Débora Pastore Bassitt

**Crítica de doença e alterações cerebrais
estruturais na esquizofrenia**

Tese apresentada ao Departamento de
Psiquiatria da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Mário Rodrigues
Louzã Neto

São Paulo
2004

Débora Pastore Bassitt

**Crítica de doença e alterações cerebrais
estruturais na esquizofrenia**

Tese apresentada ao Departamento de
Psiquiatria da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Mário Rodrigues
Louzã Neto

São Paulo
2004

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos filhos, Luzinho e Andrezinho
e a meu marido, Luiz

AGRADECIMENTOS

A todos que me ajudaram na execução deste trabalho,

Prof. Dr. Mário Rodrigues Louzã Neto

Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino

Prof. Dr. Cláudio Campi de Castro

Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

Fábio Duran

Eliza Sumie Sogabe Fukushima

Dr. Wiliam Bassitt

Luiz de Freitas Neto

Alessandra Vieira Rodrigues de Moraes

Luciana Cardoso de Almeida

Marlene Pastore Bassitt

Fátima Cristina de Freitas

Este trabalho foi realizado com patrocínio da Fundação de Amparo
à Pesquisa de São Paulo (FAPESP), auxílio à pesquisa número 01/11357-
0.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de siglas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	
Patrocínio	
1.INTRODUÇÃO	15
1.1 Definição e conceito	16
1.2 Mensuração da crítica	18
1.3 Prevalência do comprometimento da crítica.....	26
1.4 Etiologia.....	29
1.4.1 Sintoma independente.....	30
1.4.2 Estratégia psicológica defensiva	30
1.4.3 Contexto cultural.....	31
1.4.4 Secundária a sintomas da esquizofrenia	31
1.4.5 Funções cognitivas alteradas.....	34
1.4.5.1 Alterações funcionais frontais e parietais	35
1.4.5.2 Estudos de neuroimagem	38
1.5 Statistic Parametric Mapping.....	39
2. OBJETIVOS	42
<u>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</u>	43
<u>3.1 Entrevista e escalas</u>	43
<u>3.2 Análise estatística dos dados</u>	46
<u>3.3 Aquisição das imagens de ressonância magnética</u>	47
<u>3.4 Análise das imagens de ressonância magnética</u>	47
4. RESULTADOS	37
4.1 Descrição da amostra	517
4.1.1 Variáveis demográficas, relativas à doença e ao tratamento.	517

4.1.2 Sintomas da esquizofrenia, presença de efeitos colaterais e crítica em relação à doença.	595
4.1.3 Controles	639
4.2 Correlação entre crítica e dados demográficos, relativos à doença e ao tratamento.	50
4.3 Correlação entre crítica e sintomas da esquizofrenia.....	674
4.4 Correlação entre crítica e presença de efeitos colaterais	707
4.5 Correlação entre crítica e volume regional e total de substância cinzenta usando SPM 2.....	708
4.6 Comparação entre pacientes e controles de volume regional e total de substância cinzenta usando SPM 2	60
5. DISCUSSÃO	796
5.1 Variáveis demográficas, relativas à doença e ao tratamento.	796
5.2 Sintomas da esquizofrenia, presença de efeitos colaterais e crítica em relação à doença.	797
5.3 Correlação entre crítica e dados demográficos, relativos à doença e ao tratamento.	807
5.4 Correlação entre crítica e sintomas da esquizofrenia.....	808
5.5 Correlação entre crítica e presença de efeitos colaterais	819
5.6 Correlação entre crítica e volume regional e total de substância cinzenta usando SPM 2.....	70
5.7 Comparação entre pacientes e controles de volume regional e total de substância cinzenta usando SPM 2	71
6. CONCLUSÃO	72
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
Apêndice	

Lista de abreviaturas

A	anterior
D	direito
E	esquerdo
I	inferior
P	posterior
S	superior

Lista de figuras

Figura. 1. Áreas com redução de volume de substância cinzenta nos pacientes com pior crítica.

59

Figura 2- Áreas com redução de volume de substância cinzenta em pacientes com pior crítica

59

Figura. 3. Áreas com diminuição de volume regional de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia em relação aos controles .

63

Figura 4-Áreas com redução de volume de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia em relação aos controles

63

Figura. 5. Áreas com aumento do volume regional de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia em relação aos controles ..

65

Figura 6- Áreas com aumento do volume regional de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia em relação aos controles ..

65

Lista de gráficos

Gráfico 1- Número de pacientes de acordo com a pontuação média da atribuição e
noção atual da doença na SUMD 47

Gráfico 2: Distribuição de pacientes segundo a crítica. 48

Lista de siglas

AMPD	Manual for the assessment and documentation of psychopatology
BPRS	Brief psychiatric rating scale
CASH	Comprehensive assessment schedule history
d.p.	Desvio padrão
DSMIV	Diagnostic and statistic manual fourth edition
ESRS	Extra pyramidal rating scale
f	Variância
GE	General electric
Ghz	Gigahertz
gl	Graus de liberdade
HCFMUSP	Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Ipq	Instituto de Psiquiatria
ITAQ	Insight and treatment attitudes questionnaire
Mb	Megabites
p	Significância
PANSS	Positive and negative syndrome scale
PC	Personal computer
PROJESQ	Projeto esquizofrenia
PSE	Present state examination
QI	Quociente de inteligência
qui	Diferença no teste qui
r	Correlação
RAM	Random access memory
RM	Ressonância magnética
ROI	Region of interest
SAI	Schedule for assessing insight
SAI-e	Schedule for assessing insight - extended
SAIQ	Self appraisal of illness questionnaire
SANS	Scale for assessing negative symptoms
SAPS	Scale for assessing positive symptoms
SPM	Statistic parametric mapping
SUMD	Scale to assess unawareness of mental disorder
SUMD-a	Scale to assess unawareness of mental disorder - abbreviated
SUMD-r	Scale to assess unawareness of mental disorder - revised
t	Diferença no teste t
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TC	Tomografia computadorizada
UKU	Side effect rating scale
Z	Escore Z

Lista de Símbolos

cm ³	centímetros cúbicos
mg	miligramas
mm	milímetros
mm ³	milímetros cúbicos
x	coordenada x no atlas de Tailarach
y	coordenada y no atlas de Tailarach
z	coordenada z no atlas de Tailarach
=	igual a
>	maior
<	menor
□	menor ou igual a
±	mais ou menos
()	número(s) negativo nas tabelas

Lista de Símbolos

cm ³	centímetros cúbicos
mg	miligramas
mm	milímetros
mm ³	milímetros cúbicos
x	coordenada x no atlas de Talarach
y	coordenada y no atlas de Talarach
z	coordenada z no atlas de Talarach
=	igual a
>	maior
<	menor
□	menor ou igual a
±	mais ou menos
()	número(s) negativo nas tabelas

Summary

Insight and cerebral structural alterations in schizophrenia [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2004. 78p.

INTRODUCTION: From 30 to 60% schizophrenic patients have lack of insight into illness and its symptoms. These patients are less compliant, are treated more frequently as inpatients and have a worse prognosis, since they have a worse global and psychosocial functioning. There are reports of correlation between impaired insight and positive, negative and disorganized symptoms. Cortical atrophy has been reported in the literature, although in some studies there is no correlation.

OBJECTIVES: In order to investigate if there is any correlation between impaired insight and symptoms (positive, negative and disorganized) and regional gray matter volume. **MATERIAL AND METHOD:** 50 schizophrenic patients were included.

Psychopathology and insight were evaluated, as well as regional gray matter volume.

Cerebral magnetic resonances were performed on the patients and on 30 normal controls and these were processed with Statistic parametric mapping. **RESULTS:**

Insight was correlated with gray matter regional volume. Results: there was a greater insight impairment on unemployed patients ($t=0,97$, $p=0,03$) and on patients receiving two or more antipsychotic medications ($t=3,11$, $p=0,013$). There was a positive correlation between greater insight impairment and disorganization ($r=0,417$, $p=0,003$), excitation ($r=0,314$, $p=0,028$), hostility ($r=0,314$, $p=0,028$), and total negative symptoms ($r=0,343$, $p=0,016$), besides a negative correlation with anxiety ($r=-0,337$, $p=0,018$), guilt feelings ($r=-0,4113$, $p=0,003$), preoccupation ($r=-0,343$, $p=0,016$) and depression ($r=-0,388$, $p=0,017$). There was no correlation between insight impairment and total gray matter volume, but patients with less insight had a reduction of gray matter volume on the lingual gyrus, occipital lobe, ($Z=4,22$, $p<0,0001$) that disappeared when we made correction for multiple comparisons ($p=0,277$). Patients had reduction in an 27 cm^3 area that comprises insula and frontal, temporal and parietal lobe, mainly at right, but also at left, when compared to normal controls. **CONCLUSION:** insight impairment is positively correlated with disorganization e negative symptoms, and negative correlation with anxiety and depression. There is no correlation with total or frontal gray matter volume, but there is a trend to reduction of gray matter volume at occipital lobe (lingual gyrus).

1.INTRODUÇÃO

O comprometimento da crítica, total ou parcial, em relação à doença ou a suas manifestações é um sintoma importante na esquizofrenia, pois ocorre em mais da metade dos pacientes, mesmo quando estes recebem tratamento.¹ Já em outros transtornos psicóticos, como o transtorno bipolar e o esquizoafetivo, é significativamente menos freqüente (18 e 22%, respectivamente).²

Além disso, o grau de comprometimento da crítica em relação à doença, aos sintomas e à necessidade de tratamento influencia a evolução da doença. Pacientes com menor comprometimento da crítica em relação à doença iniciam o tratamento³ e são internados mais precocemente⁴, além de aderir melhor ao tratamento^{3, 5, 6 e 7}. Eles apresentam melhor funcionamento global⁸ e psicossocial² e melhor relacionamento interpessoal⁹, além de ter melhor desempenho em atividades da vida diária⁵ e também têm melhor ajustamento social⁷. Durante a doença são internados menos frequentemente¹⁰, têm menos internações compulsórias¹¹ e apresentam uma melhora mais pronunciada após tratamento em regime de internação quando comparados a pacientes com crítica pobre¹². Em síntese, o curso da doença como um todo é melhor³ nos pacientes que apresentam melhor crítica.

Por outro lado, estes pacientes com melhor crítica a respeito dos sintomas e da doença têm maior prevalência de depressão^{13, 14, 15} e maior risco de ter pensamentos e comportamentos suicidas^{16, 17}.

Dada a relevância clínica do comprometimento da crítica os fatores que a determinam vem sendo cada vez mais estudados, para possibilitar uma abordagem que incremente a crítica dos pacientes com esquizofrenia e, como consequência, leve a um tratamento mais eficiente desta doença¹³.

1.1 Definição e conceito

Para pesquisar a etiologia e as correlações de um fenômeno é necessária sua conceituação precisa e padronizada, pois de outro modo fica comprometida a comparação de resultados dos diferentes estudos. No entanto, nas pesquisas mais antigas sobre crítica são usados vários termos com diferentes definições para os mesmos, dificultando a comparação dessas pesquisas.² Os termos encontrados nos textos e manuais são: “crítica”, a palavra “*insight*”, sem tradução do inglês, ou as expressões “senso crítico”, “consciência da doença” ou “noção da doença”. Estes termos podem ser usados com significados amplos, definidos de acordo com várias correntes teóricas, como entendimento de si e do mundo, tornar consciente o inconsciente e ainda conhecer a natureza escondida das coisas. Porém, em psiquiatria, o termo mais usado é crítica, e o significado mais comum é estar consciente de ser portador de doença mental e ser capaz de perceber que os sintomas são decorrentes desta.¹⁸ Por esta razão, este foi o termo escolhido para ser usado neste trabalho.

No exame psíquico usual o comprometimento da crítica é avaliado de forma simplificada, focando apenas se há noção de presença da doença.¹⁹ No entanto, a falta de crítica consiste em um fenômeno abrangente, incluindo outros sintomas e deficiências. Por exemplo, pacientes com comprometimento de crítica em relação aos sintomas da esquizofrenia também não tem noção de movimentos discinéticos.^{20, 21}. Além disso, pacientes sem crítica da doença também não percebem suas limitações nas atividades de vida diária e tendem a negar suas deficiências em lidar com problemas.²⁰

Desde que aumentou o interesse no estudo do comprometimento da crítica, no final da década de 1980, os pesquisadores têm se preocupado em defini-la de modo mais claro e preciso. Mais recentemente chegou-se a um consenso de que a crítica é

multidimensional e contínua, e que, portanto, existem facetas e graus de crítica.²³ Davis, em 1990,²⁴ conceituou a crítica como multidimensional e descreveu os seguintes componentes: noção da presença da doença, a capacidade de reconhecer que as experiências psicóticas são anormais e adesão ao tratamento e reconhecimento da eficácia deste, ressaltando que pode haver outras dimensões. Outro grupo que se aprofundou nesta discussão foi o de Amador, que em 1991²⁵ defendeu que a crítica teria uma quarta dimensão, a noção das consequências sociais da doença mental. Além disso, subdividiram a crítica dos sinais e sintomas específicos em noção da presença destes e atribuição destes a doença mental. Também recomendaram distinção entre crítica atual e passada.

Estas dimensões refletem diferentes aspectos da crítica, pois sua prevalência é diferente e se correlacionam de modo diferente com fatores familiares, sintomas da esquizofrenia e funções frontais e parietais. Amador e colaboradores em 1994² constataram que 32% dos pacientes não tinham noção nenhuma de ter doença mental, enquanto 57% destes tinham falta de noção parcial ou total. Por outro lado, enquanto a parcela de pacientes que não tinham noção das consequências sociais chegava a 31%, somente 21% dos pacientes não tinha noção da eficácia da medicação. Já a falta de noção dos sintomas, variou de 27 a 57% (maior com delírios, menor com anedonia).

Um outro aspecto que pode ser ressaltado é a igual noção da presença dos sintomas e de doença em pacientes e familiares, enquanto a atribuição da causa destes à doença mental é maior em familiares do que em pacientes^{5, 18}. A ausência de noção da presença de sintomas tem correlação com a presença de sintomas positivos, negativos e desorganizados, enquanto a ausência de noção de doença como um todo tem correlação apenas com presença de sintomas positivos^{26, 27}. No que se refere a

funções frontais, em um estudo, a falta de crítica de sintomas negativos teve correlação com fluência verbal, enquanto a falta de noção de sintomas positivos teve correlação com alterações executivas.²⁸

1.2 Mensuração da crítica

Desde o início da década de 1990 foram publicados vários estudos de coorte, nos quais se avalia a correlação entre comprometimento da crítica e sintomas esquizofrênicos, alterações neuropsicológicas, alterações de estruturas cerebrais, tipos de personalidade e outras variáveis. Também foram realizados vários estudos de seguimento, nos quais se verificou a flutuação da crítica, tanto espontânea como em resposta a intervenções, como grupos de reabilitação e troca de medicações. (Tabelas 1, 2 e 3).

Nos primeiros estudos foram usados itens das escalas gerais que avaliavam a crítica sobre a doença, como item que avalia crítica da escala Present state examination (PSE)²⁹. Este permite uma medida contínua da crítica, de 0 (boa) a 3 (ausente), porém é unidimensional, medindo apenas a noção da presença de doença mental.(tabela 1). Este item também foi usado em outro estudo³⁰, no qual foi constatada correlações de -0,26 ($p=0,004$) entre o escore no PSE e os escores de cada dimensão e o total da escala Schedule for assessing insight (SAI) (Tabela 3).

