UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

MELHORA PRECOCE NA PSICOPATOLOGIA GERAL ATRAVÉS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETIDA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA: UM ENSAIO CLÍNICO PILOTO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO CONTROLADO COM PLACEBO.

Danilo Rocha de Jesus

Porto Alegre

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

Dissertação de Mestrado

MELHORA PRECOCE NA PSICOPATOLOGIA GERAL ATRAVÉS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETIDA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA: UM ENSAIO CLÍNICO PILOTO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO CONTROLADO COM PLACEBO.

Danilo Rocha de Jesus

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Porto Alegre, Brasil, 2010

J58m Jesus, Danilo Rocha de

Melhora precoce na psicopatologia geral através da estimulação magnética transcraniana repetida em pacientes com esquizofrenia refratária: um ensaio clínico piloto duplo-cego randomizado controlado com placebo / Danilo Rocha de Jesus ; orient. Paulo Silva Belmonte de Abreu. – 2010.

95 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Esquizofrenia 2. Terapia 3. Qualidade de vida 4. Estimulação magnética transcraniana 5. Alucinações I. Abreu, Paulo Silva Belmonte de II. Título.

NLM: WM 203

Catalogação Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, pela fundamental orientação, dedicação e incentivo, contribuindo sobremaneira com a realização do presente trabalho e com o meu crescimento profissional.

Às Professoras Doutoras Márcia Kauer Sant'Anna e Clarissa Severino Gama, pelos conselhos e comentários valiosos no exame de qualificação e na dissertação de mestrado, aprimorando de forma substancial o presente trabalho.

Aos Doutores Fernando Gazalle e Júlio Cesar Walz, pelos valiosos comentários na dissertação de mestrado e no exame de qualificação.

Ao Dr. Alexei Gil, a Dra. Gabriela Favalli e Dr. Leonardo Barbosa, pela amizade e auxílio sempre presentes, importantes para a conclusão deste trabalho.

Aos residentes de psiquiatria da UFRGS Gabriela Nuernberg, Laura Moreira, Eduardo Trachtenberg e Cíntia Cruz pelo encaminhamento de pacientes e auxílio.

Aos Prof. Marco Antônio Marcolin e Jeff Daskalakis, pelo apoio e pelos valiosos ensinamentos.

À FIPE, pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

À Fundação Gerdau, pela doação do estimulador magnético Neuro-MS.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAs	Alucinações Auditivas
AHRS	Auditory Hallucinations Rating Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impression
CSP	Cortical Silent Period
CTPE	Córtex Temporoparietal Esquerdo
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4a ed.
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetida
FAST	Functioning Assessment Short Test (Escala Breve de Funcionamento)
$GABA_A$	Receptor do Ácido gama-aminobutírico A
$GABA_B$	Receptor do Ácido gama-aminobutírico B
Hz	Hertz
IC	Inibição Cortical
LICI	Long Interval Cortical Inhibition
OPCRIT 34	Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness
rTMS	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
SICI	Short Interval Cortical Inhibition

RESUMO

Introdução: Esquizofrenia é um distúrbio psicótico complexo e heterogêneo. Alucinações auditivas verbais ocorrem em 50% a 70% dos pacientes portadores de esquizofrenia, e estão associadas a prejuízo significativo, pior qualidade de vida e funcionamento social. Estudos prévios mostraram que a estimulação magnética transcraniana repetida (EMTr) parece ser capaz de modular a severidade das alucinações auditivas em pacientes com esquizofrenia. Este estudo investigou os efeitos da rTMS de 1Hz aplicada ao córtex temporoparietal esquerdo, comparada a estimulação sham, na psicopatologia geral, severidade das alucinações auditivas, qualidade de vida e funcionalidade.

Métodos: Dezessete pacientes apresentando alucinações auditivas verbais pelo menos cinco vezes ao dia forma randomicamente distribuídos para receber EMTr ativa ou sham. Um total de 384 minutos de EMTr a 90% do limiar motor foram administrados ao longo de 20 dias usando um desenho paralelo, duplo-cego e controlado por placebo.

Resultados: Houve um efeito positivo nos escores da BPRS no grupo ativo comparado ao grupo sham. Não houve diferenças significativas entre os grupos no final do tratamento nos escores da QLS, AHRS, CGI e FAST.

Conclusões: Comparada a estimulação sham, a EMTr do cortex temporoparietal esquerdo mostrou um efeito positivo na psicopatologia geral. Novos estudos com tamanhos de amostra maiores são necessários para investigar efeitos na qualidade de vida e funcionalidade, uma vez que o poder deste estudo foi menor que 50%. Além disso, seu efeito em alucinações auditivas refratárias não é claro, uma vez que os escores de alucinações auditivas globais e individuais não foram diferentes.

Palavras-chaves: alucinações auditivas, estimulação magnética transcraniana, esquizofrenia, qualidade de vida, psicopatologia geral.

ABSTRACT

Background: Schizophrenia is a complex and heterogeneous psychiatric disorder. Auditory verbal hallucinations occur in 50% to 70% of patients with schizophrenia, and are associated to significant distress, decreased quality of life and social functioning. Data from previous studies have shown that 1-hertz left temporo-parietal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) appears to be able to modulate the severity of auditory hallucinations in patients with schizophrenia. This study aimed to investigate the effects of 1 Hz rTMS of the left temporo-parietal cortex on general psychopathology, severity of auditory hallucinations, quality of life and functionality, compared to sham stimulation.

Methods: Seventeen patients experiencing auditory verbal hallucinations at least 5 times per day were randomly allocated to receive either rTMS or sham stimulation. A total of 384 minutes of rTMS was administered over 20 days at 90% motor threshold using a double-masked, sham-controlled, parallel design.

Results: There was a positive effect on BPRS scores on the active group compared to sham group. There was no significant difference between groups at the end of the treatment on QLS, AHRS, CGI and FAST scores.

Conclusions: Compared to sham stimulation, rTMS of the left temporo-parietal cortex showed a positive effect on general psychopathology. Further studies with larger sample sizes are needed to investigate effects on quality of life and functionality, since the power of the study was lower than 50%. Also, its effect on refractory auditory hallucinations is not clear, since global and individual scores of auditory hallucinations were not different.

Key words: Auditory hallucinations, transcranial magnetic stimulation, schizophrenia, quality of life, general psychopathology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos e escores nas escalas utilizadas da amostra

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Escores de BPRS do grupo da estimulação ativa versus grupo sham

Figura 2 - Escores dos grupos ativo versus sham no fator Excitação da BPRS

Figura 3 - Escores na BPRS de cada paciente dos grupos de estimulação ativa e sham

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 12

2 REVISÃO DA LITERATURA.....14

2.1 Visão Geral da Esquizofrenia.....14

2.1.1 Epidemiologia.....14

2.1.2 Curso.....14

2.1.3 Sintomatologia..... 15

2.1.4 Critérios diagnósticos.....15

2.1.5 Etiologia..... 16

2.1.6 Neurofisiologia..... 16

2.2 Estudos sobre estimulação magnética transcraniana e alucinações auditivas... 17

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....18

4 OBJETIVOS..... 19

4.1 Objetivo geral..... 19

4.2 Objetivos específicos..... 19

5 ARTIGO.....20

6 METODOLOGIA..... 34

6.1 Delineamento do estudo..... 34

6.2 Definição da população-alvo.....34

6.3 Protocolo de EMTr..... 35

6.4 Estimativa do tamanho da amostra.....36

6.5 Plano de coleta de dados.....37

6.6 Instrumentos de coleta de dados..... 37

6.6.1 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica: BPRS..... 38

6.6.1.2 Administração da BPRS.....38

6.6.2 Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS).....38

6.6.3 Impressão Clínica Global (Clinical Global Impression – CGI).....39

6.6.4 Escala de avaliação da Qualidade de Vida (Quality of Life Scale – QLS)..... 39

6.6.5 Escala Breve de Funcionamento (FAST).....39

6.7 Análise estatística..... 40

7 RESULTADOS.....40

7.1 Comparação entre os grupos em relação à psicopatologia geral.....41

7.2 Segurança e tolerabilidade…….....44

8 DISCUSSÃO..... 45

9 REFERÊNCIAS.....48

10 ANEXOS..... 53

1 INTRODUÇÃO

Esquizofrenia é um distúrbio psicótico complexo e heterogêneo que envolve uma gama de sintomas incluindo delírios, alucinações, distúrbio do pensamento, alteração de afeto e disfunção cognitiva. O quadro clínico da esquizofrenia é composto por significativas alterações da senso-percepção (ilusões, alucinações) e da cognição (dificuldades de atenção e de memorização), assim como do comportamento (limitação nas relações interpessoais e ocupacionais), com impacto negativo na qualidade de vida. O transtorno pode envolver falta de motivação, embotamento afetivo, isolamento social, baixo senso de responsabilidade, falta de juízo crítico e impulsividade, caracterizando uma perda de função. (BRANDÃO; GRAEFF, 1999 ; METZ et al., 1994 ; TÉLLEZ-VARGAS ; MAT, 2001). Alucinações auditivas estão presentes em 50% a 70% dos pacientes portadores de esquizofrenia (Andreasen e Flaum 1991). Para uma grande porcentagem destes pacientes este sintoma é de extremo desconforto, principalmente quando as alucinações são de conteúdo negativo ou intrusivo. Estão associadas a prejuízo social significativo, assim como a atos de violência e suicídio e piora da qualidade de vida destes pacientes. Aproximadamente 25% dos casos são refratários ao tratamento com drogas antipsicóticas (Shergill e cols, 1995).

Vários estudos têm avaliado, através de escalas padronizadas, fatores relacionados à piora da qualidade de vida de pacientes psicóticos crônicos. Van de Willige e cols (2005), avaliaram 76 pacientes esquizofrênicos durante um período de dezoito meses, através da aplicação da WHOQoL-Bref e da EuroQoL. Verificaram a capacidade das escalas de detectar mudanças do bem-estar psicológico das pacientes, sendo que a redução dos sintomas psicóticos positivos foi o mais importante fator de melhora da qualidade de vida. Patterson e cols (1997) avaliaram os mesmos parâmetros através da Quality of Well-Being Scale (QWB), em pacientes esquizofrênicos em tratamento ambulatorial, verificando que os escores da QWB foram diretamente relacionados com a gravidade dos sintomas psicóticos, particularmente sintomas positivos.

Estudos de neuroimagem em pacientes, durante a presença de alucinações auditivas, têm demonstrado ativação de regiões cerebrais que envolvem a percepção da fala, incluindo córtex temporal superior direito e esquerdo, área de Broca e córtex temporoparietal esquerdo (Silbersweig e cols., 1995; Weiss e Heckers, 1999; Lennox et al., 2000; McGuire et al., 1993).

A Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr) é um método não invasivo que visa alterar a atividade cerebral e consiste na produção de campos magnéticos variáveis no tempo, induzindo a produção de correntes elétricas no córtex cerebral (Barker et al., 1985). Durante o procedimento, uma corrente elétrica passa por uma bobina que contém fios condutores em seu interior e que é colocada sobre o escalpo do paciente. Um campo magnético é então induzido o que, segundo leis originalmente descritas por Faraday em 1831, pode produzir um campo elétrico substancial no cérebro. Este campo elétrico produz despolarização de células nervosas, resultando na estimulação ou disrupcção da atividade cerebral no local. A EMT pode ser aplicada como estímulo único ou repetida muitas vezes por Segundo, com variação na intensidade, local e orientação do campo magnético. Quando aplicada repetidamente, como utiliza-se em tratamentos, é usualmente referida como EMTr.

A resposta do cérebro a EMTr, além de depender dessas variáveis, depende também do formato da bobina. Em geral, há uma tendência em se utilizar bobinas em forma de 8, por produzirem campos magnéticos mais focais em relação a outras babinas (em forma de 0, por exemplo).

