	10	1	68	2	4	0	20	1	41	1	61	1	1	37%	1%	5%	5%
46	PL	1	16.08.65	40	2	1	f20	65	0	1,3	2	.	.	1	4	0	67	2	1	0	17	1	20	1	35	1	1	84%	63%	81%	3%
47	BSF	2	08.09.84	21	1	4	f20	90	0	0,6	2	13	1	0	10	1	68	2	0	0	12	0	15	0	16	0	0	16%	16%	36%	14%
48	EFN	1	20.06.79	26	1	4	f20	75	1	5	2	11	1	0	3	0	62	2	4	0	20	1	25	1	30	1	1
49	LGF	1	09.12.72	33	1	5	f20	40	2	4	2	12	1	0	2	0	63	2	7	0	30	1	20	1	30	1	1	5%	1%	95%	4%
50	MNS	1	15.11.67	38	1	4	f20.3	50	0	15	2	12	1	3	4	0	68	2	1	0	21	1	20	1	34	1	1	2%	2%	.	.
51	JCLF	1	28.05.86	19	1	4	f20	75	0	0,9	2	12	1	0	4	0	56	3	4	0	11	0	15	0	22	1	1	75%	16%	18%	.
52	JPB	2	02.02.85	20	1	1	f20	62	1	2,5	2	10	1	0	10	1	52	3	7	0	20	1	32	1	40	1	1	5%	2%	.	.
53	ARS	1	08.09.72	33	1	2	f20	70	3	1	2	18	0	0	2	0	58	3	15	1	19	1	18	1	25	1	1	25%	25%	.	26%
54	HMC	2	04.01.76	29	1	5	f20	70	0	2	2	10	1	0	4	0	53	3	0	0	12	0	18	1	30	1	1	2%	9%	.	11%

Nº	Nome	Sexo	Data nasc.	Idade	Est civil	Esc.	CID 10	AGF	Nº intern.	Tempo tratam.	Tipo tratam.	Cate-gorico	Cat alt s/n	CIRS	IQSP	IQ alt s/n	Cono tipo	Crono clas	ESE	ESEalt s/n	stroop 1	str 1 alt	stroop 2	str 2 alt	stroop 3	str 3 alt	str 3 alt	Corsi D	Corsi I	Digitos D	Digitos I
55	FCL	1	05.06.83	22	1	4	f20	85	0	6	2	9	1	0	3	0	47	3	7	0	15	1	17	1	30	1	1	63%	84%	18%	70%
56	ACNC	2	29.08.74	31	1	1	f20	57	0	10	2	6	1	0	12	1	62	2	9	0	60	1	51	1	60	1	1	1%	1%	14%	4%
57	ALC	1	07.07.86	19	1	4	f20	58	0	1	2	16	0	0	4	0	51	3	0	0	17	1	20	1	25	1	1	5%	63%	42%	7%
58	RMLP	2	08.12.63	42	4	5	f20	80	1	12	2	14	0	0	2	0	71	1	5	0	11	0	13	0	17	1	1	84%	84%	64%	83%
59	LML	2	14.02.77	29	1	4	f20	55	0	9	2	10	1	0	7	1	51	3	15	1	20	1	20	1	35	1	1	2%	2%	2%	.
60	TAT	1	01.09.66	39	1	1	f20	30	.	20	2	9	1	0	11	1	66	2	0	0	30	1	40	1	42	1	1	25%	16%	.	3%
61	MCCN	2	24.10.50	55	2	3	f20	51	1	5	3	5	1	1	12	1	52	3	6	0	42	1	44	1	57	1	1	5%	1%	.	.
62	AVHQ	2	07.04.73	33	2	1	1	54	2	2	3	7	1	0	6	1	67	2	3	0	33	1	24	1	31	1	1	9%	9%	.	.
63	CCBV	2	19.02.73	33	1	1	1	50	2	1,5	3	11	1	0	4	0	60	2	8	0	22	1	21	1	20	1	1	9%	5%	.	4%
64	SGF	2	02.03.55	51	1	1	2	50	10	10	3	12	1	0	5	0	67	2	2	0	25	1	39	1	53	1	1	25%	1%	17%	71%
65	MFR	2	29.12.49	56	4	1	1	41	1	.	3	8	1	0	7	1	65	2	5	0	24	1	29	1	32	1	1	9%	2%	.	.
66	MJGV	2	17.08.65	40	2	1	f20	50	1	12	3	15	0	1	5	0	64	2	1	0	23	1	29	1	23	1	1	9%	2%	.	9%
67	MZS	2	05.08.60	45	1	1	1	61	10	72	3	8	1	0	6	1	59	2	14	1	21	1	22	1	33	1	1	37%	5%	4%	51%
68	MLCC	2	29.07.59	46	2	1	3	60	25	13	3	11	1	1	10	1	57	3	3	0	22	1	30	1	40	1	1	9%	37%	.	5%
69	JNZ	2	04.02.55	51	1	5	2	51	12	20	3	10	1	0	5	0	56	3	4	0	17	1	26	1	23	0	1	9%	9%	4%	29%
70	ZJS	2	23.06.68	37	1	1	f20	30	4	10	3	16	0	0	9	1	45	3	12	1	32	1	35	1	43	1	1	2%	37%	.	3%
71	HGS	2	03.01.68	38	1	4	2	45	1	1	3	12	1	0	7	1	54	3	6	0	22	1	22	1	42	1	1	37%	38%	.	.
72	MSM	2	18.08.56	49	1	1	4	45	10	37	3	8	1	6	11	1	58	3	4	0	25	1	35	1	38	1	1	25%	1%	5%	12%
73	AELO	2	22.09.68	37	2	1	4	60	3	7	3	15	0	0	9	1	65	2	7	0	15	1	25	1	25	1	1	25%	1%	22%	3%
74	MVS	2	06.09.57	48	2	1	2	40	5	27	3	12	1	2	9	1	54	3	11	1	25	1	35	1	40	1	1	5%	1%	5%	5%
75	LFJM	2	01.08.57	48	3	1	1	60	10	20	3	8	1	3	12	1	60	2	0	0	50	1	50	1	50	1	1	2%	1%	17%	.
76	MLFS	2	12.04.67	39	4	1	f20	60	3	1	3	8	1	1	6	1	65	2	6	0	22	1	35	1	36	1	1	2%	39%	.	.
77	FMN	2	27.10.67	38	2	5	f20	51	2	20	3	10	1	0	5	0	65	2	7	0	13	1	16	1	18	1	1	37%	37%	3%	53%
78	MVA	2	18.02.71	35	1	1	f20	44	4	9	3	9	1	0	9	1	74	1	7	0	18	1	23	1	34	1	1	63%	5%	16%	27%
79	FPM	2	18.09.55	50	4	1	3	41	10	20	3	8	1	0	5	0	76	1	0	0	40	1	43	1	47	1	1	9%	1%	.	5%
80	LMON	2	25.02.55	51	1	4	4	40	1	20	3	10	1	4	9	1	54	3	0	0	20	1	30	1	50	1	1	9%	25%	5%	12%
81	RAC	2	10.01.65	41	1	2	3	61	10	15	3	8	1	0	6	1	60	2	0	0	21	1	30	1	38	1	1	9%	2%	.	.
82	MRT	2	07.11.68	37	1	4	1	60	8	9	3	11	1	2	4	0	67	2	11	1	13	1	15	1	24	1	1	63%	63%	16%	9%