O item geral 12 (crítica e juízo) da escala Positive and negative syndrome scale (PANSS) (31) foi utilizado em vários estudos (Tabela 1). Nesta escala a crítica é avaliada de forma contínua, de 1 (boa crítica) a 7 (sem crítica). Para a pontuação levam-se em conta a crítica da presença doença, da necessidade de tratamento e a correta atribuição da causa dos sintomas. Somente em um estudo³¹ a pontuação contínua neste item é correlacionada com os demais sintomas, enquanto que nos

outros os pacientes são divididos em dois grupos, com crítica presente (pontuação menor ou igual a 3, que corresponde a crítica da necessidade de tratamento preservada) e crítica ausente (pontuação de quatro ou mais). Este item também foi utilizado junto com outras escalas. Há correlação de 0,55 ($p \leq 0,01$) entre este item da PANSS e a pontuação total na escala Self-appraisal of illness questionnaire SAIQ ³² (tabela 3). Em outro estudo ³³ foi extraído fator que mediu a crítica da escala PANSS junto com as escalas Schedule for assessing insight- extended (SAI- E), Scale to assess unawareness of mental disorder (SUMD) e Insight and Treatment Attitudes Questionnaire (ITAQ) (tabela 3).

A avaliação de sintomas do "grupo de trabalho de metodologia e documentação em Psiquiatria (AMDP – Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) ³⁴ também foi usada. Neste sistema de avaliação três itens permitem avaliar a crítica: sem crítica de estar doente, sem crítica dos sintomas e recusa de tratamento, pontuados de 0 (ausente) a 3 (grave). Há correlação de 0,43 ($p \leq 0,05$) entre os itens sem crítica de estar doente e sem crítica dos sintomas e os itens das escalas SUMD e ITAQ ³⁵.

Tabela 1- Estudos sobre crítica em esquizofrenia com escalas gerais de psicopatologia

Estudo	Escala	Tipo de estudo	Crítica	Enfoque
29	PSE	Coorte	c	Psicopatologia Neuropsicológico Estrutura cerebral
10	PANSS	Coorte	a (≤ 3 =boa, >3 =ruim)	Neuropsicológico Personalidade
36	PANSS	Inicial e 1 ano após reabilitação vocacional	a (≤ 3 =boa, >3 =ruim)	Psicopatologia Neuropsicológico
4	PANSS	Coorte	a (≤ 3 =boa, >3 =ruim)	Neuropsicológico
31	PANSS	Inicial e 5 meses após reabilitação vocacional	a (≤ 3 =boa, >3 =ruim) c	Adesão ao trabalho Desempenho no trabalho Neuropsicológico
37	PANSS	Inicial e 1 ano após	a (≤ 3 =boa, >3 =ruim)	Personalidade Psicopatologia
38	AMPD	Coorte	c	Psicopatologia Noção de discinesia tardia Neuropsicológico

c-variável contínua; a- variável agrupada; PSE= present status examination; PANSS= Positive and negative symptoms scale; AMPD= Manual for the assessment and documentation of psychopathology

Porém, à medida que aumentou o interesse no estudo da crítica, escalas elaboradas e multidimensionais foram desenvolvidas especificamente para avaliação da crítica sobre a doença e suas dimensões (Tabela 2).

Em 1989 a escala Insight and Treatment Attitudes Questionnaire (ITAQ) foi desenvolvida e validada.³⁹. Consiste em uma entrevista estruturada, com 11 perguntas que avaliam as atitudes dos pacientes em relação à doença (atual ou passada) e ao tratamento (no passado, no presente e no futuro). A pontuação 0 corresponde a ausência de crítica e a 2 a boa crítica. Esta escala foi utilizada em vários estudos

(tabela 2), sempre levando em conta o total da pontuação nas 11 perguntas. Foi observada correlação de 0,60 ($p \leq 0,005$) com a escala SUMD.³⁵

A escala Schedule for assessing insight (SAI)²⁴ consiste de 7 perguntas, divididas em 3 subescalas, medindo os seguintes componentes da crítica: adesão ao tratamento (objetiva e subjetiva), reconhecimento da doença e reconhecimento dos sintomas como anormais. Cada item é pontuado de 0 (sem crítica) a 2 (com frequência tem crítica). Existe a versão estendida (SAI-E), que inclui avaliação da noção da mudança do funcionamento mental, noção das consequências psicológicas da doença e da necessidade de tratamento.³⁸ Estas escalas foram usadas em vários estudos sempre considerando a crítica como variável contínua e usando tanto a pontuação total como a pontuação em cada item.

A Self-appraisal of illness questionnaire (SAIQ) foi desenvolvida em 2000³² e consiste de um questionário auto-aplicado, com 17 perguntas, às quais o paciente deve responder se concorda, discorda ou discorda muito. Mostrou correlação de 0,45 ($p \leq 0,05$) com a pontuação da SUMD e de 0,50 ($p \leq 0,05$) com o item crítica e julgamento na escala PANSS.

A escala Scale to assess unawareness of mental disorder (SUMD) foi desenvolvida pelo grupo de Amador e colaboradores.⁴⁰ Permite a mensuração de forma contínua de vários aspectos da crítica, que são pontuados de 1 (crítica total) a 5 (ausência total de crítica). Na parte geral se avalia a noção de que o indivíduo sofre de uma doença, a noção da necessidade e eficácia do tratamento medicamentoso e a noção das consequências sociais da doença (internações, funcionamento social prejudicado). Em uma outra seção se avalia a noção da presença (no momento e no passado) de diversos sintomas e se o paciente reconhece estes eventos mentais não usuais como patológicos, o que é chamado atribuição dos sintomas. Existe uma versão

abreviada (SUMD-a), na qual cada item é pontuado de 1 (crítica presente) a 3 (crítica ausente), e que inclui menos sintomas na segunda parte.² Existe também uma versão revisada (SUMD-R),²⁷ na qual são pontuados de 1 a 5 os três itens gerais originais acrescidos de definição da doença, rótulo da doença, e probabilidade do diagnóstico estar correto. Na avaliação dos sintomas são pontuadas a noção, atribuição e resposta subjetiva e observada para cada sintoma. A versão revisada foi traduzida e adaptada para o português.⁴¹ O coeficiente de confiabilidade variou de 0,55 a 0,97 nos itens gerais e 0,56 a 0,98 nos sintomas específicos. Ela não precisa de treinamento especial e é acompanhada por entrevista semi-estruturada, que auxilia a aplicação.⁴¹ A SUMD tem boa correlação com outras escalas.^{32, 33, 35}

Esta escala foi usada em vários estudos considerando a crítica como variável contínua, usando tanto a pontuação nos itens gerais como a média da noção ou da atribuição dos sintomas (tabela 2). No entanto, em alguns estudos os pacientes foram divididos em grupos. Por exemplo, em dois estudos os pacientes foram divididos em 3 grupos, de acordo com a pontuação em cada item.^{17, 42} Já no estudo de Lysaker em 1994⁹ os pacientes foram divididos em boa crítica (pontuação total menor ou igual a 4 no total dos itens gerais) e crítica ruim (maior do que 4 na soma dos itens gerais).

Tabela 2- Estudos sobre crítica em esquizofrenia usando escalas específicas

Estudo	Escala	Tipo de estudo	Itens usados	Crítica	Enfoque
43	Itaq	Após alta e após 12 s de educação	Total	C	Psicopatologia Depressão Neuropsicológico
44	Itaq	Coorte	Total	C	Conhecimento social Neuropsicológico Psicopatologia
45	Itaq	Início e final da internação	Total	C	Psicopatologia
38	Itaq	Início e final da internação	Total	C	Adesão ao tratamento Sintomas da esquizofrenia
46	Itaq	Coorte	Total	C	Neuropsicológico
18	SAI	Coorte	3 itens Total	C	Crítica em familiares
47	SAI	Coorte	3 itens total	c	Psicopatologia neuropsicológico
38	SAI-E	Coorte	Total	c	Psicopatologia Neuropsicológico Volume cerebral (RM)
11	SAI-E	Coorte	Total	c	Conhecimento social Psicopatologia Neuropsicológico Status de internação
48	SAI	Troca de medicação e após 6 meses	Total	c	Psicopatologia
26	SAI	Coorte	3 itens total	c	Psicopatologia Cognição social
14	SAI	Coorte	Total	c	Psicopatologia Depressão Neuropsicológico
49	SUMD	Coorte	MNA	a (≤3=boa, >3=ruim) c	RM Psicopatologia Neuropsicológic

continua

Tabela 2- Estudos sobre crítica em esquizofrenia usando escalas específicas – continuação

Estudo	Escala	Tipo de estudo	Itens usados	Crítica	Enfoque
2	SUMD-a	Coorte	3 gerais noção atual dos sintomas	C	Psicopatologia Demografia Diagnóstico
17	SUMD- a	Coorte	3 gerais noção atual dos sintomas	a (1, 2 e 3 para cada item)	Suicídio Psicopatologia
16	SUMD	Coorte	3 gerais	C	Suicídio
9	SUMD-a	Coorte	3 gerais	a (≤4=boa e >4=ruim)	Qualidade de vida Psicopatologia
20	SUMD	Coorte	MNA	c	Psicopatologia Neuropsicológico Personalidade Atividades de vida diária
8	SUMD	Coorte	MNAA	c	Estrutura cerebral Psicopatologia
13	SUMD	Coorte	3 gerais e MAA e MAP	c	Psicopatologia Neuropsicológico
5	SUMD	Coorte	3 gerais MNA, MAA	c	Adesão ao tratamento Família Psicopatologia
3	SUMD	Coorte	3 gerais MNA, MAA, MNP, MAP	c	Psicopatologia
15	SUMD	Coorte	3 gerais (atual e passado)	c	Neuropsicológico Psicopatologia
27	SUMD-r	Coorte	6 gerais MNA, MAA	c	Psicopatologia

Tabela 2- Estudos sobre crítica em esquizofrenia usando escalas específicas – conclusão

Estudo	Escala	Tipo de estudo	Itens usados	Crítica	Enfoque
28	SUMD	Coorte	3 gerais MNA (positivos e negativos)	c	Neuropsicológico
7	SUMD	Coorte	MNA, MAA, MNP, MAP	c	Psicopatologia Neuropsicológico Ajustamento social
41	SUMD-a	Coorte	3 gerais	a (1, 2 ou 3 para cada item)	Personalidade Neuropsicológico
21	SUMD	O e 2 anos	3 gerais MAA, MNA	c	Noção da presença de DT
12	SUMD	Internação e 1 ano após tratamento cognitivo	3 gerais MNA, MAA	c	Funcionamento global Habilidades funcionais

Itaq= Insight and Treatment Attitudes Questionnaire, Sai =Schedule for assessing insight , Sai-e= Schedule for assessing insight- extended, SUMD= Scale to assess unawareness of mental disorder, SUMD-a= Scale to assess unawareness of mental disorder- abbreviated, SUMD-r= Scale to assess unawareness of mental disorder- revised

MNA=média da noção atual dos sintomas na escala SUMD, MAA= média da atribuição atual dos sintomas na escala SUMD, MNP= média da noção passada dos sintomas na escala SUMD, MAP= média da atribuição passada dos sintomas na escala SUMD, MNAA= média da noção e atribuição dos sintomas atuais na escala SUMD

c-variável contínua; a- variável agrupada

Tabela 3: Estudos sobre crítica em esquizofrenia usando várias escalas

Estudo	Escalas	Tipo de estudo	Crítica	Enfoque
35	SUMD AMPD ITAQ	Exame após alta e seis meses depois	c	psicopatologia
30	PSE SAI	Internado e quatro anos após grupos	c	SAI no final Estrutura cerebral neuropsicológico
32	SAIQ SUMD, PANSS	Coorte	c	Neuropsicológico Psicopatologia
33	SUMD SAI-E, PANSS, ITAQ	coorte	c	Neuropsicológico

Itaq= Insight and Treatment Attitudes Questionnaire, Sai =Schedule for assessing insight , Sai-e= Schedule for assessing insight- extended, SUMD= Scale to assess unawareness of mental disorder, SAIQ= Self-appraisal of illness questionnaire, PANSS= Positive and negative symptoms scale.

c-variável contínua

1.3 Prevalência do comprometimento da crítica

A prevalência do comprometimento da crítica em relação à doença e seus sintomas considerados como um todo variou bastante nos estudos, de 31,5 a 66%, pacientes ambulatoriais com uso do mesmo instrumento (PANSS). Quando foi considerada a falta de crítica em relação à doença, esta variou de 28 a 66%, maior em pacientes internados. A prevalência de comprometimento de crítica em relação aos sintomas isolados variou de 0 (quando considerada a crítica em relação a anedonia) a 55% (sintomas negativos como um todo) e de 45 a 58% para os sintomas agrupados, uma variação bem menor. (Tabela 4) Esta maior consistência nos valores dos sintomas agrupados pode se dever ao fato de que refletem uma média

da noção de vários itens, e não refletem a avaliação de um item isolado.

Este aspecto foi levado em conta quando foi escolhido o parâmetro para avaliação de crítica neste estudo.

Tabela 4- Prevalência do comprometimento da crítica

Estudo	População	N	Crítica comprometida
4	Esquizofrênicos ambulatoriais	81	47% (doença e sintomas)
31	Esquizofrênicos ambulatoriais	92	31% (doença e sintomas)
10	Esquizofrênicos ambulatoriais	64	62% (doença e sintomas)
36	Esquizofrênicos ambulatoriais	118	31% (doença e sintomas)
37	Esquizofrênicos ambulatoriais	64	66% (doença e sintomas)
49	Doenças do espectro da esquizofrenia ambulatoriais	30	45% (sintomas agrupados)
9	Esquizofrênicos ambulatoriais	101	56% (doença)
2	Doenças do espectro da esquizofrenia ambulatoriais	412	57% (doença) 27 a 57% (sintomas)
13	Esquizofrênicos ambulatoriais	46	28% (doença)
5	Esquizofrênicos internados e ambulatoriais	33	45% (doença) 0 a 52% (sintomas)
8	Esquizofrênicos ambulatoriais e internados	21	47% (sintomas agrupados)
27	Esquizofrênicos ambulatoriais	94	32%(doença) 58% (sintomas agrupados)
42	Esquizofrênicos ambulatoriais	132	52 % (doença)
28	Esquizofrênicos internados	46	60% (doença) 55% (sintomas negativos) 47% (sintomas positivos)
35	Doenças do espectro da esquizofrenia internados	75	49 a 66% (doença)

Em vários estudos foi apresentada a pontuação média nas escalas (Tabela 5), mostrando também uma grande variabilidade. Em alguns estudos a pontuação global nas escalas foi apresentada, enquanto em outros também foi apresentada pontuação de partes das escalas, que avaliavam crítica da doença e dos sintomas.