A EMTr de baixa freqüência (<1Hz) e extensa duração (>15 min), reduz a atividade da área cerebral diretamente estimulada (Siebner e col.,1999; Wassermann 1998). Estes achados, somados a evidência de que em pacientes com esquizofrenia que apresentam alucinações auditivas ocorre uma ativação de regiões cerebrais que envolvem a percepção da fala, incluindo córtex temporal superior direito e esquerdo, área de Broca e córtex temporoparietal esquerdo cerebral, sugerem que a ETMr, quando aplicada a estas regiões críticas, pode diminuir a severidade das alucinações auditivas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Visão Geral da Esquizofrenia

2.1.1 Epidemiologia

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

2.1.2 Curso

Os sintomas costumam aparecer pela primeira vez no final da adolescência ou no início da vida adulta, e o curso e as conseqüências da doença variam entre os pacientes. Alguns evoluem de forma progressiva para a cronicidade, enquanto outros podem apresentar exacerbações e remissões durante o curso da doença (APA - DSM-IV, 1994; TAMMINGA; THAKER; MEDOFF, 2006). Na maioria dos

pacientes, o início é insidioso e caracteriza-se por uma mudança no padrão social e afetivo, porém, ocasionalmente, o início é abrupto e com sintomas psicóticos proeminentes (LARA; GAMA; ABREU, 2004).

2.1.3 Sintomatologia

Os sintomas característicos da esquizofrenia são geralmente classificados segundo a DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais) (APA, 1995), em positivos, negativos e desorganizados. Os sintomas positivos incluem as alucinações, delírios, agitações psico-motoras e desconfianças. Os sintomas negativos referem-se ao embotamento afetivo, isolacionismo, descuido na higiene pessoal, apragmatismo, falta de iniciativa, falta de prazer e discurso empobrecido, além da desorganização. Os sintomas de desorganização incluem o comportamento e/ou pensamento bizarros e afeto inapropriado.

2.1.4 Critérios diagnósticos

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

2.1.5 Etiologia

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

2.1.6 Neurofisiologia

As alterações em circuitos e estruturas corticais e subcorticais, incluindo ventrículos laterais e terceiro ventrículo como conseqüência de menor volume dessas estruturas, demonstraram tratar-se de uma doença mental que cursa com graves alterações orgânicas (GAZZANIGA; IVRY; MANGUN, 2006; HURLEY; HAYMAN; TABER, 2006; JOHNSTONE et al., 1976; KASAI et al., 2002; LEWIS; GONZALEZ-BURGOS, 2000; VARGAS, 2004; WRIGHT et al., 2000; e ZYPURSKY et al., 1992). Entretanto, estas alterações estruturais requerem complementação com estudos funcionais para melhor definição da biologia da doença (MUESER; McGURK, 2004). Estes estudos genéticos, clínicos, bioquímicos, estruturais e funcionais convergem para o entendimento da esquizofrenia como uma patologia de desenvolvimento cerebral, envolvendo regiões e circuitos pré-frontais, estriatais e talâmicos (ANDREASEN, 1992; LARA; GAMA; ABREU, 2004; MESULAM, 2000). Estas alterações interagiriam com as anormalidades da neurotransmissão, dos receptores e também com os perfis metabólicos intracelulares.

2.2 Estudos sobre estimulação magnética transcraniana e alucinações auditivas

Através de busca no PubMed em dezembro de 2009, utilizando-se os termos “rTMS” e “auditory hallucinations”, foram encontrados 43 estudos, dos quais 8 foram revisões sistemáticas e 15 ensaios clínicos, 11 deles duplo-cegos e randomizados. 10 destes estudos mostraram um benefício no grupo da estimulação ativa versus o grupo sham e 5 não mostraram diferença significativa entre os grupos. Hoffman e cols.(1999) realizaram um estudo duplo cego, *crossover* em três pacientes esquizofrênicos com alucinações auditivas persistentes. Os três pacientes demonstraram grande melhora na intensidade das alucinações, sendo que dois apresentaram remissão quase completa das alucinações por duas semanas. Em 2003 os mesmos autores randomizaram 24 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo com alucinações auditivas resistentes ao tratamento medicamentoso para receberem ETMr ou *sham* na região temporoparietal esquerda por 9 dias e encontraram uma resposta (redução de 50% ou mais na escala de alucinações) em 9 de 12 pacientes tratados com ETMr *versus* 2 de 12 pacientes tratados com *sham* (p=0,004). Em 2005 foram incorporados 26 novos pacientes a este estudo também com resultados positivos tanto na avaliação da escala de Hoffmann (AHRS) quanto na CGI. Franck e cols.(2003) relataram o caso de um jovem de 21 anos com diagnóstico de esquizofrenia que havia matado sua mãe devido suas vozes de comando. O paciente não respondeu ao tratamento com várias drogas antipsicóticas. Foi aplicado um tratamento adjunto de ETMr e antipsicóticos. Realizadas 10 sessões com 1-Hz de estimulação próximo a área de Wernick. O paciente apresentou uma redução de 73 para 31 na Escala de Avaliação de Sintomas Positivos. Poulet e cols (2004) randomizaram 5 pacientes para receberem 5 dias de *sham* de baixa freqüência seguidos por 5 dias de ETMr de baixa freqüência separados por um período de 1 semana de *wash out*, enquanto os outros 5 recebiam exatamente o inverso. Ambos, pacientes e avaliadores, eram cegos para a seqüência. Sete pacientes responderam ao tratamento ativo e 5 deles

mantiveram a melhora por pelo menos 2 meses. Estes resultados foram replicados em outros dois estudos (Lee e cols 2005; Shibaro e cols. 2005).

O mecanismo subjacente a este efeito parece ser o aumento da inibição cortical (IC). IC é o mecanismo pelo qual a atividade elétrica de neurônios corticais é regulada por interneurônios ácido γ-aminobutírico que, graças a extensas conexões com neurônios piramidais (GABA), elicitam potenciais pós-sinápticos inibitórios (IPSP). Vários estudos demonstraram que défcits na IC ocorre em diversos transtornos psiquiátricos, como Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Síndrome de Tourette e Esquizofrenia. Este défcit que se traduz por um estado de hiperexcitabilidade neuronal (Daskalakis et al). Nestes estudos, utilizou-se técnicas neurofisiológicas utilizando a estimulação magnética transcraniana, chamadas de Short-Interval Cortical Inhibition (SICI), Long-Interval Cortical Inhibition (LICI) e Cortical Silent Period (CSP), que permitem quantificar a alteração na IC. Comparados a controles saudáveis, pacientes com esquizofrenia apresentam SICI e CSP reduzidos. O SICI correlaciona-se com atividade do receptor $GABA_A$ e o CSP com a atividade do receptor $GABA_B$. O tratamento com o antipsicótico clozapina, indicado para o tratamento da esquizofrenia refratária, parece aumentar o CSP, enquanto que outros medicamentos antipsicóticos não possuem este efeito (askalakis et al., 2009). Isto poderia explicar a superioridade da clozapina em relação aos outros antipsicóticos.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

São poucos os estudos realizados até o presente sobre os efeitos da ETMr nos sintomas positivos da esquizofrenia. De acordo com a maioria dos estudos preliminares, a ETMr de baixa freqüência, quando aplicada na região temporoparietal esquerda, tem mostrado ser um tratamento eficaz na redução de alucinações auditivas resistentes ao tratamento farmacológico. Não há, porém, nenhum estudo que avalie o efeito deste procedimento na qualidade de vida e funcionalidade destes pacientes

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar os efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana repetida (EMTr) de baixa frequência aplicada ao córtex temporoparietal esquerdo de pacientes com esquizofrenia refratária apresentando alucinações auditivas verbais persistentes.

4.2 Objetivos específicos

Verificar o efeito desta intervenção sobre:

1. A psicopatologia geral destes pacientes, medida através da Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS);
2. Severidade das alucinações auditivas apresentadas pelos pacientes, utilizando a Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS);
3. Qualidade de vida, utilizando a Quality of Life Scale (QLS);
4. Impressão clínica global, medida pela Clinical Global Impression (CGI);
5. Funcionalidade dos pacientes, utilizando a Functioning Assessment Short Test (FAST).

5 ARTIGO

Early improvement in psychopathology using transcranial magnetic stimulation in patients with refractory schizophrenia: a pilot double-blind sham-controlled trial

Danilo R. de Jesus*, Alexei Gil*, Leonardo Barbosa*, Maria Inês Lobato*, Pedro V.S. Magalhães*, Gabriela Favalli*,Marco Antonio Marcolin**, Zafiris J. Daskalakis***, Paulo Belmonte-de-Abreu*.

*Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul-RS, Brazil

**Institute of Psychiatry, University of Sao Paulo, Faculty of Medicine, Sao Paulo-SP, Brazil

***Schizophrenia Program, Centre for Addiction and Mental Health, Ontario, Canada

Corresponding author: Danilo R. de Jesus. Postal address: 2120 Anita Garibaldi Street, ap.614 B, Mont Serrat, Porto Alegre-RS- Brazil. Zip code: 90480-200. Phone number: +55 51 30628027/ +55 51 91074922. Email: danilorocha@hotmail.com

Abstract

Background: Schizophrenia is a complex and heterogeneous psychiatric disorder. Auditory verbal hallucinations occur in 50% to 70% of patients with schizophrenia, and are associated to significant distress, decreased quality of life and social functioning. Data from previous studies have shown that 1-hertz left temporo-parietal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) appears to be able to modulate the severity of auditory hallucinations in patients with schizophrenia. This study aimed to investigate the effects of 1 Hz rTMS of the left temporo-parietal cortex on general psychopathology, severity of auditory hallucinations, quality of life and functionality, compared to sham stimulation.

Methods: Seventeen patients experiencing auditory verbal hallucinations at least 5 times per day were randomly allocated to receive either rTMS or sham stimulation. A total of 384 minutes of rTMS was administered over 20 days at 90% motor threshold using a double-masked, sham-controlled, parallel design.

Results: There was a positive effect on BPRS scores on the active group compared to sham group. There was no significant difference between groups at the end of the treatment on QLS, AHRS, CGI and FAST scores.

Conclusions: Compared to sham stimulation, rTMS of the left temporo-parietal cortex showed a positive effect on general psychopathology. Further studies with larger sample sizes are needed to investigate effects on quality of life and functionality, since the power of the study was lower than 50%. Also, its effect on refractory auditory hallucinations is not clear, since global and individual scores of auditory hallucinations were not different.

Key words: Auditory hallucinations; Transcranial magnetic stimulation; Schizophrenia; Quality of life; General psychopathology.

1. Introduction

Auditory hallucinations (AHs) of spoken speech occur in 60–80% of persons with schizophrenia and often produce high levels of distress and functional disability. It is known that up to 25% of the patients suffer from refractory AHs (Shergill et al 1998).

Neuroimaging studies suggest that activation of brain regions underlying speech perception play a role in producing AHs (Dierks et al 1999; Shergill et al 2000; Suzuki et al 1993; Silbersweig et al 1995; Lennox et al 2000; Woodruff et al 1994, 1997). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (1Hz rTMS) applied to the left temporoparietal cortex (LTPC) reduces the excitability of this brain region. This area is critical to speech perception (Fiez et al 1996) and has been implicated in the genesis of AHs (Silbersweig et al 1995; Lennox et al 2000). In animal studies, 1Hz rTMS can produce similar effects to long-term depression, and they can last many weeks (Post et al 1999; for review see Hoffman and Cavus 2002). Previous studies have shown that 1Hz rTMS applied to the LTPC can reduce the severity of the AHs (Hoffman et al 2000, 2005; Rosa et al 2007; Poulet et al 2005; Fitzgerald et al 2005). A recent review conducted by Daskalakis et al (2008) found that rTMS may be able to substantially reduce the experience of auditory hallucinations in patients for whom symptoms persist despite optimal medication treatment. In Brazil, Marcolin et al (2007) conducted a double-masked, sham-controlled, parallel design study comparing 1 Hz rTMS applied to the LTPC to sham stimulation. Eleven patients were enrolled. They concluded that active rTMS in association with clozapine can be administered safely to treat auditory hallucinations, although its clinical utility is still questionable. No significant clinical effects were observed in the sample studied, possibly because it was too small and/or due to its high refractoriness.

To our knowledge, this is the first study to address whether the reduction of the severity of AHs has an impact over the quality of life and functionality of these patients. This could happen due to decreased distress secondary to this effect or to an action in other brain areas via propagated trans-synaptic effects (Boroojerdi et al 2000; Chen et al 1997).

2. Materials and methods

2.1. Subjects

Patients met diagnostic criteria for schizophrenia (using OPCRIT 4.0) and considered medication-resistant, with daily AHs occurring despite treatment with a stable dose of at least 400mg/day of clozapine for a period longer than 4 months and at least two adequate trials of antipsychotic medications in the past including at least one atypical antipsychotic drug. Men and women from 18 to 65 years old, with a BPRS score of at least 27. Women in fertile age must have been using an appropriate contraceptive method. Exclusion criteria included suicide risk, pregnancy, prior history of seizures, neurosurgery or head trauma, use of pace maker or intracranial metallic clip, neurological disease, significant unstable medical condition, estimated IQ ≤ 80, current alcohol or drug abuse, or inability to provide informed consent. A total of 17 patients were enrolled. All patients were naïve to rTMS treatments. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A signed, informed consent was obtained from every patient. At baseline, the two groups were similar in terms of age, gender, income, number of psychiatric hospitalizations, age of onset of auditory hallucinations, BPRS, FAST, QLS, AHRS and CGI scores.

2.2. TMS protocol

Patients were randomly allocated to rTMS and sham groups. Randomization was made by Sequentially-Numbered, Opaque, Sealed Envelopes (SNOSE). The two groups were similar in terms of age, gender and BPRS scores. The study used a doubled-masked, parallel design. Study participants, clinical raters, and all personnel responsible for the clinical care of the patient remained masked to allocated condition and allocation parameters. A Neurosoft Neuro-MS (Neurosoft Ltd, Russia) and figure-8 coil were utilized in the rTMS sessions. Stimulation was administered at 90%

motor threshold, which was ascertained prior to the first session of each week. Motor threshold (MT) was based on visualization of trace motor movements in 5/10 tries when stimulating primary motor cortex. This method has been reported to be as sensitive as EMG-based methods of detecting MT (Pridmore et al 1998). Active stimulation was administered to the LTPC, exactly halfway between the left temporal (T3) and left parietal (P3) sites according to the International 10–20 EEG electrode position system. Stimulation frequency was 1-Hz while subjects were laid down on a bed. There was no break in the stimulation trains. Sham stimulation was administered using the same coil, applied 5 cm lateral to F3, perpendicular to the parasagittal plane, above the left temporal muscle; in this position the coil–cortex distance is essentially larger (more than 3 cm v. 1–1.5 cm) than at F3, and the electromagnetic field reaching the cortex was therefore substantially weaker. To further reduce the possible effectiveness of the sham stimulation the coil was angled at 45°, touching the skull not with the centre but with the rim opposite the handle, and the stimulation intensity was reduced to 80% of MT (Herwig et al 2007). This form of sham stimulation had the effect of inducing local sensations above the temporal muscle similar to the disturbances caused by the real stimulation (Praeg et al 2005). Medication therapy was continued during the trial. Patients received 8 minutes of active/sham stimulation on Day I, 16 minutes on day II and 20 minutes for the next eighteen days, making a total of 20 sessions, 5 sessions/week (Monday through Friday)for 4 weeks. After the completion of the study, patients randomized to the sham condition were offered active rTMS utilizing the same parameters as the masked phase of the trial.

2.3. Clinical Measures

The 18-item Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) was used as the primary outcome variable and to assess positive and negative symptoms, as well as conceptual disorganization and general psychopathology. It is a psychopathological assessment scale composed of 18 items which have been extensively used in the assessment of patients with schizophrenia. It has also been used in the assessment of the therapeutic response to antipsychotics by Kane et al and in the development of criteria for refractory schizophrenia (Elkis et al 2005). Using the 18-item BPRS factor analysis proposed by Elkis et al (2005) for patients with refractory schizophrenia, we analyzed scores of the

two groups on each of the 4 factors, namely: Negative/Disorganization, composed by emotional withdrawal, disorientation, blunted affect, mannerisms/posturing and conceptual disorganization; Excitement, composed of excitement, hostility, tension, grandiosity, and uncooperativeness, grouped variables that evoke brain excitement or a manic-like syndrome; Positive, composed of unusual thought content, suspiciousness, and hallucinatory behavior; and Depressive, composed of depressive mood, guilt feelings, and motor retardation, clearly related to depressive syndrome. AHs are known to have a negative impact on the quality of life of the patients with schizophrenia (Van de Willige G et al 2005). To measure the effect of the change on the AHs scores on the quality of life, the Quality of Life Scale (QLS, Heinrichs 1984) was used. The tool is a 21 item scale completed by clinically trained staff after a semi-structured interview and chart review that assesses quality of life. Items are scored on a 7-point scale with higher ratings representing higher levels of satisfaction. The Clinical Global Impressions (CGI) scale was used to assess overall clinical improvement. A 7-item Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS) was used to assess hallucination frequency, number of distinct speaking voices, perceived loudness, vividness, attentional salience, length of hallucinations (single words, phrases, sentences, or extended discourse), and degree of distress. The FAST scale was used to assess functionality. It consists of 24 items, grouped in six specific areas of functionality: autonomy, work, cognitive functioning, finances, interpersonal relationships and leisure. The higher the score, the worse is the patient´s functionality. All scales were ascertained at baseline, day 7, day 14, day 21, day 28 and day 60. The later assessment happened 30 days after the last active/placebo rTMS session, 60 days from baseline.

2.4. Statistical analysis

Scores from rating scales were analyzed from week 0 to 8 as continuous data. When testing for group differences in change scores from baseline to endpoint, we used Mann-Whitney's U. To evaluate within-group change, we used Wilcoxon's signed-rank test. We also used a multivariate repeated-measures ANOVA to test group differences in change trajectory. This approach is useful in that it is not constrained by sphericity as the traditional repeated measures ANOVA. All tests are two-tailed.

3. Results

Demographic data and BPRS, QLS, FAST, AHRS and CGI scores ate baseline are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of 17 patients sample

	Active group (n=8)	Sham group (n=9)
Age [a]	46 ± 9.84	36.5 ± 6.36
Gender (F/M)	3/5	2/7
Years of education (as grades completed) [a]	11.25±2.1	10.44±2.8
Monthly income [a] γ	893.3±602	973±541
Marital status (Single/Married)	8/0	9/0
No. of psychiatric hospitalizations b	3.5 (12)	4 (4)
Age of onset of Auditory Hallucinations [a]	21±3.1	20.5±3
Months since last remission of Auditory Hallucinations lasting at least one month [a]	0	0
BPRS [a]	36.25±8.27	33.11±7.55
AHRS [a]	31±3.62	26.78±7.15
FAST [a]	49±10.32	49.44±13.15
QLS [a]	51.38±20	44.56±20.23
CGI [a]	5.5±1.19	5.11±1

[a] mean ± standard deviation

b median and interquartile range

γ USD

BPRS scores for active and sham groups over the end of the trial are illustrated in Figure 1. Change in BPRS scores from baseline to endpoint were significantly greater in the active group (Z=3.04, p=0.002). In the repeated measures ANOVA, total BPRS scores was significantly lower in the active compared to the sham group (Figure 1). The most significant difference between groups was seen in the Excitation factor (p=0.003). No significant difference was seen in the scores of the other three factors of the BPRS.

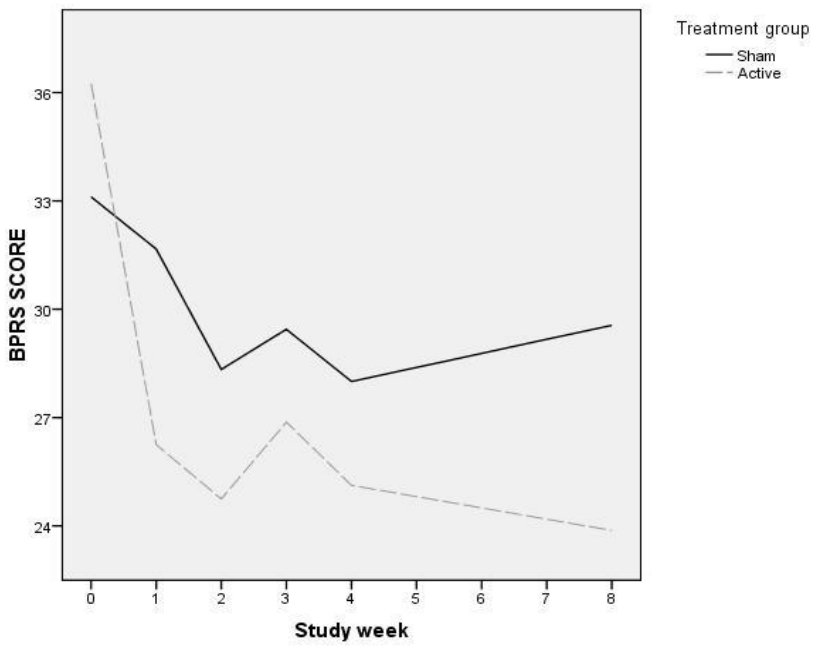


Figure 1.BPRS scores for active versus sham stimulation

Analyzing within-group changes in the BPRS scores, every patient in the active group had a reduction in BPRS scores from the first week of the treatment (Z=2.52, p=0.012); this effect was not seen in the sham group (Z=0.42, p=0.67). The active group also showed a sustained improvement from weeks 4 to 8 (Z=0.41, p=0.68), while the sham group displayed a significant worsening (Z=2.03, p-=0.042) (Figure 2).

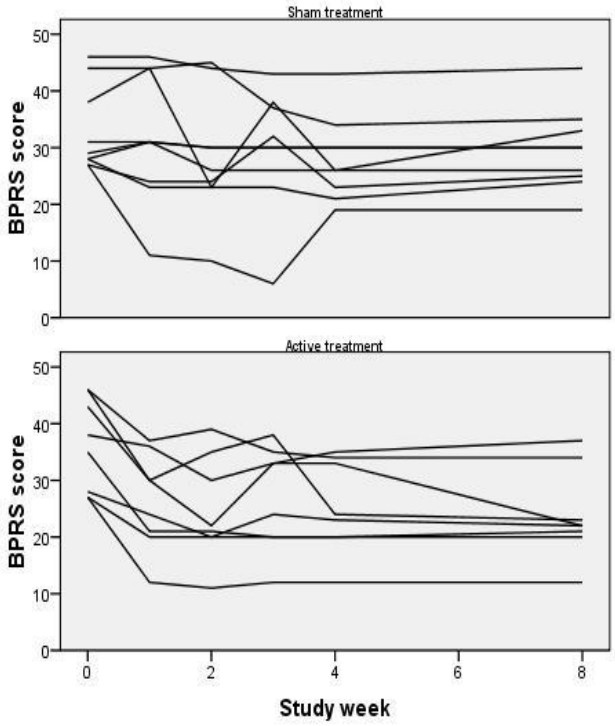


Figure 2.BPRS scores from each patient of the sham and active groups

There were no significant differences between active and sham groups in terms of QLS, AHRS, CGI and FAST scores (p>0.05).

3.1. Safety/Tolerability

The procedure was well tolerated. Only two patients of the active treatment group (11,7 %) referred light headache after the first three sessions that was transient and responsive to acetaminophen. No seizures occurred.