Tabela 5- Pontuação média nas escalas

Estudo	Pacientes	N	pontuação média±desvio padrão (pontuação possível - subescala)
38	Esquizofrênicos, internados por reagudização	40	5,10 ± 2,61 (0 a 9 - total)
44	Esquizofrênicos	32	11,5±5,9 (0 a 22 - total)
46	Esquizofrênicos	26	11,4±5,05 (0 a 22 -total)
26	Esquizofrênicos ambulatoriais	82	8,1± 4,1 (0 a 14 - total) 3,3±1,9 (0 a 6 -doença) 1,4±1,5 (0 a 4 - sintomas)
18	Esquizofrênicos	40	8,75 (0 a 14 - total)
47	Esquizofrênicos ambulatoriais	89	7,5±3,4 (0 a 14 - total)
11	Esquizofrênicos internados	30	10,06 (0 a 20 - detidos) 16,22 (0 a 20 - voluntários)
32	Esquizofrênicos ambulatoriais	59	5,27±2,21 (0 a 9 - total)
2	Esquizofrênicos e t. humor	412	0,82±1,03 (1 a 3 - total)
20	Esquizofrênicos ambulatoriais e	108	2,05±1,4 (0 a 5 -sintomas)
13	Esquizofrênicos ambulatoriais	46	2,22 ± 0,93 (0 a 3 - total)
21	Esquizofrênicos ambulatoriais	43	2,37±1,41 (0 a 5 - doença) 2,73±1,37 (0 a 5 - sintomas)
3	Esquizofrênicos	43	3,14± 1,6 (0 a 5 - doença) 2,1 ± 1,7 a 4,03 ± 0,9 (0 a 5 - sintomas)
15	Esquizofrênicos internados	50	3,6 ± 1,75 (0 a 5 - total)
28	Esquizofrênicos reabilitação	46	2,42±1,75 (0 a 5 - total)

O comprometimento da crítica varia em 57% dos pacientes com o tempo, mesmo quando não é realizada intervenção específica. ³⁷ Melhora com o decorrer do tratamento, de modo paralelo à melhora dos sintomas da esquizofrenia, tanto em pacientes internados, ^{39, 45} como naqueles em tratamento ambulatorial. ^{30, 35} Intervenções educacionais proporcionam uma melhora um pouco maior da crítica. ⁴³ A troca de medicação para um antipsicótico de nova geração proporciona melhora da crítica na maior parte dos pacientes, ⁴⁸ assim como a reabilitação vocacional. ³¹ No

entanto, nestes dois últimos estudos não houve grupo controle, para se poder medir o efeito diferenciado destas intervenções.

Tabela 6-Variação no comprometimento da crítica

Estudo	população	N	Duração do estudo	Intervenção	Variação
43	Esquizofrênicos ambulatoriais	115	12 semanas	Intervenção educacional	3% melhor com intervenção e 9% pior sem intervenção
39	Esquizofrênicos internados	83	14 dias	Internação	36% melhor
35	Doenças do espectro da esquizofrenia	75	6 meses	Ambulatório	14 % melhor
37	Esquizofrênicos	64	1 ano	Ambulatório	57% com flutuação
31	Esquizofrênicos	44	5 meses	Reabilitação vocacional	61% melhoraram pelo menos 25%
48	Esquizofrênicos refratários	22	6 meses	Troca de medicação	68% melhoraram pelo menos 25%
45	Esquizofrênicos internados	81	14 dias	Internação	50,6% sem crítica no início e 37% no final
30	Doenças do espectro da esquizofrenia	166	4 anos	ambulatório	42% sem crítica no início e 18% no final

1.4 Etiologia

O comprometimento da crítica tem sido conceituado de diferentes modos: ¹³

- como um sintoma ou dimensão independente,
- como uma estratégia psicológica defensiva,
- como uma manifestação direta de sintomas positivos, negativos ou desorganizados
- ou
- como decorrente de funções cognitivas alteradas, de modo similar à síndrome de anosognosia, vista em pacientes com algumas doenças neurológicas.

Os contextos cultural, social e familiar também tem sido considerados relevante na elaboração da crítica pelos pacientes.¹⁸

1.4.1 Sintoma independente

Alguns autores advogam que a falta de crítica seria um sintoma independente e característico da esquizofrenia, pois não observam correlação entre a crítica e sintomas da esquizofrenia^{15, 49} ou alterações neuropsicológicas.⁴⁹ No entanto, em outros estudos fica evidente que a falta de crítica em relação à doença e seus sintomas é acompanhada de déficit na capacidade de julgamento e crítica em relação a outros aspectos, como falta de noção da presença de discinesia tardia^{21, 38} negação de incapacidades para lidar com problemas²⁰ e negação das limitações nas atividades de vida diárias.²⁰

1.4.2 Estratégia psicológica defensiva

Existem evidências de que algumas características da personalidade ou do modo como os pacientes lidam com os problemas, negando-os, se relacionam com a falta de crítica na esquizofrenia.

Por exemplo, crítica pior se relacionou com defensividade maior,⁵⁰ maior negação de problemas em pacientes com boa função cognitiva¹⁰ e pior senso comum (não conseguem julgar de modo adequado os eventos no mundo real).^{5, 44} Além disso, pacientes com melhor crítica tem melhor capacidade de entendimento das causas dos eventos sociais na vida real²⁶ A personalidade também tem influência na variação da crítica: pacientes mais psicóticos tiveram menor variação na crítica.³⁷

Por outro lado, contrariamente ao esperado, pacientes sem crítica dos sintomas usam mais estratégias de reavaliação positiva do que pacientes com boa crítica,

embora os pacientes sem crítica das consequências da doença ajam mais com fuga e evitação de situações problemáticas.⁴²

1.4.3 Contexto cultural

Há correlação entre crítica da doença nos pacientes e em seus familiares.^{18, 5} Em outros estudos também é demonstrado que a crítica da presença da doença é melhor quando a classe econômica é mais alta³⁰ e quando o paciente foi educado por mais anos.^{49, 16} Portanto, os fatores culturais influenciam no reconhecimento da doença e da presença dos sintomas.

Por outro lado, a atribuição dos sintomas à doença por parte dos pacientes não tem relação com a opinião de familiares,^{5, 18} o que demonstra que esta atribuição não é mediada por fatores culturais.

1.4.4 Secundária a sintomas da esquizofrenia

A relação entre crítica nos seus vários aspectos e sintomas da esquizofrenia foi constatada em vários estudos de coorte e longitudinais (Tabela 7). Nestes estudos foi verificada correlação positiva de falta de crítica e maior intensidade de delírios^{2, 48, 38} desorganização^{2, 13, 38, 29} e menor intensidade de sintomas de depressão.^{13, 14, 1, 27, 43} Também foi verificada relação positiva entre falta de crítica e maior intensidade tanto da síndrome positiva^{37, 14, 3, 1, 26, 43, 47} quanto da negativa^{14, 38, 1, 43, 29, 35} e com pontuação total de sintomas.^{35, 29} Em uma metanálise recente foi confirmada a correlação positiva pequena, mas consistente, entre pior de crítica e maior intensidade

de sintomas positivos, negativos e globais, assim como uma pequena correlação negativa entre pior crítica e maior intensidade de sintomas depressivos.¹

Tabela 7- Crítica e psicopatologia - estudos de coorte

Estudo	Medida de psicopatologia	Correlação com crítica ou diferença entre grupos com e sem crítica
49	SANS, SAPS, BPRS	Sem diferença
2	SANS, SAPS	Delírios ($r=0.14$ $p=0,04$) Desorganização ($r=0,18$, $p<0.03$) Isolamento social ($r=0,16$, $p<0,03$)
8	BPRS	Anergia ($0,59$, $p<0,01$)
13	SAPS, SANS, BPRS	Desorganização ($r=0,42$, $p<0,05$) Depressão ($r=(0,37)$ $p<0,05$)
4	PANSS	Sintomas negativos ($t=2,94$, $p<0,01$)
31	PANSS	Sem diferenças
14	PANSS	Depressão ($r= (0,247)$, $p=0.05$) Positivo ($r=(0,616)$, $p=0,000$) Negativo ($r=(0,38)$, $p=0,002$)
3	SAPS, SANS, CASH	Positivos ($r=0,45$, $p<0,04$)
15	BPRS	Sem correlação
38	SANS, SAPS	delírios ($r=0,42$, $p<0,001$), desorganização ($r=-0,5$, $p<0,001$), afeto inapropriado ($r=-0,58$, $p<0,001$) embotamento ($r=-0,23$, $p<0,05$), alogia($r=-0,29$, $p<0,05$),:avolição ($r=0,42$, $p<0,001$), anedonia ($r=-0,45$, $p<0,001$)
1	Metanálise	Global ($r=-0,27$, $p<0,001$) Positivos ($r=-0,27$, $p<0,001$) Negativos ($r=-0,23$, $p<0,001$) Depressivos ($r=0,18$, $p<0,001$)
10	PANSS	Diferença só no cluster cognitivo,

continua

Tabela 7- Crítica e psicopatologia - estudos de coorte- conclusão

26	PANSS	Positivo prediz valor de SAI (beta=-0,53, t=-5,312, p=0,000)
27	PANSS	Noção dos sintomas negativo (r=0,58); Positivo (r=0,36); Ativação (r=0,56); Disfórico (r=0,40); Autista (r=0,71) Noção da doença: só com fator positivo (0,36)
43	PANSS	Positivo (r=-0,4, p<0,0005) negativo (r=-0,2, p<0,05) Depressão (r=0,23, p<0,005)
30	PSE	Sem correlação
29	BPRS, SANS, SADS	BPRS total (r=0,49, p<0,0005) Positivo (r=0,47, p<0,0005) Negativo (r=0,34, p<0,01) Anergia (r=0,31, p<0,01) Pensamento desorganizado (r=0,39, p<0,005) Ativação (r=0,28, p<0,025) Hostilidade (r=0,33, p<0,01)
47	SAPS, SANS	Avolição (r=(0,41), p<0,01) Comportamento bizarro (r=(0,41), p<0,01) Positivos (r=(0,26), p<0,05) Regressão: beta para ambos: -0,31
37	PANSS	Sintomas positivos e cognitivos (t=3,14, p<0.01)
48	SAPS, SANS, BPRS	alucinações (r=-0,589), delírios (r=-0,058) e crenças bizarras (r=(0,598))
39	BPRS	Total (r=(0,35), p=0,006)
35	CASH	Sintomas negativos (r=-0,41, p<0,002)

SANS= Scale for assessing negative symptoms , SAPS= Scale for assessing positive symptoms , PANSS= Positive and negative symptoms scale, BPRS= brief psychiatric rating scale , CASH= Comprehensive assessment schedule history
r=correlação, t=diferença no teste t

Por outro lado, somente em alguns estudos de seguimento a melhora da crítica ocorreu de modo dependente da melhora ou presença dos sintomas,^{48, 45, 35} enquanto que em outros^{3, 31, 30, 39} os sintomas não influenciaram a mudança de crítica. De qualquer modo, mesmo que a melhora da crítica seja independente da melhora dos sintomas, sua presença está vinculada à intensidade destes (Tabela 8).

Tabela 8- Crítica e psicopatologia- estudos de seguimento

Estudo	Medida de psicopatologia	Influência dos sintomas na variação de crítica
37	PANSS	Não
31	PANSS	Não
48	SAPS, SANS, BPRS	melhora dos sintomas positivos influenciou melhora da crítica
30	PSE	Não
45	BPRS	Diferença nos sintomas se relacionou com diferença no insight ($r=(0,52)$, $p=0,0001$).
35	CASH	Sintomas negativos e desorganizados previram menos variação da crítica
39	BPRS	Não houve relação entre melhora da crítica e dos sintomas

SANS= Scale for assessing negative symptoms , SAPS= Scale for assessing positive symptoms , PANSS= Positive and negative symptoms scale, BPRS= brief psychiatric rating; PSE= Present state examination, CASH= Comprehensive assessment schedule history

1.4.5 Funções cognitivas alteradas

O comprometimento da crítica em pacientes com esquizofrenia tem sido comparada à anosognosia em pacientes com lesões neurológicas.¹³ Existem duas teorias principais para explicar esta: a de lesões difusas e de lesões localizadas (nos lobos frontais e no lobo parietal à direita).²³ O achado de menor tamanho cerebral no estudo⁴⁹ daria apoio à hipótese de lesão global, assim como estudos que mostram pior função cognitiva global.^{20, 31, 38, 30} Esta hipótese é contrariada pelos vários estudos

onde a função global não está relacionada com falta de crítica.^{47, 38, 49, 8, 13, 32, 36, 47}

Porém é a segunda hipótese que vem sendo investigada de modo sistemático.

1.4.5.1 Alterações funcionais frontais e parietais

Nenhum estudo confirmou a ocorrência de disfunção parietal direita nos pacientes com pior crítica, mas em um foi observada correlação com disfunção esquerda.⁴⁴ Já a correlação com disfunções frontais parece ser robusta pelos achados relatados. Apenas em dois estudos não foram encontradas correlações entre funções frontais e nível de crítica.^{14, 43} Por outro lado, em vários estudos é observada deficiência na função frontal em pacientes com pior crítica, tanto da função frontal global,^{46, 42} como algumas específicas, especialmente categorias,^{20, 38, 36} memória de trabalho^{38, 42} e erros perseverativos^{33, 20, 10, 28} entre outros.^{13, 32, 11} (Tabela 9)

Tabela 9- Crítica e funções frontais, parietais e globais em pacientes esquizofrênicos

Estudo	Testes neuropsicológicos	Correlação com crítica pior ou diferença entre os grupos com e sem crítica
38	Global Parietal direito Frontal	Pior memória verbal imediata ($r=0,31$, $p=0,048$) Pior memória visual tardia ($r=0,48$, $p=0,005$)
49	Global	Sem diferenças
50	Frontal	Disfunção frontal
20	Frontal Global	pior QI ($r=-0,30$, $p<0,005$ e $r=-0,22$, $p<0,05$) pior desempenho em categorias ($r=0,23$, $p<0,05$) e mais erros perseverativos ($r = 0,42$, $p <0,001$)
8	Global Frontal	Correlação com pior desempenho em categorias e mais erros perseverativos do WSCT ($r=0,56$, $p<0,01$ e $r=0,54$, $p<0,05$)
13	Frontal Parietal Global	Correlação com pior desempenho em respostas conceituais ($r=-0,29$, $p<0,05$)
32	Frontal Memória Global	Correlação com pior desempenho em similaridade ($r=(0,26)$, $p<=0,05$) e atenção ($r=(0,29)$, $p<=0,05$)
31	Global	Pior QI ($p<0,01$)
14	Frontal	Sem relação
38	Frontal Global	Pior QI ($r=0,25$, $p<0,05$), Pior desempenho em categorias ($r=0,27$, $p<0,05$)
11	Frontal	Pior desempenho no Digit span ($r=0,43$, $p=0,03$)
10	Frontal	Mais erros perseverativos ($f=20,6$, $p<0,0001$)
43	Memória Frontal	Sem correlação.