4. Discussion

The results of this study support the therapeutic effect of subthreshold low-frequency rTMS in the treatment of patients with refractory schizophrenia and experiencing AHs unresponsive to clozapine. rTMS was well tolerated and safe. The results show that rTMS can lead to an improvement of the general psychopathology as reflected by BPRS scores. Active rTMS was associated with significant improvement of BPRS scores compared to sham stimulation, mainly in the Excitation factor (items tension, grandiosity, hostility, uncooperativeness and excitement), that is related to a state of over-excitability of the brain. A possible explanation for this could be an improvement on the cortical inhibition (CI) on the active group. CI refers to the mechanisms through which cortical output is regulated by inhibitory γ-aminobutyric acid (GABA) interneurons. CI deficits assessed by TMS paradigms, such as short-interval cortical inhibition (SICI), and cortical silent period (CSP) have been demonstrated in patients with schizophrenia (Daskalakis et al 2009). CI is regulated by $GABA_A$ and $GABA_B$ neurotransmission. Treatment with clozapine as well as rTMS is associated to potentiation of $GABA_B$ neurotransmission, what can lead to a tendency of normalization of the CI, and, therefore, symptomatic improvement.

The treatment parameters were similar to those used in previous studies, except for the number and duration of rTMS sessions. In this study, 20 sessions with duration of 20 minutes each (except for the first two sessions) and without breaks in the stimulation trains were performed, whereas in the vast majority of previous studies, the number of sessions varied from 6 to 15, with mean duration of 16 minutes and with breaks in the stimulations trains. It is known that, similarly to pharmacological treatment, there is a clear trend for therapeutic efficacy to relate to the ‘‘dose’’ of treatment, in terms of the intensity of stimulation, the number of pulses provided per day and the number of days of treatment (Fitzgerald et al, 2005).

This study has several limitations. The most important are probably the small sample size and power, what could explain the lack of effect on the severity of AHs. We did not replicate the results of Hoffman et al. The clinical population we studied is very restricted and, due to the severity of their symptoms, some patients and their families found difficult to attend to daily rTMS sessions, five days per week, for four weeks.

The lack of effect on quality of life and functionality could also be explained by the small power and sample size, but, also, because changes in life aspects such as work, leisure, interpersonal relationships and social network may need more time to be observed and depend on psychosocial and individual factors. The high refractoriness of the patients enrolled in this study is associated with low levels of quality of life and functionality, and probably determine decreased response to the treatments available.

Author Disclosure

Conflicts of Interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Role of the funding source

Funding for this study was provided by Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) from Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS (Project No. 06382). FIPE had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

Authors de Jesus, Belmonte de Abreu, Marcolin and Favalli designed the study and wrote the protocol. Author de Jesus and Daskalakis managed the literature searches and analyses. Author Magalhães undertook the statistical analysis, authors Gil and Barbosa did clinical examinations. Authors de Jesus and Lobato did rTMS treatments. All authors participated on the preparation of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Acknowledgements

This work was supported by the Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Project No. 06382). The Neuro-MS magnetic stimulator was kindly donated by Gerdau S.A.

References

Alves TM, Pereira JC, Elkis H (2005): The psychopathological factors of refractory schizophrenia. Rev. Bras. Psiquiatr. 27(2):108-12.

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M (1997): Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. Neurology 48:1398 –1403.

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2002): Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. Arch Gen Psychiatry 59:347–354.

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Moller B, Fountain SI, Chen R (2008): Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. J Psychopharmacol 22:203–209.

Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W (1999): Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22:615– 621.

Fiez JA, Raichle ME, Balota DA, Tallal P, Petersen SE (1996): PET activation of posterior temporal regions during auditory word presentation and verb generation. *Cereb Cortex* 6:1–10.

Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. Acta Psychiatr Scand. 2002;105(5):324 –340

Fitzgerald PB, Daskalakis JZ (2008): A Review of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Use in the Treatment of Schizophrenia. The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 53, No 9.

Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, Brown TL, Marston NA, de Castella A, Kulkarni J (2005):

A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. J Clin Psychopharmacology 25(4):358-62.

Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT Jr (1984): The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. Schizophr Bull.10(3):388-98.

Herwig U, Fallgatter AJ, Höppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, Padberg F, Naderi-Heiden A, Abler B, Eichhammer P, Grossheinrich N, Hay B, Kammer T, Langguth B, Laske C, Plewnia C, Richter MM, Schulz M, Unterecker S, Zinke A, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. (2007): Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. Br J Psychiatry.191:441-8.

Hoffman RE (1986): Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia. Behav Brain Sci 9:503–517.

Hoffman RE, Boutros NN, Berman R, Krystal J, Charney D (1999): Repetitive one hertz transcranial magnetic stimulation to left temporoparietal cortex in patients reporting hallucinated “voices. ” Biol Psychiatry 46:130–132.

Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS (2000): Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. Lancet 355: 1073–1075.

Hoffman RE, Cavus I (2002): Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. Am J Psychiatry 159: 1093–1102.

Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH (2003): Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. Arch Gen Psychiatry 60:49 –56.

Hoffman RE, Mathalon DH, Ford JM, Krystal JH (in press): Cortico - (thalamo) - cortical interactions, gamma resonance and auditory hallucinations in schizophrenia (commentary). Behavioral Brain Sci.

Lennox BR, Park SBG, Medley I, Morris PG, Jones PB (2000): The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res: Neuroimaging Section* 100:13–20

.

Lisanby SH, Gutman D, Schroeder C, Sackeim HA (2001): Sham TMS: Intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. Biol Psychiatry 49:460–463

Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sata S, et al (1993): Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. Eelctroenceph Clin Neurophysiol 89:120 –130.

Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Runn RT, Osuch EA, Speer AM, Weiss SR (1999): Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. J ECT 15:39 –56.

Post, R.M., Kimbrell, T.A., Frye, M., 1997. Implications of kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. CNS Spectr. 2, 54–60.

Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, et al (2005): Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. Biol Psychiatry 57:188 –191.

Praeg, E., Herwig, U., Lutz, K., et al (2005) The role of the right dorsal premotor cortex in visuomotor learning: a transcranial magnetic stimulation study. Neuroreport, 16, 1715–1718.

Pridmore S, Fernandes Filho JA, Nahas Z, Liberatos C, George MS (1998): Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. *J ECT* 14:25–27.

Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA, Rumi DO, Tavares H, Myczkowski M, Sartorelli MC, Rigonatti SP, Elkis H, Cabral SB, Teixeira MJ, Marcolin MA (2007): Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Auditory Hallucinations Refractory to Clozapine. J. Clin. Psychiatry 68(10):1528-32.

Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK (2000): Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. Arch Gen Psychiatry 57:1033–1038.

Shergill SS, Murray RM, McGuire PK (1998): Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. Schizophr Res 32:137–150.

Shi-Kai Liu, Paul B. Fitzgerald, Melissa Daigle, Robert Chen, and Zafiris J. Daskalakis (2009): The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. Biol. Psychiatry 15;65(6):503-9.

Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoonk S, et al (1995): A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378:176 –179.

Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kuracki M (1993): Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucinations: A longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242:257–261.

van de Willige G, Wiersma D, Nienhuis FJ, Jenner JA (2005): Changes in quality of life in chronic psychiatric patients: a comparison between EuroQol (EQ-5D) and WHOQoL. Qual Life Res.14(2):441-51. Velligan D, Prihoda T, Dennehy E, Biggs M, Shores-Wilson K, Crismon ML, Rush AJ, Miller A, Suppes T, Trivedi M,

Kashner TM, Witte B, Toprac M, Carmody T, Chiles J, Shon S. (2005): Brief Psychiatric Rating Scale Expanded Version: How do new items affect factor structure? Psychiatry Res. 135(3):217-28.

Woodruff PWR, Brammer M, Mellers J, Wright EB, Williams S (1994): Auditory hallucinations and perception of external speech. *Lancet* 346:1035.

Woodruff PWR, Wright IC, Bullimore ET, Brammer M, Howard RJ, Williams S, et al (1997): Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 154:1676 –1682.

6 METODOLOGIA

6.1 Delineamento do estudo

Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado com placebo, comparando a ETMr de baixa freqüência ao *sham* de baixa freqüência, aplicados na região temporoparietal esquerda de pacientes esquizofrênicos que apresentam alucinações auditivas resistentes ao tratamento com clozapina.

6.2 Definição da população-alvo

A população-alvo foi composta por pacientes ambulatoriais atendidos no Programa de Esquizofrenia (Prodesq) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos possuem diagnóstico de Esquizofrenia pelo OPCRIT 4.0 (DSM-IV-TR + CID-10) e apresentavam alucinações auditivas resistentes ao tratamento com o antipsicótico clozapina em dose maior ou igual a 400 mg/dia.

Homens e mulheres com idades entre 18 e 65 anos. As mulheres com potencial para engravidar deveriam estar usando método contraceptivo adequado durante o estudo e apresentar um teste urinário negativo para gravidez antes do início do tratamento. Os escores na BPRS deveriam ser de pelo menos 27 no início do estudo. Os critérios de exclusão dos pacientes foram: risco de suicídio clinicamente relevante, história de epilepsia, neurocirurgia, trauma craniano, uso de marca-passo, uso de clipe metálico intra-craniano, diagnóstico de abuso ou dependência de substâncias psicoativas, diagnóstico de doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias, patologias digestivas, diabetes mellitus tipo I ou tipo II. Além dos citados, qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão

do paciente em um ensaio com dessa natureza, assim como pacientes que não aderem ou não cooperam.

6.3 Protocolo de EMTr

6.3.1 Para pacientes do grupo da estimulação ativa

Será utilizado um estimulador magnético da marca Neurosoft Neuro-MS com uma bobina em forma de oito. Na primeira sessão de cada semana será determinado o limiar motor de cada paciente através da contração do músculo abdutor curto do polegar segundo o método descrito por Gates (1992) e Pascual-Leone (1993). A seguir, será realizada uma estimulação, com 90% (Hoffman, 2003) do limiar motor, na região do córtex têmporo-parietal esquerdo. A freqüência será de 1 Hz (1 pulso por segundo) em cada série. Os pacientes serão submetidos a EMTr durante 8 minutos no primeiro dia, 16 minutos no segundo dia e ,após, 20 minutos por dia (Hoffman, 2003). Os parâmetros são sumarizados a seguir:

Intensidade: 90% LM

Freqüência: 1 Hz

Duração da série: 20 minutos

Número de séries por sessão (*trains*): 1

Total de estímulos/sessão: 1200 estímulos

Número de sessões: 20

Local de aplicação: córtex têmporo-parietal esquerdo.

6.3.2 Para pacientes do grupo sham

Será utilizado o mesmo procedimento para determinar o limiar motor do paciente na primeira sessão de cada semana. A seguir, com o mesmo estimulador magnético com a mesma bobina, porém, 5 cm lateral ao ponto F3 do sistema internacional 10-20 para eletroencefalografia, perpendicular ao plano parassagital, acima do músculo temporal esquerdo. Nesta posição a distância bobina-córtex é maior (mais de 3 cm versus 1 a 1,5 cm) do que em F3, e o campo eletromagnético que atinge o córtex é substancialmente mais fraco. Para reduzir ainda mais a possível eficácia do estímulo placebo a bobina foi angulada a 45°, tocando o crânio não no centro, mas com a porção oposta a da empunhadura, e a intensidade de estímulo foram reduzidas a 80% do limiar motor.

Ao final do estudo, caso o procedimento mostre-se eficaz para os objetivos propostos, os pacientes que receberam placebo (sham) terão a oportunidade de receber o tratamento ativo.

6.4 Estimativa de tamanho de amostra

O tamanho da amostra foi calculado com base no estudo de Wiersna e cols. (2004) sobre intervenção psicossocial para alucinação auditiva e melhora na qualidade de vida na esquizofrenia. No estudo foi utilizada uma amostra de 63 pacientes (31 para grupo ativo e 32 para grupo controle) e encontraram um aumento de 9,29% nos escores da escala de qualidade de vida (WHOqoL) dos pacientes do grupo ativo contra uma piora de 0,7% deste escore nos pacientes do grupo controle. A escolha deste estudo se baseou no fato de não haver estudos com outros tipos de intervenção (seja medicamentoso, ECT, rTMS, ou outro tipo de psicoterapia) na redução de sintoma de alucinação auditiva e melhora da qualidade de vida no PubMED.

Alfa=0,05

Beta=0,20 (poder de 80%) para testar proporções de melhora de 10% vs 2%.

Diferença em casos= 9,29%

Diferença em controles= -0,7%

Diferença casos-controles= 10%

Proporção casos-controles= 1/1

Tamanho de amostra= 20 pacientes por grupo, 40 no total.

6.5 Plano de coleta de dados

Os pacientes selecionados e que preencheram os critérios de inclusão assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) e foram alocados andomicamente para receber EMTr ativa ou EMTr inativa (sham) por um período de 20 sessões (5 vezes por semana por 4 semanas). A randomização foi feita através de uma tabela de números aleatórios. Após a seleção, um avaliador cego para a randomização aplicou as escalas de avaliação antes de iniciar as sessões de EMT (T0), após 7 dias (T7), após 14 dias (T14), após 21 dias (T21), após 28 dias (T28) e após 60 dias (T60). Além disso, antes da primeira sessão de EMTr e após a última sessão, foram coletadas amostras de sangue (10ml) através de punção venosa, para possível análise dos níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF).

6.6 Instrumentos de coleta de dados (em anexo, validados para o português)

Foram realizadas seis avaliações nos pacientes dos grupos de estimulação ativa e sham.

Em cada uma destas avaliações se procedeu:

a) a aplicação da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) por psiquiatra com treinamento prévio, visando avaliar a psicopatologia geral. (Anexo C);

b) a aplicação das escalas QLS, FAST, CGI e AHRS por psiquiatra com treinamento prévio (Anexos D, E e F), para avaliar os níveis de qualidade de vida, funcionalidade, impressão clínica global e severidade das alucinações auditivas.

6.6.1 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica: BPRS

Esta escala é conhecida pelo seu formato de 18 itens ou sintomas, cada item possuindo 7 níveis de gravidade (não relatado, muito leve, leve, moderado, moderadamente grave, grave, muito grave), geralmente correspondendo aos valores de 0 a 6. Na BPRS-A (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica-Ancorada) (Anexo C), existe uma distinção entre sintomas objetivos e subjetivos. Os objetivos são derivados da observação do comportamento do paciente e os subjetivos são avaliados a partir do relato verbal. Um alto escore nesta escala indica uma maior severidade da psicopatologia.

6.6.1.1 Administração da BPRS

Todos os pacientes foram submetidos à entrevista clínica estruturada da BPRS por psiquiatra experiente, com treinamento prévio.

6.6.2 Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS)

Trata-se de uma escala de sete itens que avaliam a frequência das alucinações auditivas, número de vozes distintas percebidas, extensão (palavras únicas, frases, sentenças), altura e vividez das mesmas, saliência da atenção e o nível de sofrimento acarretado. Quanto maior o escore, maior a severidade das alucinações. (Anexo D).

6.6.3 Impressão Clínica Global (Clinical Global Impression – CGI)

Escala que avalia o estado cínico geral do paciente. Os escores variam de 1 (Não está doente) a 7 (Extremamente grave). (Anexo B).

6.6.4 Escala de avaliação da Qualidade de Vida (Quality of Life Scale – QLS)

Trata-se de escala composta de 21 itens e é aplicada por clinico treinado através de entrevista semi- estruturada. Cada item da escala QLS inclui três partes. Primeiro há uma breve exposição sobre o item, para ajudar o entrevistador a compreender o parâmetro a ser avaliado. Em seguida, algumas perguntas são fornecidas, para que o entrevistador as utilize na entrevista, buscando avaliar o item. Por último, há uma grade de cotação com 7 pontos, que o entrevistador deve utilizar para fazer o seu julgamento sobre o item avaliado. Alguns destes pontos contém descrições, outros não. O entrevistador deve assinalar o número escolhido nesta grade de 7 pontos, para cada um dos 21 itens da escala. Quanto maior o escore, maior o grau de qualidade de vida. (Anexo E).

6.6.5 Escala Breve de Funcionamento (FAST)

Esta escala é formada por 24 ítens, agrupados em seis áreas específicas de funcionalidade: autonomia, trabalho, cognição, finanças, relações interpessoais e lazer. Quanto maior o escore neste caso, pior é a funcionalidade do paciente. Esta

escala foi inicialmente concebida para uso em pacientes com Transtorno de Humor Bipolar e está em processo de validação para pacientes com esquizofrenia. (Anexo F).

6.7 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão para as variáveis com distribuição simétrica ou mediana, e percentis 25-75 para aquelas com distribuição assimétrica. Para comparar os grupos em relação às características sócio-demográficas, foi utilizado o teste t-Student para amostras independentes para as variáveis de distribuição normal. O teste Exato de Fisher para variáveis categóricas. Os escores das escalas de avaliação foram analisados como dados contínuos da semana 0 a 8 (T0 a T60). Para verificar diferenças nos escores entre os grupos usou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para avaliar as mudanças entre indivíduos do mesmo grupo usou-se o teste de postos com sinais de Wilcoxon (Wilcoxon's signed-rank test). Além disso, foi feita uma ANOVA multivariada de medidas repetidas para avaliar diferenças na trajetória de mudanças entre os grupos. Esta abordagem é útil por não ser restrita por esfericidade como acontece com a ANOVA de medidas repetidas tradicional. Todos os testes são bicaudais. O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 13.0.

7 RESULTADOS

A amostra foi composta por 17 indivíduos. Todos preencheram os critérios diagnósticos da DSM-IV para esquizofrenia. O grupo da estimulação ativa foi formado por 8 pacientes (média de idade 46 anos, e DP=9,84) e o grupo sham, por 9 pacientes (média de idade 36,5 anos, DP=6,36). Não houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos quanto ao sexo, grau de

escolaridade, renda familiar, número de internações psiquiátricas, idade de início das alucinações auditivas, estado civil e tempo em meses desde a última remissão das alucinações auditivas com duração mínima de 1 mês (p >0,050). (Tabela 1).

Tabela 1. Características da amostra de 17 pacientes

	Grupo estimulação ativa (n=8)	Grupo sham (n=9)
Idade [a]	46 ± 9.84	36.5 ± 6.36
Gênero (F/M)	3/5	2/7
Nível de escolaridade (anos completados) [a]	11.25±2.1	10.44±2.8
Renda mensal familiar [a] γ	893.3±602	973±541
Estado civil (Solteiro/casado)	8/0	9/0
No. de internações psiquiátricas b	3.5 (12)	4 (4)
Idade de início das alucinações auditivas [a]	21±3.1	20.5±3
Meses desde a última remissão das alucinações auditivas com duração mínima de 1 mês [a]	0	0
BPRS [a]	36.25±8.27	33.11±7.55
AHRS [a]	31±3.62	26.78±7.15
FAST [a]	49±10.32	49.44±13.15
QLS [a]	51.38±20	44.56±20.23
CGI [a]	5.5±1.19	5.11±1

[a] média ± desvio padrão
b mediana and intervalo interquartis
γ U$D

7.1 Comparação entre os grupos em relação à psicopatologia geral

O grupo da estimulação ativa apresentou uma mudança nos escores da BPRS ao final do tratamento significativamente maior do que o grupo sham (Z=3.04, p=0.002). Na ANOVA de medidas repetidas, os escores totais da BPRS foram

significativamente menores no grupo de estimulação ativa comparado ao grupo sham, o que reflete um efeito positivo na psicopatologia geral destes pacientes (Figura 1).

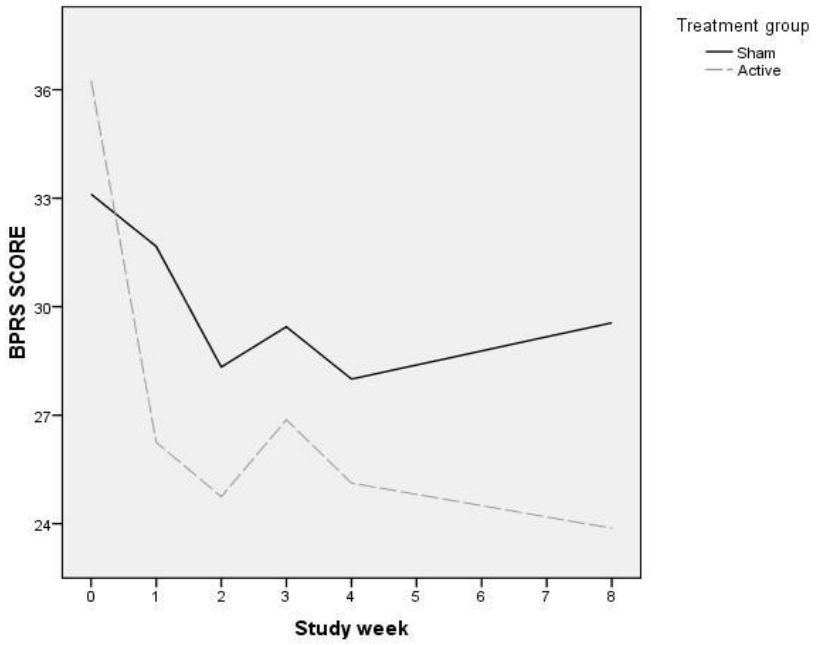


Figura 1. Escores na BPRS do grupo de estimulação ativa vesus sham

Foi feita uma análise dos escores nos diferentes fatores da BPRS. Utilizou-se a análise fatorial proposta por Elkis et al (2005) para pacientes com esquizofrenia refratária, que determina 4 fatores: Negativo/Desorganização, composto por retraimento afetivo, desorientação, afeto embotado, maneirismo & postura e desorganização conceitual (itens 3,4,7,16,18); Excitação, formado por excitação, hostilidade, tensão, idéias de grandeza e falta de cooperação , variáveis que estão relacionadas a hiperexcitabilidade cerebral (itens 6, 8,10,14,17); Positivo, contendo os itens delírio, desconfiança e comportamento alucinatório (itens 11, 12 e 15); e Depressivo, que agrupa humor depressivo, sentimento de culpa e retardo motor (itens 5, 9 e 13). A diferença mais significativa entre os grupos foi detectada no fator Excitação (p=0.003) (Figura 3).

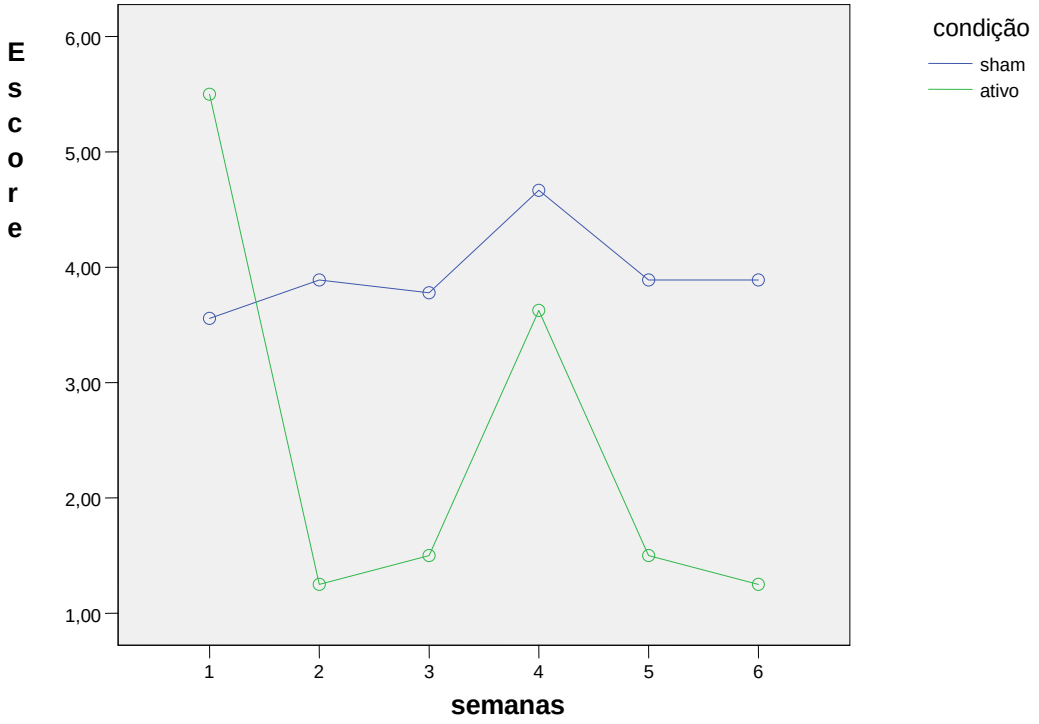


Figura 2. Escores dos grupos ativo versus sham no fator Excitação da BPRS

Não houve diferença significativa nos escores dos outros 3 fatores da BPRS. Analizando as mudanças de escores da BPRS entre os indivíduos do mesmo grupo, todos os pacientes no grupo da estimulação ativa apresentaram uma redução nestes escores a partir da primeira semana de tratamento (Z=2.52, p=0.012). Este efeito não foi visto no grupo sham (Z=0.42, p=0.67). Além disso, o grupo da estimulação ativa mostrou uma melhora sustentada da semana 4 a 8 (Z=0.41, p=0.68), enquanto que o grupo sham apresentou uma piora significativa na psicopatologia geral (Z=2.03, p=0.042) (Figura 3).