Tabela 9- Crítica e funções frontais, parietais e globais em pacientes esquizofrênicos- conclusão

Estudo	Testes neuropsicológicos	Correlação com crítica pior ou diferença entre os grupos com e sem crítica
44	Frontal Parietal	Pior função parietal E (orientação D-E) ($r=0,37$, $p=0,035$)
30	Global Frontal	Pior QI ($f=4,72$, $p=0,004$)
28	Frontal	Mais erros aleatórios e perseverativos ($r=0,45$, $p<0,05$) e
33	Frontal	Mais perseveração ($r=0,59$, $p<0,05$)
36	Frontal Global	Mais erros perseverativos ($f=8,1$, $p<0,01$) Menos categorias corretas ($f=9,39$, $p<0,01$)
42	Frontal	Pior função frontal ($f=5,17$, $p<0,007$) Pior memória de trabalho ($f=5,18$, $p=0,007$)
47	Global Outras funções	Sem correlação entre crítica total e neuropsicológico. Noção dos sintomas se relacionou com alteração motora ($r=(0,3)$, $p<0,005$) e aritmética ($r=(0,28)$, $p<0,01$)
46	Frontal	Déficit neuropsicológico contribuiu com 56% da variância de insight ($f=24,9$, $p<0,0001$)

QI= quociente de inteligência

r=correlação, f=variância, p=significância

1.4.5.2 Estudos de neuroimagem

Foram realizados também estudos para avaliar se haviam alterações estruturais cerebrais relacionadas à falta de crítica, com resultados discrepantes. No primeiro estudo correlacionando crítica e volume cerebral, ²⁹ foi observada correlação entre pior crítica e maior taxa ventrículo/cérebro, refletindo atrofia cortical, em 57 pacientes com esquizofrenia. Já em outro estudo, ⁸ foi constatada correlação entre atrofia cortical e pior crítica em 21 pacientes com esquizofrenia. Em um trabalho mais recente foram comparados 30 pacientes com esquizofrenia com e sem crítica da doença e controles normais usando ressonância magnética nuclear e foi observado que os pacientes sem crítica tinham cérebros menores do que pacientes com crítica e controles normais, que não difeririam de modo significativo entre si. ⁴⁹ Por outro lado, não houve diferença entre nível de crítica e volume cerebral total, de substância cinzenta e branca e em 78 esquizofrênicos em um estudo feito com ressonância magnética. ³⁰ Também não foi constatada relação entre nível de crítica e volume cerebral total, volume de substância branca, substância cinzenta e líquido em 78 pacientes com esquizofrenia. ³⁸ Estes últimos autores sugerem correlacionar diferenças de volume de regiões específicas e nível do comprometimento da crítica. Em resumo, enquanto em dois estudos não foi encontrada relação entre grau de comprometimento da crítica e volume cerebral total, em dois estudos foi encontrada relação entre pior crítica e atrofia cortical e em outro pacientes com pior crítica tinham menor volume cerebral total. (Tabela 10)

Tabela 10-Crítica e estrutura cerebral

Estudo	Tipo de aquisição de imagem	Medição das imagens	Correlação ou comparação entre os grupos
49	RM 1,5 tesla, cortes de 124 cortes de 1,5 mm coronais	Método da Universidade de Yowa (BRAINS 2)	pacientes sem crítica com tamanho cerebral menor (1219,3 cm ³) do que os controles (1497,3 cm ³) e do que pacientes com crítica (1441,1 cm ³) (f=9,11, gl= 2,4, p=0,0006). Os dois últimos grupos não diferiram entre si.
8	TC, fatias axiais de 5 a 10 mm,	Pontuação de atrofia de 1 a 4	Correlação entre grau de crítica e atrofia cortical (r=-0,52, p<0,05)
38	RM 1,5 tesla, coronal, fatias de 3 mm, 60 cortes	Volume cerebral total, de substância branca, cinzenta e liquor	Sem correlação entre crítica e os parâmetros
30	TC, axial, fatias de 1 mm	Volume ventricular	Sem diferença entre pacientes com crítica preservada e comprometida (19,83 e 20,5 cm ³ , respectivamente)
29	RM (0,5 tesla), cores com 10 mm de intervalo, sagitais (10 a 12 cortes)	Medida manual dos lobos frontal, parietal e temporal e occipital, giro cíngulo e ventrículos, área cerebral intracraniana total	Correlação entre crítica e: taxa 3° ventrículo/cérebro (r=0,5, p<0,025) ventrículo lateral E/ cérebro (0,4, p<0,05) ventrículo lateral total /cérebro (r=0,4, p<0,05)

TC= tomografia computadorizada, RM= ressonância magnética, mm=milímetros, f= variância, gl= graus de liberdade, p=significância, r=correlação, cm³=centímetros cúbicos; d=direito; e=esquerdo

1.5 Statistic Parametric Mapping

As alterações estruturais cerebrais em pacientes com esquizofrenia estão bem estabelecidas. Em uma metanálise recente ⁵¹ foram compilados os achados de 40 estudos com ressonância magnética nos quais algumas estruturas cerebrais foram medidas manualmente em pacientes esquizofrênicos (region of interest – ROI). Há

redução no volume total (3%), lobo temporal (6% á esquerda, 9,5% á direita), complexo amigdala/hipocampo (6,5% è esquerda e 5,5%à direita) e aumento nos ventrículos laterais (44% á esquerda e 36% à direita), maior no corpo e cornos occipitais. A substância cinzenta está reduzida, mas a branca pode estar até aumentada. Nos homens há redução maior não complexo amigdala/ hipocampo (10 contra 7% em mulheres)e região parahipocampal (14 contra 9% em mulheres).

Dada a dificuldade para medir estruturas maiores com este método, foram desenvolvidos métodos semi-automatizados para medição de volumes regionais e dentre estes destaca-se o Statistic parametric mapping (SPM), ⁵². Com este método pode-se medir se há diferença de volumes regionais de substância cinzenta. Os resultados obtidos com este método foram semelhantes ao achados com os estudos de ROI (tabela 11). Este método também foi usado para correlacionar volume regional de substância cinzenta e intensidade de sintomas positivos, negativos e desorganizados (Tabela 12).

Tabela 11- Estudos com o método SPM em pacientes esquizofrênicos

Estudo	Numero e tipo de amostra	Resultado – áreas com redução de volume de substância cinzenta nos pacientes esquizofrênicos
53	25 esquizofrênicos x 29 controles normais	giro temporal superior D e E, temporal inferior E, cuneus E, giro frontal superior D, amigdala E hipocampo E
54	34 esquizofrênicos de primeiro episódio x 36 controles	cingulado anterior D, lobo frontal medial D, giro temporal medial E, giro pós-central e lobo límbico E
55	18 controles x 16 esquizofrênicos	Giro temporal superior E, cingulado anterior e insula D e E, parietal e pré-frontal D,

Tabela 12-Estudos com SPM e psicopatologia em pacientes esquizofrênicos

Estudo	Número e tipo de amostra	Resultado – áreas nas quais volume regional de substância cinzenta se correlaciona com sintomas
56	15 esquizofrênicos	Sintomas positivos: correlação negativa com temporal E: transverso, superior,parietal inferior esquerdo. Sintomas negativos: correlação positiva com temporal E.
57	12 esquizofrênicos	Sintomas negativos: correlação negativa com prefrontal E Desorganização: correlação positiva com córtex temporal medial bilateral

D= direito; E=esquerdo

2. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi analisar a relação entre comprometimento da crítica de pacientes esquizofrênicos e intensidade dos sintomas esquizofrênicos, variáveis de tratamento, variáveis demográficas e alterações de volume de substância cinzenta no cérebro. Procura-se responder às perguntas:

- existe relação entre intensidade de comprometimento da crítica e variáveis demográficas?
- existe relação entre intensidade de comprometimento da crítica e variáveis de tratamento medicamentosos?
- existe relação entre intensidade de comprometimento da crítica e intensidade de sintomas esquizofrênicos?
- existe relação entre intensidade de comprometimento da crítica e alterações de volume regional de substância cinzenta, especialmente em lobo frontal?

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados 50 pacientes com esquizofrenia diagnosticada através do Disgnostic and statistic manual – fourth edition (DSM-IV) ⁵⁸ em acompanhamento no ambulatório do Projeto esquizofrenia (PROJESQ) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPQ-HCFMUSP), com idade entre 18 e 50 anos e 30 controles sadios. Os controles foram recrutados de forma que os integrantes do grupo controle e de pacientes fossem comparáveis em relação à idade e ao sexo. Todos os pacientes e controles assinaram o consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participar do estudo.

Foram excluídos pacientes e controles com:

1. Comorbidade de dependência de substâncias ou outros quadros do eixo I do DSM-IV.
2. Antecedente de traumatismo crânio-encefálico e/ou problemas neurológicos.
3. Problemas médicos que comprometam o sistema nervoso central.
4. História de retardo mental.
5. Presença de marcapasso, clip de aneurisma cerebral, fragmento de metal nos olhos ou cirurgia de ouvido com implante de prótese metálica que impossibilitam a realização de Ressonância Magnética.

3.1 Entrevista e escalas

Os pacientes foram avaliados através da coleta de dados demográficos, relativos à doença e ao tratamento, aplicação de escalas e exame de ressonância magnética nuclear cerebral. A coleta de assinatura do TCLE e dos dados e a aplicação das escalas foram feitas pela médica pesquisadora em uma única entrevista. O exame de ressonância magnética cerebral foi efetuado no máximo um mês após esta entrevista. Todos estes procedimentos foram executados entre 25/05/02 e 20/08/2002.

Os dados coletados foram os seguintes:

1. Dados demográficos: idade, sexo, estado civil, escolaridade, ocupação.

2. Dados relativos à doença: idade de início da doença, duração da doença, presença de antecedentes familiares, número de internações.
3. Dados relativos ao tratamento: medicações usadas, dose destas, aderência ao tratamento.

As escalas utilizadas foram as seguintes:

1. PANSS (positive and negative syndrome scale).⁵⁹ Com esta escala se avaliam os sintomas da esquizofrenia: positivos (sete itens), sintomas negativos (sete itens) e sintomas gerais (dezesseis itens), cada um pontuado de um (ausente) a sete (extremamente grave). Fizemos a correlação entre a pontuação em cada sintoma, os totais parciais e o final com a crítica.
2. UKU side effect rating scale.⁶⁰ Com esta escala se avaliam trinta e oito sintomas que podem ser causados pelas medicações e sua intensidade, de zero (ausente) a três (grave). A probabilidade de o sintoma ser secundário à medicação é classificada de improvável a provável. Correlacionamos o número de sintomas (classificados como provavelmente secundários à medicação) de intensidade leve, moderada e grave com a crítica.
3. ESRS (extra-piramidal symptoms rating scale).⁶¹ Com esta escala se avaliam avaliados sintomas extrapiramidais. Consiste em um questionário de doze itens avaliando a percepção do paciente em relação a estes sintomas (classificado de ausente a grave), seguido de

avaliação por exame físico de oito sintomas de parkinsonismo, oito sintomas de distonia aguda oito de distonia crônica e sete de discinesia tardia (pontuados de zero, ausente a seis, extremamente grave). Em seguida é feita uma avaliação clínica global da gravidade do parkinsonismo e da discinesia, pontuada de zero (ausente) a oito (extremamente grave). Correlacionamos a pontuação total nas sub-escalas de parkinsonismo e discinesia tardia e a pontuação na avaliação clínica global com a crítica.

4. SUMD (Scale for unawareness of mental disorder) ⁴⁰ Esta escala foi desenvolvida para avaliar a crítica em todas as suas dimensões. Consiste em duas partes, a primeira com seis itens gerais (entre estes, noção da doença, do efeito da medicação e das conseqüências sociais da doença), pontuados de um (presença total) a cinco (ausência total), em relação à noção do paciente, noção da percepção dos outros e indiferença para cada item. Na segunda parte é avaliada a crítica em relação a dezesseis sintomas positivos, negativos e gerais da esquizofrenia (apenas os sintomas presentes no paciente são avaliados). É feita a pontuação de um (presença total) a cinco (ausência total) para os seguintes aspectos da crítica do paciente em relação a cada sintoma: noção da presença atual e passada, atribuição da causa atual e passada, noção da percepção dos outros, indiferença para com o sintoma. No final da escala é feita a média para cada item.

Escolhermos esta escala para medir a crítica em nosso estudo, por ser mais abrangente. O parâmetro escolhido para medir a crítica foi a média da noção e atribuição atual dos sintomas⁸ Usamos esta pontuação como variável contínua, uma vez que nenhuma forma de divisão teve validação ou uso amplo nos estudos. Usamos como indicador da crítica a média entre a pontuação na noção e atribuição dos sintomas atuais, que foi usado pelo grupo de Laroi . em 2000,⁸ em estudo no qual compararam volume frontal e grau de comprometimento da crítica. Este item foi usado para fazer correlações com todas as outras variáveis. Esta escolha foi feita por considerarmos este item um bom indicador da crítica global, pois inclui não só a noção da presença dos sintomas como também a noção de que estes são devidos à doença mental. Além disso possibilita uma avaliação mais consistente por ser uma média da pontuação dos vários sintomas.

3.2 Análise estatística dos dados

O programa SPSS 11 foi usado para fazer as análises estatísticas. A correlação de Spearman, bicaudada foi escolhida para analisar as correlações entre a pontuação de crítica na escala SUMD e os dados contínuos obtidos nas cinquenta entrevistas, tanto nos questionários como nas escalas. Este método foi o escolhido porque a distribuição da

pontuação de crítica não foi normal. Para comparar o nível de crítica entre dois grupos (como sexo, por exemplo) foi usado o teste T de Student, bicaudado. Por fim, para comparar as médias de crítica de vários grupos divididos de acordo com a medicação recebida foi usada a análise de variância e o teste de comparações múltiplas de Scheffé.

3.3 Aquisição das imagens de ressonância magnética

Os cinquenta pacientes foram então submetidos a exame de ressonância magnética, assim como os trinta controles.

Os exames foram realizados utilizando um aparelho GE Signa Horizon CVI de 1,5 Tesla. Os cortes foram obtidos obedecendo a seguinte seqüência:

1. Séries axiais pesadas em T1 pela técnica "spin-echo".
2. T2 pela técnica "fast-spin-echo" e pela técnica FLAIR, ambos para estudo de possíveis alterações do parênquima encefálico, avaliação visual do sistema ventricular e do espaço subaracnóide.
3. cortes axiais em T1, volume pela técnica "gradient-echo", com 1,2 mm de espessura, sem intervalo, paralelos ao plano do hipocampo (todo o encéfalo), usados para a avaliação de volume com o método Statistic Parametric Mapping 2 (SPM2, descrito abaixo).

As características mais detalhadas de cada seqüência são descritas no apêndice

1.

3.4 Análise das imagens de ressonância magnética

Após análise visual das imagens feita pelo Prof Dr. Cláudio Campi de Castro foram excluídos três controles e dois pacientes pois apresentavam alterações que dificultariam a análise pelo método SPM2, descrito em seguida. Um controle apresentava cisto de aracnóide temporal direito. Outro, mega-cisterna magna e uma terceira, dilatação ventricular com zonas de alteração de sinal na substância branca dos hemisférios cerebrais. Um paciente apresentava zonas cortico-subcorticais de alteração de sinal nas regiões frontal, temporal e parietal à direita, prováveis seqüelas de lesões isquêmicas ou pós-trauma e outro paciente apresentava zonas de alteração de sinal córtico-subcorticais fronto-temporais à direita, provável seqüela de lesão isquêmica ou zona de encefalomalácia. Estes foram substituídos por cinco indivíduos do mesmo sexo e idade para completar a amostra de 50 pacientes e 30 controles.