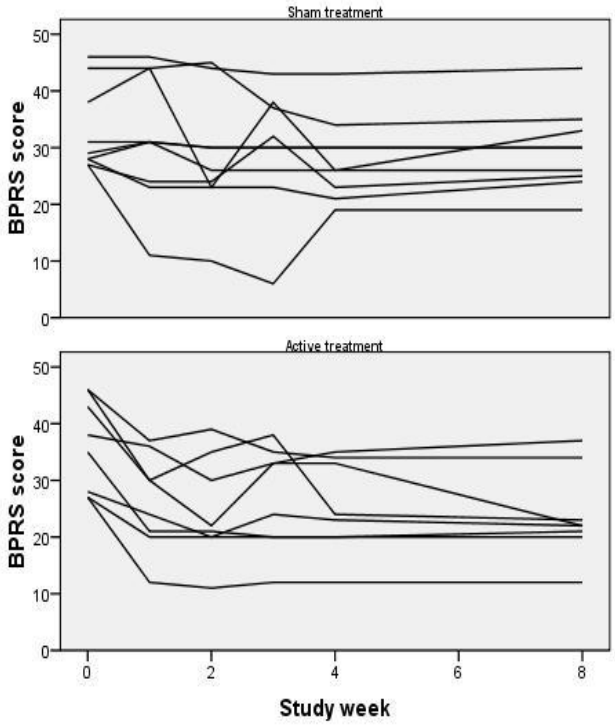


Figura 3. Escores na BPRS de cada paciente dos grupos de estimulação ativa e sham

Não houve diferenças significativas entre os grupos nos escores das escalas QLS, AHRS, CGI e FAST ($p>0.05$).

7.2 Segurança e tolerabilidade

O procedimento foi bem tolerado. Apenas dois pacientes do grupo da estimulação ativa (11,7%) referiram cefaléia leve após as primeiras três sessões. A cefaléia foi transitória, com duração média de 1 hora após a sessão, e responsiva ao paracetamol. Não ocorreram convulsões.

8 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo confirmam o efeito terapêutico da estimulação magnética transcraniana repetida de baixa frequência no tratamento de pacientes com esquizofrenia refratária e apresentando alucinações auditivas que não respondem ao tratamento com clozapina. Foi observada uma redução nos escores de psicopatologia geral, medidos através da escala BPRS, nos pacientes do grupo da estimulação ativa, o que não ocorreu no grupo sham. Este efeito ocorreu de maneira significativa nos escores do fator Excitação (itens tensão, grandiosidade, hostilidade, falta de cooperação e excitação), que corresponde ao fator 2 da análise fatorial de Elkis et al (2005). Estes mesmos autores relacionam altos escores neste fator a um estado de hiperexcitabilidade cerebral. Sabe-se que pacientes com esquizofrenia apresentam défcits de inibição cortical (IC), que se refere aos mecanismos pelos quais a atividade elétrica cortical é regulada por interneurônios inibitórios gabaérgicos. Estes défcits foram demonstrados em pacientes com esquizofrenia através de testes neurofisiológicos utilizando a EMT (Daskalakis et al 2009). São eles: short-interval cortical inhibition (SICI) e o cortical silent period (CSP). A IC é regulada pela neurotransmissão em receptores $GABA_A$ e $GABA_B$. O tratamento com clozapina foi associado a uma potencialização da neurotransmissão $GABA_B$, o que poderia explicar a superioridade deste antipsicótico em relação aos demais no tratamento da esquizofrenia (Daskalakis et al., 2009). Este mesmo autor, em 2007, através de estudo do efeito da EMTr no potencial evocado auditivo P50, mostrou que a EMTr também possui a capacidade de potencializar a IC através potencialização da neurotransmissão $GABA_B$.

Os parâmetros de EMTr utilizados neste estudo foram similares aos de estudos prévios, com exceção do número de sessões de EMTr e a duração de cada uma delas. Foram feitas 20 sessões com duração de 20 minutos cada (exceto as duas primeiras sessões) e sem intervalo entre os trains, enquanto que na grande maioria dos estudos prévios, o número de sessões variou de 6 a 15, duração média de 16 minutos por sessão, com intervalo entre os trains. Sabe-se que, similarmente ao tratamento farmacológico, há uma relação entre a ação terpêutica e a “dose” do

tratamento. No caso da EMTr, a dose refere-se a intensidade do estímulo, número de pulsos por dia e número de dias de tratamento (Fitzgerald et al, 2005).

A EMTr foi bem tolerada e considerada sugura. Os pacientes e seus familiares mostraram-se satisfeitos e agradecidos. Notei, como um dos aplicadores da EMTr, que os pacientes do grupo da estimulação ativa pareciam apresentar-se mais calmos, menos ansiosos e tensos, e referiam um aumento da sensação de bem-estar subjetiva. Um dos aplicadores de escalas, que eram cegos para a randomização, conseguiu inferir corretamente que alguns dos pacientes do grupo EMTr ativa pertenciam a este grupo, baseado na sua avaliação de que estes pacientes pareciam melhores clinicamente. Além disso, alguns familiares de pacientes de grupo ativo referiram que achavam que os referidos pareciam melhores, mais calmos, participando mais das rotinas da casa e da família, menos hostis e tensos. Isso não ocorreu em relação aos pacientes do grupo sham.

Este estudo possui várias limitações. A mais importante é o pequeno tamanho de amostra, o que pode explicar a falta de efeito na severidade das alucinações auditivas. Os resultados obtidos por Hoffman et al. (2005) de redução na frequência das alucinações auditivas e na CGI no grupo de estimulação ativa comparado ao grupo sham não foram replicados neste estudo. A população clínica estudada é bastante restrita. Pela gravidade dos sintomas que apresentam, alguns pacientes, além de suas famílias, não conseguiram comparecer a sessões diárias de EMTr ativa ou sham, cinco dias por semana, por 4 semanas. A ausência de efeito na qualidade de vida e funcionalidade também pode ser devida ao pequeno tamanha de amostra e poder do estudo, mas, também, porque mudanças em aspectos como trabalho, lazer, relações interpessoais e rede social provavelmente levam mais tempo para ser observadas, e dependem muito de fatores psicossociais e individuais. Além disso, a alta refratariedade dos pacientes que participaram deste estudo está associada a baixos níveis de qualidade de vida e funcionalidade, e provavelmente determina uma pior resposta aos tratamentos empregados.

Com base nos resultados obtidos, sugere-se que sejam realizados mais estudos com desenhos semelhantes, mas com maiores tamanhos de amostra e de preferência multicêntricos, para definir melhor o papel da EMTr no tratamento de

pacientes com esquizofrenia e seu efeito na qualidade de vida e funcionalidade desta população. Além disso, a utilização de diferentes instrumentos de avaliação como escala para medir a sobrecarga familiar e efeitos colaterais extrapiramidais, podem ser úteis. Uma das principais implicações dos resultados destes estudos pode ser a criação de serviços assistenciais de EMTr para tratamento de pacientes com esquizofrenia, assim como já ocorre em diversos países em relação a depressão maior.

As origens deste estudo estão na colaboração científica entre o Prof. Dr. Marco Antônio Marcolin, da Universidade de São Paulo, e o Prof. Dr. Paulo Belmonte de Abreu, da UFRGS. Em 2005, o Prof. Dr. Paulo Belmonte de Abreu e sua equipe conduziram um ensaio aberto no qual uma paciente com diagnóstico de esquizofrenia refratária e AAs resistentes a tratamento foi submetida a 20 sessões de EMTr de baixa frequência, aplicada ao CTPE. A paciente apresentou diminuição significativa dos escores nas escalas que medem severidade das AAs e na BPRS.

À esta época, o HCPA possuía um estimulador magnético no setor da Neurologia, que possuía apenas bobinas circulares, o que limitaria bastante a execução do presente estudo. Em 2008, após contatos do Prof. Paulo Abreu com a Fundação Gerdau, esta doou ao HCPA um estimulador magnético Neuro-MS (Neurosoft), com bobinas em forma de oito, para ser utilizado em pesquisa e para pcientes do SUS. Isto contribuiu muito para a viabilidade deste estudo.

9 REFERÊNCIAS

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

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

3. ALVES TM, PEREIRA JC, ELKIS H. The psychopathological factors of refractory schizophrenia. Rev. Bras. Psiquiatr. 27(2):108-12, 2005.

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

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

6. CHEN R et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. Neurology 48:1398 –1403, 1997.

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

8. DASKALAKIS ZJ et al. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. Arch Gen Psychiatry 59:347–354, 2002.

9. DASKALAKIS ZJ et al. Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. J Psychopharmacol 22:203–209, 2008.

10. DIERKS T et al. Activation of Heschl’s gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22:615– 621, 1999.

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

12. FIEZ JA et al. PET activation of posterior temporal regions during auditory word presentation and verb generation. *Cereb Cortex* 6:1–10, 1996.

13. FITZGERALD PB, BROWN TL, DASKALAKIS ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. Acta Psychiatr Scand. 2002;105(5):324 –340

14. FITZGERALD PB, DASKALAKIS ZJ. A Review of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Use in the Treatment of Schizophrenia. The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 53, No 9, 2008.

15. FITZGERALD PB et al. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. J Clin Psychopharmacology 25(4):358-62, 2005.

16. GAZZANIGA, M.S.; IVRY, R.B.; MANGUN, G.R. *Neurociência Cognitiva*: A biologia da Mente. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 517-554.

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

18. HEINRICHS DW, HANLON TE, CARPENTER WT Jr. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. Schizophr Bull.10(3):388-98, 1984.

19. HERWIG U et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. Br J Psychiatry.191:441-8, 2007.

20. HOFFMAN RE. Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia. Behav Brain Sci 9:503–517, 1986.

21. HOFFMAN RE et al. Repetitive one hertz transcranial magnetic stimulation to left temporoparietal cortex in patients reporting hallucinated “voices”. Biol Psychiatry 46:130–132, 1999.

22. HOFFMAN RE et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. Lancet 355: 1073–1075, 2000.

23. HOFFMAN RE, CAVUS I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. Am J Psychiatry 159: 1093–1102, 2002.

24. HOFFMAN RE et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. Arch Gen Psychiatry 60:49 –56, 2003.

25. HOFFMAN RE et al. (in press): Cortico - (thalamo) - cortical interactions, gamma resonance and auditory hallucinations in schizophrenia (commentary). Behavioral Brain Sci.