A análise das imagens dos cortes coronais em T1 foi feita através do método SPM 2.⁵³ no laboratório do Prof. Dr. Geraldo Busatto.Filho

As imagens de ressonância magnética de todos os sujeitos foram transferidas para um PC (Pentium IV, 2.66 GHz, 512 MB RAM) e convertidas para o formato Analyze, utilizado para leitura de dados no programa SPM 2. Foram excluídos da análise 4 controles (todos homens) e 6 pacientes (4 com crítica ruim e dois com crítica boa, 5 homens e 1 mulher) por artefato nas imagens. As imagens dos sujeitos restantes (26 controles e 44 pacientes) foram normalizadas espacialmente para o mesmo espaço anatômico, padronizado de acordo com um atlas estereotáxico. No processo de suavização de imagem os voxels, de 8 mm³, foram agrupados com um filtro de 12 mm³, resultando em unidades (resels) de 1728 mm³, que foram então analisadas. Em seguida, as imagens normalizadas foram segmentadas automaticamente a fim de extrair os dados de substância cinzenta para cada sujeito, usando um método probabilístico que classifica todos os voxels do volume cerebral de acordo com a probabilidade de cada um deles pertencer a áreas específicas de substância cinzenta. Como a transformação não linear leva a aumento em algumas regiões cerebrais e encolhimento em outras as imagens de substância cinzenta foram classificadas de novo para preservar as intensidades dos voxels das diferentes regiões cujos volumes foram mudados, permitindo que as regiões que tiveram o volume

reduzido tivessem a contagem total reduzida para uma quantidade proporcional ao volume de encolhimento. Com a inclusão deste passo de modulação as imagens de substância cinzenta obtidas após a segmentação representaram mapas da quantidade absoluta de substância cinzenta na região. Deste modo, a análise estatística feita nas imagens moduladas testou se há diferenças regionais significativas entre os volumes absolutos de substância cinzenta. Não é possível com o SPM 2 medir diretamente a amplitude da diferença de volume, mas pode-se avaliar a extensão do foco de diferença entre grupos em termos do número de voxels (1 voxel = 8 mm³). Por este método também foi estimado o volume total de substância cinzenta, a partir da dimensão das mudanças feitas nas imagens no processo de normalização. O número obtido tem correlação positiva com o volume total de substância cinzenta no cérebro.

Foi feita então uma correlação de Pearson entre pontuação de crítica na escala SUMD voxel a voxel (depois de co-variável a quantidade total de substância cinzenta no cérebro). Além disso, foram comparados os volumes regionais de substância cinzenta entre o grupo de vinte e seis controles e o grupo de quarenta e quatro pacientes com esquizofrenia. Foram consideradas para análise somente as diferenças de volume com significância (p) menor ou igual a 0,001. As significâncias das diferenças obtidas para cada resel foram então corrigidas pelo número total de resels (706) para obter as significâncias corrigidas.

Em todas as análises as coordenadas de voxels com significância estatística foram convertidas para o sistema de Talairach and Tournoux (1988) ⁶² usando o método descrito por Brett e colaboradores em 2002. ⁵² para obtenção da localização das áreas com diferença significativa de volume de substância cinzenta.

Além desta análise, foi feita correlação entre o a pontuação de crítica na escala SUMD e a estimativa de volume total de substância cinzenta nos quarenta e quatro pacientes. Por fim realizou-se a comparação desta estimativa de volume entre o grupo de vinte e seis controles e o de quarenta e quatro pacientes cujas imagens puderam ser analisadas.

4. RESULTADOS

4.1 Descrição da amostra

4.1.1 Variáveis demográficas, relativas à doença e ao tratamento.

Foram selecionados pacientes com idades variando entre 19 e 47 anos, para possibilitar uma amostra representativa da população em geral. A idade máxima foi limitada para evitar incidência de doenças que pudessem interferir na análise das imagens, e mínima foi estabelecida para não incluirmos menores de idade. Foram incluídos 38 homens e 12 mulheres.

Os pacientes apresentaram início da doença em média de 20,5 anos. A amplitude de duração da doença observada foi grande, incluindo desde pacientes com um ano de doença até pacientes com 37 anos de doença, sendo que a média foi alta, de 11,4 anos. A média de internações foi relativamente pequena uma vez que todos os pacientes estavam em acompanhamento ambulatorial regular e com boa aderência ao tratamento, verificada por pergunta feita a familiares. A maior parte dos pacientes era solteira, estudou até o segundo grau e estava sem ocupação. A aderência à medicação foi boa e se deve a um viés de seleção, já que só pacientes em tratamento ambulatorial regular foram recrutados (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13 - Variáveis demográficas, relativas à doença e ao tratamento, contínuas

Variável	Intervalo (anos)	Média ± d.p.(anos)
Idade em geral	19 a 47	31,7± 7,0
Idade Mulheres	19 a 41	33,1± 5,6
Idade Homens	18 a 47	31,3 ± 7,9
Idade de início da doença	7 a 35	20,5 ± 5,4
Duração da doença	1 a 37	11,4± 7,4
Internações	0 a 17	2,2 ±3,1
Anos de estudo	5 a 15	10,4 ± 2,2

d.p.= desvio padrão

Tabela 14- Variáveis demográficas, relativas à doença e ao tratamento, descontínuas

Variável	Características
Sexo	38: homens / 12: mulheres
Estado civil	47: solteiros / 2: casados / 1: separado
Escolaridade	12: primeiro grau / 33: segundo grau / 5: terceiro grau
Ocupação	8: estudante / 13: trabalhando / 29 desocupado
Antecedentes familiares	25: sem / 25: com
Subtipo	10 paranóide/ 40 residual
Aderência ao tratamento	Todos com boa aderência

Foram recrutados mais homens do que mulheres, mas as amostras são comparáveis quanto à idade. A única diferença significativa observada entre os sexos foi relativa à dose de antipsicótico; os homens recebiam dose significativamente maior. Não houve diferenças significativas entre homens e mulheres em relação às outras variáveis demográficas, relativas à doença ou à medicação, nem em relação à pontuação nas escalas (PANSS, ESRS, UKU, SUMD) (Tabelas 15 e 16).

Tabela 15 –Variáveis demográficas, relativas à doença ou à medicação, e pontuação nas escalas, contínuas, para cada sexo.

Variável	Média ±d.p. em homens	Média ±d.p. em mulheres	Comparação com teste T bicaudado (t; g.l.; p)
Idade (anos)	31,78± 7,52	30,81 ± 6,25	0,577; 41,99; 0,567
Anos de escola (anos)	10,55± 2,27	9,75 ± 1,96	1,188; 21,20; 0,248
Idade de início da doença (anos)	20,58± 5,40	20,42 ± 5,68	0,087; 17,74; 0,931

Número de internações	2,03± 2,44	2,64 ±4,88	(0,400); 11,486; 0,696
Duração da doença (anos)	11,55± 7,88	11,00± 6,27	0,249; 23,02; 0,805
Equivalentes de clorpromazina (mg)	432,9± 267,4	187,5± 44,0	4,106; 24,37; 0,000
PANNS (pontuação)			
Sintomas positivos			
Delírios	3,00± 1,25	2,83± 1,59	0,333; 15,57; 0,744
Desorganização conceitual	1,76± 1,32	1,58± 1,38	0,398; 17,88; 0,696
Comportamento alucinatório	2,00 ± 1,39	2,58± 1,98	(0,951); 14,63; 0,357
Excitação	1,13 ± 0,58	1,00± 0,00	1,404; 37,00; 0,169
Grandiosidade	1,13 ± 0,58	1,00± 0,00	1,404; 7,00; 0,169
Persecutoriedade/suspeita	2,87 ± 1,70	2,50± 1,68	0,661; 18,65; 0,517
Hostilidade	1,18 ± 0,61	1,08± 0,29	0,781; 40,08; 0,440
Total positivo	13,08 ± 4,58	12,58± 5,38	0,288; 16,33; 0,777

continua

Tabela 15 –Variáveis demográficas, relativas à doença ou à medicação, e pontuação nas escalas, contínuas, para cada sexo. - continuação

Variável	Média ±d.p. em homens	Média ±d.p. em mulheres	Comparação com teste T bicaudado (t; g.l.; p)
Sintomas negativos			
Afetividade embotada	3,32± 1,16	3,25± 1,60	0,132; 14,85; 0,897
Retraimento emocional	3,47± 1,18	3,17± 1,40	0,685; 16,21; 0,503
Contato pobre	2,42± 1,31	1,83± 1,27	1,390; 19,00; 0,181
Retraimento social	3,47± 1,59	3,00± 1,28	1,052; 22,73; 0,304
Dificuldade no pensamento abstrato	3,26± 2,06	3,33± 2,27	(0,095); 17,13; 0,925
Perda da espontaneidade	2,71± 1,56	2,00± 1,54	1,391; 18,70; 0,180
Pensamento estereotipado	1,47± 0,83	1,83± 1,11	(1,031); 15,05; 0,319
Total negativo	20,13± 6,98	18,75± 6,31	0,644; 20,22; 0,527
Sintomas gerais			
Preocupação somática	1,76± 1,05	2,00± 1,13	(0,644); 17,46; 0,528
Ansiedade	2,03± 1,22	1,75± 1,29	0,656; 17,68; 0,520
Sentimento de culpa	1,21± 0,66	1,75± 1,42	(1,271); 12,54; 0,227
Tensão	1,37± 0,88	1,67± 1,07	(0,874); 15,98; 0,395
Maneirismos e postura	1,26± 0,92	1,42± 1,00	(0,474); 17,36; 0,642
Depressão	1,47± 0,98	2,00± 1,54	(1,117); 13,93; 0,283
Retardo motor	1,84± 1,39	1,67± 1,30	0,400; 19,52; 0,693
Não cooperação	1,00± 0,00	1,00± 0,00	Ns
Conteúdo do pensamento incomum	1,95± 1,25	1,42± 0,90	1,609; 25,66; 0,120
Desorientação	1,39± 0,92	1,17± 0,39	1,224; 43,54; 0,228
Atenção pobre	1,50± 1,03	1,50± 0,90	0,000; 20,87; 1,000

continua

Tabela 15 –Variáveis demográficas, relativas à doença ou à medicação, e pontuação nas escalas, contínuas, para cada sexo. - continuação

Variável	Média ±d.p. em homens	Média ±d.p. em mulheres	Comparação com teste T bicaudado (t; g.l.; p)
Falta de julgamento e discernimento	3,53± 1,67	2,75± 1,66	1,411; 18,62; 0,175
Distúrbio de volição	2,58± 1,57	2,00± 1,41	1,203; 20,32; 0,243
Controle de impulsos pobre	1,29± 0,80	1,25± 0,87	0,140; 17,39; 0,890
Preocupação	2,13± 1,36	2,00± 1,35	0,294; 18,62; 0,772
Evitação social ativa	3,03 ± 1,78	2,50± 1,51	1,008; 21,55; 0,325
Total da escala geral	26,66± 7,55	25,50± 5,25	0,594; 26,68; 0,557
PANNS total geral	59,87± 15,47	56,83± 10,76	0,760; 26,66; 0,454
ESRS (pontuação)			
Parkinsonismo total	2,05± 3,97	0,75± 1,42	1,705; 47,05; 0,095
Discinesia total	0,37± 1,44	0,25± 0,87	0,346; 31,49; 0,732
Cgi da gravidade da discinesia	0,26 ± 0,86	0,25± 0,87	0,046; 18,38; 0,964
Cgi da gravidade do parkinsonismo	0,61± 1,20	0,25± 0,62	1,343; 36,85; 0,187
SUMD (pontuação)			
Noção geral de transtorno mental atual	2,26± 1,70	3,00± 1,91	(1,196); 16,9; 0,248
Noção do efeito da medicação atual	1,74± 1,29	2,00± 1,60	(0,520); 15,79; 0,610
Noção das conseqüências sociais do transtorno mental atual	2,50± 1,80	2,50± 1,93	0,000; 17,45; 1,000
Média da noção dos sintomas atual	2,19± 1,21	2,59± 1,35	(0,887); 15,05; 0,389
Média. da noção dos sintomas passados	2,21± 1,11	2,39± 1,35	(0,445); 15,95; 0,662

continua

Tabela 15 –Variáveis demográficas, relativas à doença ou à medicação, e pontuação nas escalas, contínuas, para cada sexo. – conclusão

Variável	Média ±d.p. em homens	Média ±d.p. em mulheres	Comparação com teste T bicaudado (t; g.l.; p)
Média da. Atribuição dos sintomas atuais	3,22± 1,40	2,56± 1,61	1,222; 14,94; 0,241
Média da. Atribuição dos sintomas passados	2,90± 1,33	2,38± 1,04	1,353; 20,46; 0,191
Média da atribuição e noção atual dos sintomas	2,68± 1,09	2,61± 1,33	0,148; 15,96; 0,884
UKU			
Número de efeitos colaterais leves	0,84± 0,33	1,75± 1,86	(1,566); 14,68; 0,139
Número de efeitos colaterais moderados	2,50± 2,14	3,17± 2,55	(0,818); 16,19; 0,425
Número de efeitos colaterais graves	0,34± 0,67	0,58± 1,44	(0,560); 12,52; 0,585

d.p.= desvio padrão, t= diferença, g.l.=graus de liberdade , p=significância

Tabela 16–Variáveis demográficas, relativas à doença ou à medicação, descontínuas, para cada sexo

Variável	mulheres	homens	Teste qui (qui; g.l.; p)
Estado civil			3,807; 2; 0,149
casado	2	0	
separado	0	1	
solteiro	36	11	
Ocupação			
estudante	7	1	
trabalhando	10	3	
desocupado	21	8	
Grau de escolaridade			2,461; 2; 0,292
primeiro grau	9	2	
segundo grau	23	10	
terceiro grau	5	0	
Subtipo			0,2247; 1; 0,619
Paranóide	31	9	
residual	7	3	
Medicação			4,012; 4; 0,404
Clozapina	15	6	
2ª geração	13	6	
Associações	6	0	
1ª geração	4	0	
Antecedentes familiares			0,886; 2; 0,642
Sim	17	7	
Não	20	5	

Qui= diferença; g.l.=graus de liberdade; p=significância

A maioria dos pacientes recebia clozapina, e o segundo antipsicótico mais prescrito foi a olanzapina. As medicações de primeira geração (haloperidol, pipotiazina, levomepromazina, clorpromazina) foram agrupadas (Tabela 17). O número total de pacientes nesta tabela é maior do que o número real, pois alguns pacientes recebiam associação de medicações (tabela 18).

Para obter uma idéia geral da dose de medicação recebida convertemos a dose de todos antipsicóticos para equivalentes de clorpromazina,^{63 e 64}, com exceção da clozapina. (tabela 18).