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

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

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

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

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

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

32. LENNOX BR et al. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res: Neuroimaging Section* 100:13–20, 2000.

33. LISANBY SH et al. Sham TMS: Intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. Biol Psychiatry 49:460–463, 2001.

34. MAJ, M.; SARTORIUS, N. *Esquizofrenia*. 2. ed. Porto Alegre: Artemed, 2005.

35. MESULAM M. "*Principles of behavioral and cognitive neurology*"**.** 2. ed. Oxford: Oxford University, 2000.

36. MUESER, K.T.; McGURK, S.R. Schizophrenia. *The Lancet*. n. 363, p. 2063-2072, 2004. 117 NAGAHAMA, Y. et al. The cerebral correlates of different types of perseveration in the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of eurology Neurosurgery and Psychiatry.* n. 76, p. 169-175, 2005.

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

38. PASCUAL-LEONE A et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. Electroenceph Clin Neurophysiol 89:120 – 130, 1993.

39. POST RM et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. J ECT 15:39 –56, 1999.

40. POST RM, KIMBRELL TA, FRYE, M. Implications of kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. CNS Spectr. 2, 54–60, 1997.

41. POULET E et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. Biol Psychiatry 57:188 –191, 2005.

42. PRAEG E et al. The role of the right dorsal premotor cortex in visuomotor learning: a transcranial magnetic stimulation study. Neuroreport, 16, 1715–1718, 2005.

43. PRIDMORE S et al. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. *J ECT* 14:25–27, 1998.

44. ROSA MO et al. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Auditory Hallucinations Refractory to Clozapine. J. Clin. Psychiatry 68(10):1528-32, 2007.

45. SHERGILL SS et al. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. Arch Gen Psychiatry 57:1033–1038, 2000.

46. SHERGILL SS, MURRAY RM, McGUIRE P. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. Schizophr Res 32:137–150, 1998.

47. SHI-KAI-LIU et al. The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. Biol. Psychiatry 15; 65(6):503-9, 2009.

48. SILBERSWEIG DA et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378:176 –179, 1995.

49. SUZUKI M et al. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucinations: A longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242:257–261, 1993.

50. TAMMINGA, C.; THAKER, G.; MEDOFF, D. ¨Aspectos Neuropsicológicos da Esquizofrenia In*:* YUDOFSKY, S.C; HALES, R.E. *Neuropsiquiatria e Neurociênciana Prática Clínica*. 4.ed. Porto Alegre: ARTMED, 2006.

51. VAN DE WILLIGE et al. Changes in quality of life in chronic psychiatric patients: a comparison between EuroQol (EQ-5D) and WHOQoL. Qual Life Res.14(2):441-51, 2005.

52. VARGAS, M.L. Posibilidades de rehabilitación neurocognitiva en la esquizofrenia. *Rev Neurol.* n. 38 (5), p. 473-482, 2004.

53. VELLIGAN D et al. Brief Psychiatric Rating Scale Expanded Version: How do new items affect factor structure? Psychiatry Res. 135(3):217-28, 2005.

54. WOODRUFF et al. Auditory hallucinations and perception of external speech. Lancet 346:1035, 1994.

55. WOODRUFF PWR et al. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 154:1676 –1682, 1997.

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

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

10 ANEXOS

ANEXO A – OPERATIONAL CHECKLIST FOR PSYCHOTIC ILNESS (OPCRIT)

OPCRIT 4.0

1. Fonte de Avaliação
1 = Registros clínicos hospitalares
2 = Entrevista estruturada efetuada com o indivíduo
3 = Sumário preparado
4 = Entrevista com o informante
5 = Combinação de fontes incluindo entrevista estruturada
6 = Combinação de fontes sem entrevista estruturada

2. Período de Tempo
1 = Tempo presente ou episódio mais recente
2 = Episódio mais grave que teve
3 = Ocorrência em toda vida de sintomas e sinais
4 = Outro episódio especificado ou período de tempo

3. Código do Sexo: 0 = Masculino; 1 = Feminino

4. Idade de Início: Define-se como a idade mais precoce com que procurou ajuda médica por razões psiquiátricas ou com que os sintomas começaram a causar tensão subjetiva ou prejuízo no funcionamento. (Registrar idade)

5. Modo de Início (em caso de dúvida cotar pontuação mais baixa)
1 = Início súbito, definido dentro de horas ou dias.
2 = Início agudo, definido dentro de uma semana.
3 = Início moderadamente agudo, definido dentro de 1 mês
4 = Início gradual, durante um período de até 6 meses
5 = Início insidioso, durante um período maior que 6 meses

6. Solteiro (o indivíduo nunca casou ou tampouco viveu como se estivesse casado)
0= Casado;1 = Solteiro

7. Desempregado: O indivíduo não estava empregado no início da doença (definido item 4). Mulheres que trabalham o dia todo em casa são cotadas como empregadas. Estudantes que freqüentam aulas em período integral são cotados como empregados.
0 = Empregado; 1 = Desempregado

8. Duração da doença em semanas (máximo 99) A duração total da doença inclui incapacidades prodrômicas e residuais assim como a fase ativa da doença. No distúrbio psicótico, sintomas da fase prodrômica e residual são cotados quando foi apresentado, antes ou depois do episódio ativo, dois dos seguintes sintomas: isolamento social; prejuízo social; comportamento marcadamente peculiar ou diferente; marcado prejuízo na higiene pessoal; afeto embotado, superficial ou inapropriado; discurso digressivo, vago ou hiper-elaborado; ideação estranha ou bizarra e vivências perceptivas fora do normal.

9. Mal ajustamento pré-mórbido ao trabalho: Refere-se à história de trabalho antes do início da doença. Deve ser cotado (como = 1) se o doente tiver sido incapaz de manter qualquer trabalho durante mais que 6 meses, tiver uma história de mudanças freqüentes de emprego ou tiver sido somente capaz de agüentar um trabalho bem abaixo do esperado pelo seu nível educacional na época do primeiro contato psiquiátrico. Também cotar positivamente um padrão de trabalho doméstico (donas de casa) persistentemente muito insatisfatório e insucesso em acompanhar os estudos.
0=bom ajustamento pré-mórbido; 1=mau ajust. pré-mórbido.

10. Mal ajustamento social pré-mórbido: O doente achava difícil iniciar ou manter relações normais, mostrava persistente isolamento social, ensimesmado ou mantinha interesses solitários antes dos sintomas psicóticos.
0 = bom ajustamento;
1 = mau ajustamento

11. Distúrbio de personalidade pré-mórbido: Evidência de distúrbio de personalidade inadequada/ esquizóide/ esquizotípica/ paranóide/ ciclotímica/ psicopática/ sociopática presente desde a adolescência e anterior ao início dos sintomas psicóticos.
0 = ausente;
1 = presente

12. Abuso de álcool/ drogas dentro de um ano do início de sintomas psicóticos: Abuso de álcool: quando a quantidade é excessiva (julgamento do avaliador), quando ocorrem complicações relacionadas com o álcool durante o ano anterior ao primeiro contato psiquiátrico (deve ser avaliado rigorosamente, pois é critério de exclusão para algumas definições de esquizofrenia).
Abuso de drogas: quando drogas não prescritas são repetidamente tomadas ou drogas prescritas são usadas em quantidades excessivas e sem supervisão médica no ano anterior ao primeiro contato psiquiátrico.
0 = ausente
1 = presente

13. História familiar da esquizofrenia: Clara história de esquizofrenia em parentes de primeiro ou segundo grau.
0 = não
1 = sim

14. História familiar de outra doença psiquiátrica: Parentes em primeiro ou segundo grau têm outra doença psiquiátrica suficientemente grave para justificar encaminhamento psiquiátrico. 0 = não; 1 = sim

15. Doença cerebral estrutural anterior ao início: Há evidência pelo exame físico e/ ou investigações especiais de doença física que pode explicar todos ou a maioria dos sintomas mentais. Isto pode incluir uma lesão cerebral clara (ou lesões), marcada perturbação metabólica, ou estado induzido por drogas que se sabe causar perturbação psicótica, confusão ou alteração do grau de consciência. Anomalias inespecíficas (ex. alargamento dos ventrículos na CT) não devem ser incluídas.
0 = ausente 1 = presente

16. Claro estressor psicossocial anterior ao início: Ocorreu um acontecimento ameaçador grave ou moderadamente grave antes do início do distúrbio que é improvável ser resultado do próprio comportamento do indivíduo (isto é, o acontecimento pode ser visto como independente ou inevitável).
0 = ausente; 1 = presente

17. Comportamento bizarro: Comportamento que é estranho e incompreensível aos outros. Inclui comportamento que pode ser interpretado como uma resposta a alucinações auditivas ou interferência com o pensamento. 0 = ausente; 1 = presente

18. Catatonia: O doente exibe persistentes maneirismos, estereotipias, posturas, catalepsia, aderência automática às instruções, estupor ou excitação que não são explicáveis por alterações afetivas.
0 = ausente
1= presente durante menos um mês ou duração desconhecida
2=presente durante uma porção significativa te tempo no período de um mês ou mais

19. Atividade excessiva: O doente está marcadamente hiperativo. Isto inclui atividade motora, social e sexual.
0 = ausente
1= presente por pelo menos 4 dias
2 =presente por pelo menos 1 semana
3 =presente por pelo menos 2 semanas

20. Atividade perigosa: O doente está excessivamente envolvido em atividades com elevado potencial de conseqüências prejudiciais, não sendo reconhecidas como tais, ex. gastos excessivos, indiscrições sexuais, condução perigosa, etc.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 4 dias
2 = presente por pelo menos 1 semana
3 = presente por pelo menos 2 semanas

21. Distratibilidade: O doente vivencia dificuldades de concentração no que se passa a sua volta porque a atenção é muito facilmente desviada para fatores irrelevantes ou externos.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 4 dias
2 = presente por pelo menos 1 semana
3 = presente por pelo menos 2 semanas

22. Necessidade de sono reduzida O doente dorme menos mas não se queixa de insônia. O tempo extra acordado é habitualmente ocupado com atividades excessivas.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 4 dias
2 = presente por pelo menos 1 semana
3 = presente por pelo menos 2 semanas

23. Atividade agitada O doente mostra atividade excessiva, tal como excitação motora, torcer as mãos, andar de um lado para o outro, tudo habitualmente acompanhado por uma expressão de angústia mental.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

24. Atividade lentificada O doente se queixa que se sente lento e incapaz de se mexer. Outros podem descrever sentimentos subjetivos de retardamento que podem ser notados pelo clínico que o examina.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

25. Perda de energia/cansaço Queixa subjetiva de se sentir excessivamente cansado e sem energia.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

26. Discurso difícil de entender Discurso que torna a comunicação difícil por causa da falta de organização lógica ou organização compreensível. Não inclui disartria ou dificuldade em falar. 0 = ausente; 1 = presente

27. Incoerência A construção gramatical normal das frases rompeu-se. Inclui “salada de palavras” e deve ser cotada conservadoramente, somente para formas extremas de distúrbio formal do pensamento.
0 = ausente
1= presente durante menos um mês ou duração desconhecida
2=presente durante uma proporção significativa te tempo no período de um mês

28. Distúrbio formal do pensamento positivo O doente tem um discurso fluente mas tende a se comunicar mal devido a neologismos, uso bizarro de palavras, descarrilamento, perda da associação.
0=ausente
1= presente durante menos um mês ou duração desconhecida
2=presente durante uma proporção significativa te tempo no período de um mês

29. Distúrbio formal do pensamento negativo Inclui pobreza do pensamento, freqüente bloqueio do pensamento, pobreza do discurso ou pobreza do conteúdo do discurso.
0 = ausente
1= presente durante menos um mês ou duração desconhecida
2=presente durante uma proporção significativa te tempo no período de um mês

30. Pressão do discurso O doente está muito mais falador do que o habitual ou sentese sob pressão para continuar a falar. Inclui distúrbio formal do pensamento tipo maníaco com associações por sons, jogos de palavras ou rimas.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 4 dias
2 = presente por pelo menos 1 semana
3 = presente por pelo menos 2 semanas