Tabela 17- Medicação em uso

Antipsicótico	Número de pacientes
Clozapina	23
Olanzapina	18
Risperidona	7
1ª Geração	10

Tabela 18- Associações de medicações

Associação	Número de pacientes
Olanzapina e	
1ª geração	5
Clozapina	1
Risperidona e clozapina	1
Haloperidol e levomepromazina	1

Tabela 19 – Dose de medicação em equivalentes de clorpromazina e dose de clozapina

	Intervalo (mg)	Média ± d.p.(mg)
Equivalentes de clorpromazina	100 a 1000	380,3 ± 257,8
Dose de clozapina	100 a 800	395,6± 174,4

d.p.= desvio padrão; mg=miligramas

4.1.2 Sintomas da esquizofrenia, presença de efeitos colaterais e crítica em relação à doença.

A pontuação na escala PANSS variou de 37 a 99 pontos, com média de 59,14 de um total possível de 30 a 210, mostrando que os pacientes apresentavam sintomas de intensidade leve a moderada.

O número de efeitos colaterais verificados pela UKU foi pequeno, principalmente os graves. Similarmente foi observada pouca intensidade de parkinsonismo e discinesia (escala ESRS). A pontuação na escala de crítica (SUMD) variou bastante e a média na maioria dos parâmetros foi semelhante ao meio da escala (três pontos, que significa crítica parcial). A pontuação foi menor (refletindo uma crítica melhor) em relação à noção do efeito da medicação (tabela 20).

Tabela 20- Pontuações em itens nas escalas PANSS, UKU, ESRS e SUMD

Escala	Intervalo	Média ±d.p.
PANSS		
Total positivo	7 a 25	12,9± 4,7
Total negativo	8 a 34	19,8± 6,7
Total da escala geral	16 a 50	26,3± 7,0
Total geral	37 a 99	59,1± 14,4
UKU		
Número de efeitos colaterais leves	0 a 6	1,0± 1,5
Número de efeitos colaterais moderados	0 a 11	2,6± 2,2
Número de efeitos colaterais graves	0 a 5	0,4± 0,9
ESRS		
Total na sub-escala parkinsonismo	0 a 14	1,7± 3,5
Total na sub-escala discinesia	0 a 8	0,3± 1,3
Gravidade da discinesia cgi	0 a 4	0,2± 0,8
Gravidade do parkinsonismo cgi	0 a 4	0,5± 1,1
SUMD		
Noção geral do transtorno mental atual	1 a 5	3,0± 1,8
Noção do efeito atual da medicação	1 a 5	1,8± 1,3
Noção das conseqüências sociais atuais do transtorno mental	1 a 5	2,5± 1,8
Média da atribuição dos sintomas no passado	1 a 5	2,7± 1,2
Média da noção dos sintomas no passado	1 a 5	2,2± 1,1
Média da atribuição dos sintomas atuais	1 a 5	3,0± 1,4
Média da noção dos sintomas atuais	1 a 5	2,2± 1,2
Média atribuição e noção dos sintomas atuais (MNAA	1 a 5	2,6 ± 1,1

d.p.= desvio padrão

Os pacientes se distribuíram de forma não normal (gráfico 1). Para descrever melhor a distribuição de pacientes de acordo com a crítica a amostra foi dividida em três grupos. O primeiro, com pontuação entre um e dois, com crítica total, o segundo, com pontuação entre 2,1 e 3,9, com crítica parcial, e o terceiro com pontuação entre quatro e cinco, sem crítica. O grupo com crítica ruim foi o menor, com oito pacientes, enquanto o grupo com crítica parcial foi o maior, com 26 pacientes (gráfico 2).

Gráfico 1- Número de pacientes de acordo com a pontuação média da atribuição e noção atual da doença na SUMD

Pontuação média dos itens noção e atribuição atual dos sintomas na escala SUMD

Gráfico 2: Distribuição de pacientes segundo a crítica.

4.1.3 Controles

O número recrutado de controles do sexo masculino foi maior que o número de mulheres, obedecendo aproximadamente à mesma razão homens /mulheres dos pacientes (2,1 e 3,1 em controles e pacientes, respectivamente - Tabela 21).. O intervalo de idade foi bastante semelhante na amostra como um todo e nos homens, mas a idade máxima foi menor nas mulheres do grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos controle e de pacientes quanto ao sexo ou idade (teste T de Student = 0,555 e 0,7319, respectivamente), mesmo após a exclusão pelo SPM de 4 controles homens e 6 pacientes (5 homens e uma mulher) por problemas técnicos

Tabela 21 - Distribuição dos controles segundo sexo e idade

Sexo	Número	Intervalo idade (anos)	Média ± d.p. (anos)
Mulheres	9	22 a 34	30± 7,3
Homens	21	19 a 46	31,67± 7,8
Total		19 a 46	31,17± 7,6

d.p.= desvio padrão

4.2 Correlação entre crítica e dados demográficos, relativos à doença e ao tratamento.

Foi usada a correlação de Spearman, bicaudada, para verificar se havia correlação entre crítica e as seguintes variáveis contínuas: idade, anos de escolaridade, idade de início da doença, número de internações, duração da doença, dose de antipsicótico (equivalentes de clorpromazina) e dose de clozapina. Não foi encontrada nenhuma correlação significativa (Tabela 22).

Tabela 22 –Pontuação da crítica e variáveis demográficas, relativas à doença e ao tratamento

Variável	Correlação de Spearman, bicaudada (r; p)
Idade	(0,05); 0,75
Anos de escolaridade	(0,01); 0,95
Idade de início da doença	0,08; 0,57
Número de internações	0,01; 0,92
Duração da doença	(0,05); 0,74
Dose de antipsicótico (equivalentes de clorpromazina)	(0,04); 0,84
Dose de clozapina	(0,22); 0,91

r=correlação; p=significância

Foi comparada a crítica nos pacientes divididos em grupos de acordo com sexo, estado civil, ocupação, presença de antecedentes familiares e subtipo. Foi feita para cada subgrupo a média e desvio padrão. Depois estes foram comparados com o teste t de Student, bicaudado, para amostras independentes, com variâncias diferentes. Os pacientes homens apresentaram crítica ligeiramente pior (diferença não significativa), os casados tiveram pior crítica que os solteiros e separados (diferença não significativa). A pontuação de crítica também foi pior, mas sem diferença significativa em relação ao outro grupo, nos pacientes com antecedentes familiares e subtipo residual. Já na comparação entre ocupados (estudando e/ou trabalhando) e sem ocupação constatou-se crítica pior nos pacientes desocupados e esta diferença foi significativa, com $p=0,03$. (Tabela 23).

Tabela 23- Pontuação de crítica em pacientes divididos de acordo com variáveis demográficas e de doença

Variável	Média $\pm$d.p.	Média $\pm$d.p.	teste t de Student, bicaudado, (t; g.l.; p)

Sexo (feminino x masculino)	2,61±1,08	2,67±1,08	0,15; 15,96; 0,88
Estado civil (solteiro e separado x casado)	2,69±1,09	3,22 ±2,51	(0,37); 1,01; 0,79
Ocupação (desocupado x ocupado)	2,82 ±1,15	2,46 ±1,21	0,97; 39,1; 0,03
Antecedentes familiares (com x sem)	2,64 ±1,26	2,58 ±0,92	(0,16); 42,2; 0,87
Subtipos (residual x paranóide)	2,76 ±1,05	2,24 ±1,42	(1,08); 11,64; 0,30

d.p.= desvio padrão; T= diferença, g.l.=graus de liberdade , p=significância

Para analisar a relação entre crítica e medicação recebida as medicações foram

agrupadas em 4 grupos: clozapina, 2ª geração (olanzapina e risperidona), 1ª geração (haloperidol e pipotiazina) e associações (vide tabela 16). Na tabela 23 são mostradas as médias e desvios padrão da pontuação de crítica para cada grupo de medicação antipsicótica. A análise de variância comparando os vários grupos mostrou resultado marginal ($p=0,096$, $F= 2,24$, graus de liberdade de 3 entre grupos e 43 intra grupos). Com o teste de Scheffé não foi verificada diferença significativa da média na pontuação de crítica entre as várias medicações (tabela 24). Todas as medicações administradas em monoterapia foram então agrupadas e a crítica nestes pacientes foi comparada com a crítica nos pacientes que recebiam associações de antipsicóticos (Tabela 25). Foi verificada crítica significativamente pior ($p=0,013$) nos pacientes que recebiam associação de antipsicóticos (Tabela 26).

Tabela 24 –Pontuação de crítica de acordo com a medicação em uso

Antipsicóticos	Intervalo	Média ± d.p.
Clozapina	1 a 5	2,72 ±1,2
2ª geração	1 a 5	2,41± 1,05
1ª geração	1,77 a 3,17	2,08 ± 0,92
Associações	2,9 a 5	3,62± 0,75
Total	1 a 5	2,66± 1,14

d.p.= desvio padrão

Tabela 25- Pontuação de crítica e medicação – comparações múltiplas (Scheffé)

Medicação	medicação	Diferenças médias	p	I.C. de 95% (superior-inferior)	
Clozapina	atipicos	0,31	0,851	(0,71)	1,33
	associações	(0,89)	0,392	(2,38)	0,59
	tipicos	0,64	0,766	(1,10)	2,39
atipicos	clozapina	(0,31)	0,851	(1,33)	0,71
	associações	(1,21)	0,153	(2,70)	0,28
	tipicos	0,33	0,960	(1,42)	2,08
associações	clozapina	0,89	0,392	(0,59)	2,38
	atipicos	1,21	0,153	(0,28)	2,70
	Tipicos	1,54	0,209	(0,52)	3,59
tipicos	Clozapina	(0,64)	0,766	(2,39)	1,10
	Atipicos	(0,33)	0,960	(2,08)	1,42
	associações	(1,54)	0,209	(3,59)	0,52

p= significância; I.C.= intervalo de confiança

Tabela 26 - Pontuação de crítica e monoterapia x associação de antipsicóticos (média e desvio padrão e teste T, para amostras independentes, com variâncias diferentes)

Variável	Média ±d.p.	Média ±d.p.	t; g.l.; p
Medicação (monoterapia x associação)	2,53±1,125	3,62 ±0,752	3,11; 8,51; 0,013;

T= diferença, g.l.=graus de liberdade , p=significância

4.3 Correlação entre crítica e sintomas da esquizofrenia

Foi feita a correlação de Spearman entre a pontuação de crítica na escala SUMD e a pontuação em todos os itens da PANSS (tabela 26). Além disso, foi correlacionada a crítica com o número de efeitos colaterais leves, moderados e graves listados na UKU e com pontuação geral (de parkinsonismo e discinesia tardia) e CGI (também de parkinsonismo e discinesia) na ESRS (tabela 27).

Foram observadas correlações positivas significativas com desorganização conceitual, excitação e hostilidade, mas não com total da síndrome positiva na PANSS. Já em relação aos sintomas negativos foi observada correlação positiva significativa com o total, mas não com os itens individuais. A correlação positiva indica que pacientes com pior crítica têm mais sintomas, pois quanto maior a pontuação pior a crítica e mais intensos os sintomas.

Já na sub-escala psicopatologia geral foram encontradas correlações negativas com ansiedade, sentimento de culpa, depressão e preocupação e positiva com falta de julgamento e discernimento. Não houve correlação com o total geral na PANSS. A correlação negativa indica que pacientes com melhor crítica têm mais sintomas. Foi observada também uma correlação significativa entre a pontuação de crítica na escala SUMD e o item falta de julgamento e discernimento na PANSS.

Tabela 27 - Pontuação de crítica e pontuação na escala PANSS

Item	Correlação de Spearman, bicaudada (r; p)
Positivo	
Delírios	0,006; 0,965
Desorganização conceitual	0,417; 0,003
Comportamento alucinatório	(0,006); 0,965
Excitação	0,314; 0,028
Grandiosidade	0,028; 0,847
Persecutoriedade /suspeita	(0,081); 0,579
Hostilidade	0,314; 0,028
Total positivo	0,152; 0,296
Negativo	
Afetividade embotada	0,142; 0,332
Retraimento emocional	0,269; 0,061
Contato pobre	0,204; 0,160
Retraimento social	0,260; 0,071
Dificuldade no pensamento abstrato	0,282; 0,060
Perda da espontaneidade	0,140; 0,337
Pensamento estereotipado	0,189; 0,193

continua

Tabela 27 - Pontuação de crítica e pontuação na escala PANSS- continuação

Item	Correlação de Spearman, bicaudada (r; p)
Total negativo	0,343; 0,016
Geral	
Preocupação somática	(0,176); 0,225
Ansiedade	(0,337); 0,018
Sentimento de culpa	(0,413); 0,003
Tensão	(0,259); 0,072
Maneirismos e postura	(0,217); 0,135
Depressão	(0,338); 0,017
Retardo motor	(0,119); 0,416
Conteúdo do pensamento incomum	(0,019); 0,895
Desorientação	0,223; 0,107
Atenção pobre	(0,155); 0,286
Falta de julgamento e discernimento	0,609; 0,000
Distúrbio de volição	(0,017); 0,906
Controle de impulsos pobre	0,119; 0,413
Preocupação	(0,343); 0,016
Evitação social ativa	0,209; 0,150
Total da escala geral	(0,125); 0,391
PANSS total geral	0,118; 0,420

r= diferença; p=significância

4.4 Correlação entre crítica e presença de efeitos colaterais

Não foi observada correlação entre a pontuação na crítica na escala SUMD e nenhum item das escalas UKU e o item discinesia da ESRS. No entanto foi observada correlação negativa significativa com pontuação no parkinsonismo na ESRS, que não se manteve quando consideramos a avaliação global do parkinsonismo. Esta correlação indicaria pior crítica nos pacientes com menos parkinsonismo. Em relação aos outros efeitos colaterais não houve diferenças significativas (Tabela 28).

Tabela 28 - Pontuação de crítica e pontuação nas escalas UKU e ESRS

Item	Correlação de Spearman, bicaudada (r; p)
Escala UKU	
nº de efeitos colaterais leves	(0,178); 0,222
nº de efeitos colaterais moderados	(0,147); 0,314
Nº de efeitos colaterais graves	(0,071); 0,627
Escala ESRS	
Pontuação total parkinsonismo	(0,282); 0,049
Pontuação total discinesia	(0,200); 0,167
Cgi da gravidade do parkinsonismo	(0,255); 0,077
Cgi da gravidade da discinesia	(0,233); 0,107

r= diferença; p=significância

4.5 Correlação entre crítica e volume regional e total de substância cinzenta usando SPM 2

Não foram encontradas correlações entre pontuação de crítica e diminuição de volume de substância cinzenta nas áreas alvo (lobo frontal bilateral e parietal direito). Por outro lado foi encontrada correlação em uma área em lobo occipital E, mas quando o valor foi corrigido para o número de comparações feitas, esta deixou de ser significante (tabela 29).

Do mesmo modo não foi encontrada correlação entre nível de crítica e volume cerebral total (Spearman $r=-0,201$, $p=0,197$). Para excluir a influência do sexo na diferença de volume total de substância cinzenta, foram comparados pacientes homens e mulheres e estes não diferiram em relação a volume total de substância cinzenta (teste T de Student $t=1.7283$; $p=0.091$).

Tabela 29- Localização da área com diminuição volumétrica regional de substância cinzenta em pacientes com pior crítica

Localização	Número de Voxels	(1)Coordenadas x, y, z	(2) Escore Z	(3) p não corrigido	4) p corrigido
Lobo occipital E: giro lingual (área 18 de Brodman)	131	(6), (76), (2)	4,22	0,000	0,277

E-Esquerdo; (1)-Coordenadas do voxel de máxima significância estatística de acordo com as localizações do Atlas de TALAIRACH; TORNoux (1988) em mm. (2)- Valor máximo do escore Z para a região cerebral, com correlação de Pearson unicaudada; (3)p-Significância estatística; (4)-p corrigido para comparações múltiplas (706 resels).

Figura. 1. Áreas com redução de volume de substância cinzenta nos pacientes com pior crítica.

O mapa estatístico paramétrico mostra os voxels nos quais o valor de Z da correlação de Pearson (não corrigidos) alcançaram significância no nível de $p < 0,001$. Quanto mais escura a área, maior a diferença.

S= superior; I = inferior; E= esquerdo; D=direito; P=posterior, A= anterior

A área sob a seta é o giro lingual E no lobo occipital (área 18 de Brodman)

Figura 2- Áreas com redução de volume de substância cinzenta nos pacientes com pior crítica

com pior crítica

Cortes axiais; z = coordenada z no Atlas de Talarach;

E= esquerdo; D=direito; A=anterior, P=posterior; S= superior, I = inferior

1= Lobo occipital E: giro lingual (área 18 de Brodman).

A escala à direita indica o escore z de cada ponto.

4.6 Comparação entre pacientes e controles de volume regional e total de substância cinzenta usando SPM 2

Não houve diferença entre volume total de substância cinzenta em pacientes e controles, nem entre homens e mulheres (tabela 30).

No entanto, quando foi feita a comparação do volume regional de substância cinzenta foram observadas diferenças significativas entre controles e pacientes (Tabelas 31 e 32. Houve redução significativa de volume em uma área grande em pacientes, entre o lobo temporal e o frontal, parietal e ínsula, maior à direita (27 cm³), mas também à esquerda (5 cm³). Por outro lado os pacientes apresentavam aumento significativo de substância cinzenta em parietal direito- em área de 3 cm³ (p=0,024), na área 7 de Brodman. (tabela 33 e 34).

Tabela 30 -Comparação de volume total de substância cinzenta total

	pacientes media $\pm$ d.p.	controles media $\pm$d.p	teste t, bicaudado (t; g.l.; p)
Amostra total	72,17 $\pm$ 5,79	74,23 $\pm$ 6,81	(1,27); 43,65; 0,210

	Homem media$\pm$ d.p.	Mulher media $\pm$ d.p.	(t, g.l., p)
Amostra total	73,83 $\pm$ 6,09	70,33 $\pm$ 5,99	2,119; 30,269; 0,423

d.p.= desvio padrão; t=diferença, g.l.=graus de liberdade; p= significância

Tabela 31- Áreas com diminuição de volume regional de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia comparados com os controles normais -Áreas com maior significância no cluster de 3418 voxels

Localização	Número de Voxels	(1)Coordenadas x, y, z	(2) Escore Z	(3) Valor de p (não corrigido)	4) Valor de p corrigido para comparações múltiplas
Lobo temporal D: giro superior (área 38 de Brodman)	3418	56; (5); 3	5,05	0,000	0,009
Lobo temporal D: giro inferior (área 39 de Brodman)		59;(48);(13)	4,69	0,000	0,041
Lobo temporal D: giro medial (área 37 de Brodman)		59 (30); (7)	4,69	0,000	0,042
Insula E (área 13 de Brodman)	574	(38); 1; 12	4,34	0,000	0,020

D-direito; E-Esquerdo; (1)-Coordenadas do voxel de máxima significância estatística de acordo com as localizações do Atlas de TALAIRACH; TORNoux (1988) em mm.. (2)-Valor máximo do escore Z para a região cerebral; com teste T de Student, unicaudado (3)-Significância estatística; (4)-p corrigido para comparações múltiplas. (706 resels)

Tabela 32- Áreas com diminuição de volume regional de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia comparados com os controles normais - Outras áreas do cluster de 3418 voxels, todas com diferença significativa ($\leq 0,001$) do p não corrigido

Lobo	Giro	Área de Brodman
Frontal E	Inferior,	6,9, 44, 45
	pré-central	6, 44
Frontal D	inferior	13, 47
	pós-central	43
	pré-central	6, 43, 44
Temporal E	Superior	21, 22, 29
	medial	21
Temporal D	inferior	20, 37
	medial	22, 37,39
	superior	29, 38, 39, 41, 42
	fusiforme	37
	transverso	41, 42
Parietal D	Pós-central, inferior	40
Insula E		13, 22
Insula D		22

E=esquerdo; d=direito

Figura. 3. Áreas com diminuição de volume de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia em relação aos controles.

O mapa estatístico paramétrico mostra os voxels nos quais os valores de Z do teste T Pearson (não corrigidos) alcançaram significância no nível de $p < 0,001$. Quanto mais escura a área, maior a correlação.

S= superior; I = inferior; E= esquerdo; D=direito, A=anterior; P=posterior

A área sob a seta indica giros superior, medial e inferior do lobo temporal, à direita.

Figura 4-Áreas com redução de volume de substância cinzenta em pacientes com esquizofrenia em relação aos controles

Cortes axiais; z = coordenada z no Atlas de Tailarach;

E= esquerdo; D=direito; A=anterior, P=posterior

1= cluster que compreende lobos temporal, parietal, frontal e insula à direita

2= cluster que compreende lobos frontal, temporal e Insula à esquerda

A escala à direita indica o escore z de cada ponto.

Tabela 33- Áreas com aumento de volume regional de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia comparados com os controles - Áreas com maior significância no cluster de 432 voxels

Localização	(1)Coordenadas x, y, z	(2) Escore Z	(3) Valor de p (não corrigido)	4) Valor de p corrigido para comparações múltiplas
Lobo parietal D: pré-cuneo (área 7 de Brodman)	15; (48); 55	4,83	0,000	0,024

D-direito; E-Esquerdo; (1)-Coordenadas do voxel de máxima significância estatística de acordo com as localizações do Atlas de TALAIRACH; TORNoux (1988), em mm.(2) Valor máximo do escore Z para a região cerebral, teste T de Student, unicaudado (3)-Significância estatística; (4)-p corrigido para comparações múltiplas. (706 resels)

Tabela 34- Áreas com aumento de volume regional de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia comparados com os controles. Outras áreas do cluster de 432 voxel, todas com diferença significativa ($\leq 0,001$) do p não corrigido

lobo	Giro	Áreas de Brodman
Parietal D	pós-central	3, 5
	Superior	5, 7
	pré-cuneo	7
Frontal D	pos central	5, 7
	Paracentral	7

D=direito

Figura. 5. Áreas com aumento do volume de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia em relação aos controles.

O mapa estatístico paramétrico mostra os voxels nos quais os valores de Z do teste T (não corrigidos) alcançaram significância no nível de $p < 0,001$. Quanto mais escura a área, maior a diferença.

S= superior; I = inferior; E= esquerdo; D=direito, A=anterior, P=posterior

A área ob a seta corresponde a: pré-cuneo, no lobo parietal direito, área 7 de Brodman.

Figura 6- Áreas com aumento do volume de substância cinzenta nos pacientes com esquizofrenia em relação aos controles.

Cortes axiais; z = coordenada z no Atlas de Tailarach;

E= esquerdo; D=direito, A=anterior, P=posterior

1= pré-cuneo, no lobo parietal direito, área 7 de Brodman.

A escala à esquerda indica o escore z de cada ponto.

5. DISCUSSÃO

5.1 Variáveis demográficas, relativas à doença e ao tratamento.

Foram recrutados mais homens do que mulheres, mas as amostras são comparáveis quanto à idade às outras variáveis demográficas, relativas à doença ou à medicação, nem em relação à pontuação nas escalas (PANSS, ESRS, UKU, SUMD). A única diferença significativa observada entre os sexos foi relativa à dose de antipsicótico; os homens recebiam dose significativamente maior, porém a dose de antipsicótico não teve relação com grau de comprometimento da crítica.

A maior parte dos pacientes dos pacientes era solteira, estudou até o segundo grau e estava sem ocupação, o que está de acordo com a idade média de início da doença de 20,54 anos, interrompendo a partir daí o desenvolvimento da vida social e prejudicando o desempenho na escola e trabalho.

A maioria dos pacientes recebia clozapina, e o segundo antipsicótico mais prescrito foi a olanzapina. Esta distribuição é devida ao perfil da população de nosso ambulatório, com grande número de refratários, que vem encaminhados de outros serviços.

A dose de medicação recebida pelos pacientes variou bastante, senão a faixa terapêutica dentro do preconizado para manutenção em pacientes com múltiplos episódios.⁶⁵

5.2 Sintomas da esquizofrenia, presença de efeitos colaterais e crítica em relação à doença.

A pontuação na escala PANSS variou de 37 a 99 pontos, com média de 59,14 de um total possível de 30 a 210, mostrando que os pacientes apresentavam sintomas de intensidade leve a moderada. A média foi maior nos sintomas negativos, refletindo o longo tempo de doença dos pacientes (11 anos em média).

O número de efeitos colaterais verificados pela UKU e ESRS foi pequeno, principalmente os graves, mostrando uma boa adaptação à medicação prescrita. A pontuação na escala de crítica SUMD variou bastante e a média na maioria dos parâmetros foi semelhante à mediana da escala. A pontuação foi menor (refletindo uma crítica melhor) em relação à noção do efeito da medicação, o que reflete a boa aderência ao tratamento e foi pior em relação à noção geral de transtorno mental e dos sintomas. Este dado é semelhante ao de outros estudos que usaram esta escala para medir o grau de comprometimento da crítica.^{2, 21}

5.3 Correlação entre crítica e dados demográficos, relativos à doença e ao tratamento.

Não houve correlação entre crítica e idade, anos de escolaridade, idade de início da doença, número de internações, duração da doença, dose de antipsicótico (equivalentes de clorpromazina) e dose de clozapina.

Os pacientes homens apresentaram crítica ligeiramente pior (diferença não significativa), do mesmo modo que os casados tiveram pior crítica que os solteiros e separados (diferença não significativa). A pontuação de crítica também foi pior, mas sem diferença significativa em relação ao outro grupo, nos pacientes com antecedentes familiares e subtipo residual. Já na comparação entre ocupados (estudando e trabalhando) e sem ocupação constata-se crítica pior nos pacientes desocupados e esta diferença foi significativa, com $p=0,03$. Este achado está de acordo com estudos nos quais se verificou que pacientes com pior crítica têm pior funcionamento global⁹ e pior desempenho em atividades da vida diária⁵. Porém os pacientes não ocupados apresentaram pior média na PANSS negativa do que os ocupados (21,91 e 17,98, respectivamente), e a diferença foi significativa ($p=0,024$). Deste modo, a pior crítica nos pacientes desocupados pode estar relacionada aos sintomas negativos mais proeminentes nestes.

Os pacientes que recebiam associação de antipsicóticos apresentaram crítica significativamente pior do que os que recebiam um só antipsicótico, indicando possivelmente tratar-se de pacientes mais graves, por isso mais medicados. Não foi constatada diferença significativa na pontuação de crítica entre os pacientes que recebiam só um antipsicótico, independentemente do antipsicótico recebido. A ausência de relação entre o tipo de antipsicótico está de acordo com os dados da literatura.^{46, 38}

5.4 Correlação entre crítica e sintomas da esquizofrenia

Foram observadas correlações positivas significativas com desorganização conceitual, excitação e hostilidade, mas não com total positivo na PANSS. A correlação com desorganização é um achado freqüente na literatura^{2, 13, 29, 38}. Por outro lado, em relação aos sintomas negativos foi observada correlação positiva significativa com o total, mas não com os itens individuais, como em vários estudos publicados.^{1, 4, 14, 27, 29, 35} Já na sub-escala psicopatologia geral foram encontradas correlações negativas com ansiedade, sentimento de culpa, depressão e preocupação e positiva com falta de julgamento e discernimento. A correlação com depressão foi verificada em vários estudos.^{1, 13, 14, 43} Não houve correlação com o total geral na PANSS. A correlação negativa indica que pacientes com melhor crítica têm mais sintomas.

Deste modo, pacientes mais desorganizados e agitados apresentaram pior crítica assim como pacientes com mais sintomas negativos. Provavelmente a desorganização do pensamento (e atitude) destes pacientes não permita que eles avaliem a realidade e sua doença. Por outro lado pacientes com crítica melhor apresentaram mais ansiedade, sentimento de culpa, depressão e preocupação, possivelmente refletindo uma reação à noção de que têm uma doença que causa comprometimento importante.

Além disso, foi observada uma correlação significativa entre a pontuação da crítica na escala SUMD e o item falta de julgamento e discernimento na PANSS, porém esta correlação não está próxima de 1, mostrando que a crítica dos sintomas avaliada pela escala SUMD não corresponde exatamente à crítica global de doença medida pela PANSS.

5.5 Correlação entre crítica e presença de efeitos colaterais

Não foi observada correlação entre a pontuação na crítica na escala SUMD e nenhum item das escalas UKU e o item discinesia da ESRS. No entanto foi observada correlação negativa significativa com pontuação no parkinsonismo na ESRS, que não se manteve quando consideramos a avaliação global do parkinsonismo, mostrando que este achado não é relevante.

5.6 Correlação entre crítica e volume regional e total de substância cinzenta usando SPM 2

Não foram encontradas correlações entre pontuação de crítica e diminuição de volume de substância cinzenta nas áreas alvo (lobo frontal bilateral e parietal direito). Por outro lado foi encontrada correlação no giro lingual no lobo occipital esquerdo (área 18 de Brodman), mas quando corrigimos para o número de comparações feitas, esta deixou de ser significativa. Esta área corresponde ao giro lingual, o qual quando este lesionado provoca prosopagnosia.⁶⁶ Não foram encontradas reduções de volume de substância cinzenta nos lobos frontais, como seria esperado pelas alterações funcionais frontais encontradas em vários estudos.^{8, 10, 28, 32, 33, 36, 38, 42, 50}

Do mesmo modo não foi encontrada correlação entre nível de crítica e volume cerebral total ($\rho=0,201$, $p=0,197$), ao contrário de estudos anteriores.^{8, 29, 49} O achado neste estudo confirmou o resultado do estudo de Rossel e cols, de 2003³⁸, e o de David e cols, 1995, no qual não foram encontradas correlações entre volume cerebral e grau de comprometimento da crítica. Para excluir a influência do sexo na diferença de volume total de substância cinzenta, foram comparados pacientes homens e mulheres e estes não diferiram em relação a volume total de substância cinzenta ($p=0,091$).

5.7 Comparação entre pacientes e controles de volume regional e total de substância cinzenta usando SPM 2

Não houve diferença entre volume total de substância cinzenta em pacientes e controles, nem entre homens e mulheres, ao contrário de estudos com ROI, nos quais é evidenciada redução do volume cerebral total⁵¹.

Na comparação entre pacientes e controles houve redução significativa de volume em uma área grande em pacientes, entre o lobo temporal e o frontal, parietal e insula, maior à direita (27 cm³), mas também à esquerda (5 cm³). Em estudos com

ROI um achado consistente é a diminuição de lobo temporal bilateral, maior à direita, em pacientes esquizofrênicos⁵¹. No entanto, nos estudos com o SPM pode ser verificada diminuição de volume de substância cinzenta também nas áreas nas quais encontramos atrofia neste estudo (temporal^{53,54e55} parietal⁵⁵, frontal^{53,54,55} e insula⁵⁵), o que pode indicar que este método é mais sensível para medir diferenças regionais de volume de substância cinzenta.

Por outro lado, os pacientes apresentaram aumento significativo de substância cinzenta em pré-cuneo no lobo parietal direito, área 7 de Brodman, em área de 3 cm³ (p=0,024), achado não relatado na literatura. Esta área é uma das responsáveis pela integração de estímulos.⁶⁶

6. CONCLUSÃO

1. Foi encontrada correlação significativa entre maior comprometimento da crítica e não ocupação. Pacientes com pior crítica tem pior desempenho pragmático em geral, achado de acordo com outros estudos, nos quais se verifica que pacientes com pior crítica tem pior desempenho nas atividades de vida diária ³ e funções em geral ⁹.

2. Os pacientes que recebiam associação de antipsicóticos apresentaram crítica significativamente pior do que os que recebiam um só antipsicótico, indicando possivelmente tratar-se de pacientes mais graves, por isso mais medicados. Na literatura é consistente o achado de correlação entre gravidade geral dos sintomas e maior comprometimento da crítica. ¹

3. Os pacientes com maior comprometimento da crítica tinham mais desorganização, excitação e hostilidade. Possivelmente estes sintomas impeçam que o paciente avalie melhor sua condição. Por outro lado os pacientes com maior grau de crítica tinham mais ansiedade, sentimento de culpa, depressão e preocupação, provavelmente como um reflexo da percepção de terem uma doença grave. Estas correlações foram relatadas anteriormente. ^{1, 2, 4, 13, 14, 27, 29, 35, 38}

4. Não foi encontrada relação entre grau de comprometimento da crítica e volume total de substância cinzenta, o que descarta lesão cerebral generalizada como causa da falta de crítica, ao contrário de alguns estudos ^{8, 29, 49}, mas de acordo com o achado de outros. ^{30, 38} Foi encontrada redução do giro lingual no lobo occipital à esquerda (área 18 de Brodman) nos pacientes com maior comprometimento da crítica, que não se manteve após correlação para comparações múltiplas. Este área é

responsável pelo reconhecimento de faces.⁶⁶ Sua relação com o grau de comprometimento de crítica poderia ser confirmada com avaliações de funções neuropsicológicas em futuros estudos.

5. Não houve diferença entre volume total de substância cinzenta em pacientes e controles, ao contrário de estudos com ROI.⁵¹ Houve redução significativa de volume de substância cinzenta em uma área grande em pacientes, entre o lobo temporal e o frontal, parietal e insula, maior à direita (27 cm³), mas também à esquerda (5 cm³). Foram encontradas reduções nas mesmas áreas em outros estudos com SPM^{3, 54, 55}.

6. Os pacientes apresentavam aumento significativo de volume de substância cinzenta em pré-cuneo no parietal direito na área 7 de Brodman, uma das áreas responsáveis pela associação de estímulos⁶⁶, achado não relatado anteriormente na literatura.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Mintz AR, Dobson KS, Romney DM *Insight in schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophr Res 61(1):75-88; 2003
02. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, Gorman JM *Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders*. Arch Gen Psychiatry 51(10):826-36; 1994
03. Amador XF; Strauss DH; Yale SA; Flaum MM; Endicott J; Gorman JM *Assessment of insight in psychosis*. Am J Psychiatry 150:6, 873-9; 1993
04. Lysaker PH, Bell MD, Bryson G, Kaplan E. *Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impairments in executive function but not with impairments in global function*. Acta Psychiatr Scand 97: 297-301; 1998
05. Smith CM, Barzman D, Pristach CA. *Effect of patient and family insight on compliance of schizophrenic patients*. J Clin Pharmacol 37(2):147-154; 1997
06. Fenton WS, Blyler CR, Heissen RK. *Determinants of medication compliance on schizophrenia: empirical and clinical findings* Schizophr Bull, 23(4): 637-651; 1997
07. Smith TE, Hull JW, Israel LM, Willson DF *Insight, symptoms, and neurocognition in schizophrenia and schizoaffective disorder*. Schizophr Bull 26(1):193-200; 2000
08. Larøi F, Fannemel M, Ronneberg U, Flekkoy K, Opjordsmoen S, Dullerud R, Haakosen M. *Unawareness of illness in chronic schizophrenia and its relationship to structural brain measures and neuropsychological tests*. Psychiatry Res: Neuroimaging Section 100:49-58; 2000
09. Lysaker PH, Bell MD, Bryson GJ, Kaplan E. *Insight and interpersonal function in schizophrenia*. J Nerv Ment Dis 186(7):432-436; 1998
10. Lysaker P, Lancaster MS, Davis LW, Clements CA. *Patterns of neurocognitive deficits and unawareness of illness in schizophrenia* J Nerv Ment Dis, 191(1). 38-44; 2003.

11. Upthergrove R, Oyeboode F, George M, Haque MS. *Insight, social knowledge and working memory in schizophrenia*. Psychopathology 35:341-346; 2002
12. Schwartz RC, Cohen BN, Grubaugh A. *Does insight affect long-term inpatient treatment outcome in chronic schizophrenia?* Compr Psychiatry 38:283-288; 1997
13. Smith TE, Hull JW, Goodman M, Hedayat-Harris A, Willson DF, Israel LF, Munich R. *The relative influences of symptoms, insight, and neurocognition on social adjustment in schizophrenia and schizoaffective disorder*. J Nerv Ment Dis 187:102-108; 1999.
14. Collins AA, Remington GJ, Coulter K, Birkett K. *Insight, neurocognitive function and symptoms clusters in chronic schizophrenia*. Schizophr Res 27:37-44; 1997
15. Buckley PF, Hasan S, Friedman L, Cerny C. *Insight and schizophrenia*. Compr Psychiatry 42(1):39-41; 2001
16. Schwartz RC. *Insight and suicidality in schizophrenia: a replication study*. J Nerv Ment Disease 188(4):235-237; 2000
17. Amador XA, Friedman JH, Kasapis C, Yale AS, Flaum M, Gorman JM. *Suicidal behavior in schizophrenia and its relationship to awareness of illness*. Am J Psychiatry 153:9; 1996
18. Gigante, AD. *A crítica da doença na esquizofrenia estudo comparativo entre pacientes e familiares* [dissertação]. São Paulo: faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.
19. Amador XA, Gorman JM. *Psychopathologic domains and insight in schizophrenia*. Psychiatr Clin North Am 21(10): 27-42; 1998
20. Young DA, Zakzanis KK, Bailey C, Davila R, Griesse J, Sartory G, Thom A. *Further parameters of insight and neuropsychological deficit in schizophrenia and other chronic mental disease*. J Nerv Ment Dis 186: 44-50; 1998
21. Arango C, Adami H, Scherr, JD, Thaker GK, Carpenter, WT Relationship of awareness of dyskinesia in schizophrenia to insight into mental illness. Am J Psychiatry 156: 7 1097-1099; 1999

23. McGorry PD, McConville SB. *Insight and psychosis: an elusive target*. Compr Psychiatry 40(2):131-142; 1999
24. David AS. *Insight and psychosis*. Br J Psychiatry: 156, 798-808; 1990
26. Vaz FJ, Bejar A, Casado M. *Insight, psychopathology, and interpersonal relationships in schizophrenia*. Schiz Bull 28(2):311-317; 2002
27. Amador XF; Strauss DH; Yale SA; Gorman JM *Awareness of illness in schizophrenia*. Schizophr Bull 17:1, 113-32; 1991
27. Sevy S, Nathanson K, Visweswaraiah H, Amador X. *The relationship between insight and symptoms in schizophrenia*. Compr Psychiatry 45(1):16-19; 2004
28. Mohamed S, Fleming S, Penn DL, Spaulding W. *Insight in schizophrenia: its relationship to measures of executive functions* J Nerv Ment Dis 187: 525-531; 1999
29. Takai A, Uematsu M, Ueki H, Sone K, Kaiya H. *Insight and its related factors in chronic schizophrenic patients: a preliminary study*. Eur J Psychiat 6(3):159-17; 1992
30. David A, VanOs J, Jones P, Harvey I, Foester A, Fahy T. *Insight and Psychotic illness: Cross-sectional and longitudinal associations*. Br J Psychiatry 167(5):621-628; 1995
31. Lysaker PH, Bell MD *Impaired insight in schizophrenia* in: Amador XF, David AS. (eds): *Insight in Psychosis*. Chapter 15, p 307-316. New York, Oxford University Press; 1997
32. Marks KA, Fastenau PS, Lysaker, PH, Bond, GR. *Self-appraisal questionnaire (SAIQ): relationship to researcher-rated insight and neuropsychological function in schizophrenia*. Schizophr Res 45 203-211; 2000
33. Drake RJ, Lewis W. *Insight and neurocognitive deficits in schizophrenia*. Schizophr Res 62:165-173; 2003.
35. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. *Reappraising insight in psychosis – Multi-scale longitudinal study*. Br J Psychiatry, 177:233-240;2000

36. Lysaker PH, Bell, M. *Insight and cognitive impairment in schizophrenia: performance on repeated administrations of the wisconsin card sorting test.* J Nerv Ment Dis 182:656-660; 1994.
37. Lysaker PH, Bell MD, Bryson G, Kaplan E J *Personality as a predictor of the variability of insight in schizophrenia* J Nerv Ment Dis;187(2):119-22; 1999
38. Cuesta MJ, Peralta V. *Lack of insight in schizophrenia.* Schiz Bulletin 20(2):359-366; 1994
38. Guy W, Ban T. The AMDP- system. Manual for the assesment and documentation of Psychopathology.
38. Rossel SL, Coakes J, Shapleske J, Woodruff PWR, David AS. *Insight: its realtionship with cognitive function, brain volume and symptoms in schizophrenia.* Psychol Med 33:111-119; 2003
39. Mcevoy JP, Apperson LJ, Appelbaum PS, Ortlip P, Brecosky J, Hammill K, Geller JL, Roth L. *Insight in schizophrenia: its relationship to acute psychopathology.* J Nerv Ment Dis, 177(1):43-47, 1989
40. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC. *The scale to assess unawareness of mental disorder (SUMD).* Columbia University and New York State Psychiatric Institute, New York; 1990
41. Fiss N. *Tradução, adaptação e estudo da confiabilidade da versão brasileira da escala para Avaliar a ausência de noção do transtorno mental* Tese de mestrado apresentada à Escola paulista de Medicina, São Paulo; 2001
42. Lysaker PH, Bryson GJ, Lancaster RS, Evans JD, Bell MD. *Insight in schizophrenia: associations with executive function and coping style.* Schizophr Res 59:41-47; 2002.
43. Carroll A, Fattah S, Clyde Z, Coffey I, Owens DGC, Johnstone EC. *Correlates of insight and insight change in schizophrenia.* Schizophr Res 35:247-253; 1999
44. McEvoy JP, Hartman M, Gottlieb D, Godwin S, Apperson LJ, Wilson W: *Common sense, insight and neuropsychological test performance in schizophrenia patients.* Schizophr Bull 22:635-641; 1996

45. Weiler MA, Fleisher MH, McArthur-Campbell D. *Insight and symptoms change in schizophrenia and other disorders*. Schizophr Res: 45:29-36; 2000
46. Startup M. *Insight and cognitive deficits in schizophrenia: evidence for a curvilinear relationship*. Psychol Med 26:1277-1281; 1996.
47. Maccabe R, Quayle E, Beirne AD, Duane MMA. *Insight, global neuropsychological functioning, and symptomatology in chronic schizophrenia*. J Nerv Ment Dis 190:519-525; 2002.
48. Aguglia E, Vanna M, Onor ML, Ferrara D. *Insight in persons with schizophrenia. Effects of switching from conventional neuroleptics to atypical antipsychotics*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 26(7-8):1229-1233; 2002
49. Flashman LA, McAllister TW, Andreasen NC, Saykin AJ. *Smaller brain size associated with unawareness of illness in patients with schizophrenia* Am J Psychiatry Jul;157(7):1167-9; 2000
50. Kasapis C, Amador XA, Yale AS, Strauss DH, Gorman JM. *Poor insight in schizophrenia: neuropsychological and defensive aspects*. Schiz Res 15:123; 1995
51. Lawrie SM, Abukmeil SS *Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies*. Br J Psychiatry. 172:110-20; 1998
52. Brett M, Jonhstone IS, Owen AM. *The problem of functional localization in the human brain*. Nat Rev Neuroscience 3:243-249; 2002
53. Moorhead TW, Job DE, Whalley HC, Sanderson TL, Johnstone EC, Lawrie SM. *Voxel-based morphometry of comorbid schizophrenia and learning disability: analyses in normalized and native spaces using parametric and nonparametric statistical methods*. Neuroimage. 22(1):188-202; 2004
54. Job DE, Whalley HC, McConnell SM, Glabus M, Johnstone EC, Stephen ML. *Structural Gray Matter differences between first episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry*. Neuroimage 17(2):880-889; 2002

55. Kubicki M, Dhenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Kasai K, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. *Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia*. Neuroimage 17:1711-9; 2002
56. Wright IC, McGuire PK, Poline JB, Traver JM, Murray RM, Frith CD, Frackowiak RSJ, Friston KJ. *Voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia*. Neuroimage 2:224-52; 1995
57. Chua SE, Wright IC, Poline JB, Liddle PF, Murray RM, Frackowiak RSJ, Friston KJ, McGuire PK. *Grey matter correlates of syndromes in schizophrenia*. Br J Psychiatry 170:406-10; 1997
58. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000, 543p
59. KAY SR. *Positive and negative syndromes in schizophrenia*. New York, Brunner/Mazel; 1991.
60. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. *Acta psychiat Scand* (suppl. 334):81-94, 1987
61. Chouinard G, Ross-chouinard A, Annable I, Jones BD. *The extrapyramidal symptom rating scale*. Can J Neurol Sci. 7:233; 1980.
62. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York, George Thieme Verlag; 1988
63. Davis JM. *Comparative doses and costs of antipsychotic medication*. Arch Gen Psychiatry 33(7): 858-861; 1976
64. Woods SW. *Chlorpromazine equivalent doses for the newer antipsychotic drugs*. J Clin Psychiatry 64:6; 2003
65. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. *The expert consensus Guideline series. Treatment of schizophrenia*. J Clin Psychiatry 64(12):23; 2003
66. Walsh K, Darby D. *Neuropsychology. A clinical approach*. 4th ed. Sydney: Churchill Livingstone; 1999.

Apêndice 1 - Características das seqüências da ressonância magnética.

Série	T1	T2	T1
Orientação	axial	Axial	sagital
TR em ms	450	4,5	9,0
TE em ms	Min full	102	1,9
Espessura de corte em mm	6,0	6	1,2
Intervalo entre os cortes em mm	0,6	6	0
NEX	2	2	2
G.L.OV em cm	22	22	26
Matriz	256/192	288/224	512 x 512
Número de cortes	20	20	394
Flip angle em graus	-	-	20
Tempo de aquisição (minutos)	2:56	1:34	8:20
Seqüência	Spin echo	FSE-XL	SPGR
Banda	15,63	31,25	15,63
Loc/SLAB	-	-	124