31. Pensamentos acelerados O doente vivencia os pensamentos que ocorrem em sua cabeça ou os outros observam fuga de idéias e acham difícil seguir o que o doente está dizendo, ou interromper por causa da rapidez e quantidade do discurso.
0 = ausente
1= presente por pelo menos 4 dias
2= presente por pelo menos 1 semana
3=presente por pelo menos 2 semanas

32. Restrição do afeto As respostas emocionais do doente são limitadas em amplitude e na entrevista há uma impressão de indiferença maliciosa ou de “falta de contato”.
0 = ausente
1= presente durante menos um mês ou duração desconhecida
2=presente durante uma porção significativa te tempo no período de um mês

33. Embotamento afetivo As respostas emocionais do doente são persistentemente sem grande profundidade e mostram uma completa falência em ressoar à mudança exterior. Diferenças entre Restrição e Embotamento do afeto devem ser consideradas de grau, com embotamento sendo somente cotado em casos extremos.
0 = ausente
1= presente durante menos um mês ou duração desconhecida
2=presente durante uma porção significativa te tempo no período de um mês

34. Afeto inapropriado As respostas emocionais do doente são inapropriadas às circunstâncias, por ex. rir enquanto discute-se ocorrências dolorosas ou tristes, “risinhos” tolos sem razão aparente.
0= ausente
1=presente durante menos um mês ou duração desconhecida
2=presente durante uma porção significativa te tempo no período de um mês

35. Elevação do humor O humor predominante do doente é de elação. Se a duração foi menor do que uma semana, mas o doente foi hospitalizado por doença afetiva cotar “3”.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 4 dias
2 = presente por pelo menos 1 semana
3 = presente por pelo menos 2 semanas

36. Humor irritável O humor do doente é predominantemente irritável. Se a duração foi menor do que uma semana, mas o doente foi hospitalizado por doença afetiva cotar “3”.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 4 dias
2 = presente por pelo menos 1 semana
3 = presente por pelo menos 2 semanas

37. Disforia Humor persistentemente deprimido ou “pra baixo”, humor irritável e triste ou perda difusa do interesse.
0= ausente
1= presente por pelo menos 1 semana
2 =presente por pelo menos 2 semanas
3 =presente por pelo menos 1 mês

38. Variação diurna (humor pior de manhã) Disforia, humor “pra baixo” e/ou sintomas depressivos associados são piores logo após o acordar, com alguma melhoria (mesmo que somente ligeira) à medida que o dia passa.
0 = ausente; 1 = presente

39. Perda de prazer Incapacidade difusa de ter prazer em qualquer atividade. Inclui marcada perda de interesse ou perda da libido.
0=ausente
1=presente por pelo menos 1 semana
2=presente por pelo menos 2 semanas
3=presente por pelo menos 1 mês

40. Alteração da libido Mudança clara e persistente do interesse ou impulso sexual em comparação com o nível antes do início da doença.
0 = ausente
1 = perda da libido por pelo menos 1 semana
2 = aumento da libido por pelo menos 1 semana

41. Dificuldade de concentração Queixa subjetiva de ser incapaz de pensar com clareza, tomar decisões, etc.
0=ausente
1=presente por pelo menos 1 semana
2=presente por pelo menos 2 semanas
3=presente por pelo menos 1 mês

42. Excessiva auto-culpabilização Sentimentos extremos de culpa e desvalorização.
Pode ser de intensidade delirante (“a pior pessoa do mundo”).
0 = ausente
1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas
3 = se presente por pelo menos 1 mês

43. Ideação suicida Preocupação com pensamentos de morte (não necessariamente a própria). Pensa em suicídio, desejaria estar morto, tentativas de suicídio.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

44. Insônia inicial O doente queixa-se de que é incapaz de começar a dormir, permanecendo pelo menos uma hora acordado.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

45. Insônia intermediária (sono fragmentado) Na maioria das noites o sono está perturbado, o doente acorda no meio do sono e tem dificuldade em voltar a adormecer.
0=ausente; 1= presente
OBS: Só se tiver apenas informação sobre “insônia” cotar itens 44 e 45.

46. Despertar precoce O doente queixa-se que acorda persistentemente pelo menos uma hora mais cedo que a hora habitual de acordar.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

47. Sonolência excessiva O doente queixa-se de dormir demasiado.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

48. Diminuição do apetite O doente tem queixas subjetivas de diminuição do apetite.
Não necessariamente observado comer menos.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

49. Perda de peso. (Não cotar as perdas de peso consecutivas a dietas voluntárias para emagrecer.)
0 = ausente
1= perda de 500 gramas por semana durante várias semanas
2=perda de pelo menos 1 kg por semana durante várias semanas
3=perda de pelo menos 5 kg durante o período de um ano

50. Aumento do apetite O doente descreve aumento do apetite e/ou “comer reconfortante”.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

51. Aumento de peso
0 = ausente
1= aumento de 500 gramas por semana durante várias semanas
2=aumento de pelo menos 1 kg por semana durante várias semanas
3=aumento de pelo menos 5 kg durante o período de um ano

52. Relação sintomas psicóticos/ afetivos. (Item decisivo para diagnóstico, preencher com cuidado)
0 = sem co-ocorrência
1 = os sintomas psicóticos dominam o quadro clínico, embora possa ocorrer também perturbação afetiva ocasional
2 = os sintomas psicóticos e afetivos estão equilibrados, mas delírios e alucinações ocorreram durante pelo menos 2 semanas sem sintomas de humor proeminentes
3 = os sintomas afetivos predominam, embora possa também ocorrer sintomas psicóticos

53. Aumento da sociabilidade
0 = ausente
1 = excessiva familiaridade com duração de pelo menos 4 dias
2 = perda das inibições sociais que resulte em comportamento inadequado às circunstâncias e que não seja próprio do seu caráter (duração de pelo menos 1 semana)
3 = quando o comportamento acima ocorre durante pelo menos 2 semanas
OBS: Quando cotarem delírios, por favor, cotar cada um separadamente em uma categoria, descrevendo o tipo específico de delírio (persecutório, grandioso, influência/ referência, bizarro, passividade, percepção delirante primária, outros delírios primários, roubo do pensamento, culpa, pobreza ou niilístico).

54. Delírios persecutórios. (Inclui todos delírios com ideação persecutória)
0 = ausente
1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2 = se presente em uma porção significativa de tempo durante o período de pelo menos 1 mês

55. Delírios bem sistematizados A doença é caracterizada por uma série de delírios bem organizados ou bem sistematizados.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2 =presente em uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

56. Aumento da auto-estima O doente acredita que é uma pessoa excepcional com poderes, planos, talentos ou capacidades especiais. Cotar positivamente aqui se idéia supervalorizada, mas se a qualidade é delirante cotar também o item 57 (delírios de grandeza).
0 =ausente
1 =presente por pelo menos 4 dias
2 =presente por pelo menos 1 semana
3 =presente por pelo menos 2 semanas

57. Delírio de grandeza O doente tem um exagerado sentimento da sua importância, tem poderes ou capacidades excepcionais ou acredita que é rico ou famoso, nobre ou parente de pessoas importantes. Inclui também delírios de identificação com Deus, anjos, o Messias, etc. (ver também item 56).

0 = ausente
1 = presente por pelo menos 4 dias
2 = presente por pelo menos 1 semana
3 = presente por pelo menos 2 semanas

58. Delírio de influência Os acontecimentos, objetos ou pessoas do ambiente circundante do doente têm um significado especial, freqüentemente de natureza persecutória. Inclui idéias de referência provenientes da televisão, rádio ou jornais, sendo que o doente acredita que estes órgãos de informação fornecem instruções ou prescrevem certos comportamentos.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2=presente em uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

59. Delírios bizarros Delírios estranhos, absurdos ou fantásticos cujo conteúdo pode ter uma qualidade mística, mágica ou de ficção científica.
0=ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2=presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

60. Delírios espalhados Delírios que se alastram à maioria dos aspectos da vida do doente e/ou preocupam-no durante a maior parte do tempo.
0=ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2=presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês
Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

61. Delírios de passividade Incluem todas as sensações, emoções ou ações fabricadas. Inclui todas vivências de influência em que o doente sabe que seus impulsos, sentimentos, atos ou sensações somáticas são controlados ou impostos por um agente externo.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2= presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 Mês

62. Percepção delirante primária O doente percebe alguma coisa no ambiente externo que desencadeia uma crença especial, relativamente significativa e incompreensível, da qual está certo e que, de algum modo, está vagamente ligada com a percepção desencadeante.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2=presente por uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

63. Outros delírios primários. (Inclui humor delirante e idéias delirantes) O humor delirante é um humor estranho em que o ambiente parece mudado de uma forma ameaçadora, mas o significado da mudança não pode ser compreendido pelo doente, que geralmente está tenso, ansioso ou embaralhado. Pode levar a uma crença delirante. Uma idéia delirante surge subitamente na mente do doente completamente formada e não anunciada por quaisquer pensamentos relacionados.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2=presente por uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês em tratamento

64. Delírios e alucinações que duram uma semana Qualquer tipo de delírio acompanhado por qualquer tipo de alucinação durando uma semana.
0= ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2= presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês
Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

65. Alucinações e delírios persecutórios/ ciúme Isto se explica por si mesmo. Notar que as crenças anormais são de intensidade e qualidade delirantes e são acompanhadas de alucinações verdadeiras.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2= presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês
Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

66. Inserção do pensamento O doente reconhece que os pensamentos estão sendo colocados na sua cabeça não sendo reconhecidos como seus e tendo sido provável ou claramente inseridos por um agente externo.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2= presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

67. Roubo do pensamento O doente vivencia paragem dos pensamentos na sua cabeça, o que pode ser interpretado como sendo os pensamentos retirados (ou roubados) por algum agente externo.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2=presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

68. Difusão do pensamento O doente vivencia difusão do pensamento para fora de sua cabeça de modo que podem ser compartilhados pelos outros ou até vividos por outros.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2= presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

69. Delírios de culpa Crença firme mantida pelo doente de ter cometido algum pecado, crime ou ter causado dano a outros apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

70. Delírios de pobreza Crença firme mantida pelo paciente de ter perdido todo ou muito do seu dinheiro ou bens e tendo ficado pobre apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

71. Delírios niilísticos Crença firmemente mantida de que alguma parte do corpo do doente tenha desaparecido, apodrecido ou esteja afetada por alguma doença devastadora ou maligna apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.
0 = ausente
1 = presente por pelo menos 1 semana
2 = presente por pelo menos 2 semanas
3 = presente por pelo menos 1 mês

72. Eco do pensamento. (Pensamentos repetidos ou ecoados na cabeça ou de uma voz fora da cabeça.)
0 =ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2= presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

73. Alucinações auditivas na terceira pessoa Duas ou mais vozes dialogando sobre o doente na terceira pessoa. Cotar se “verdadeiras” ou “pseudo” alucinações, isto é, a diferenciação da origem das vozes não é importante.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2= presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

74. Vozes comentadoras das atividades O doente ouve vozes que descrevem as suas ações, sensações ou emoções à medida que ocorrem.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2= presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

75. Vozes insultantes/ acusatórias/ persecutórias
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2= presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

76. Outras alucinações auditivas (não-afetivas) Qualquer outro tipo de alucinação auditiva. Inclui vozes agradáveis/ neutras e alucinações não verbais.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2=presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

77. Alucinação não-afetiva de qualquer modalidade Alucinações nas quais o conteúdo não tem relação aparente com elação ou depressão.
0 = ausente
1= presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
2= presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

78. Diagnóstico em toda a vida de abuso/ dependência de álcool: Uso continuado apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de álcool; ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência. Um dos supracitados deve ter ocorrido persistentemente durante pelo menos 1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.
0 = não
1 = sim

79. Diagnóstico em toda a vida de abuso/ dependência de Cannabis Uso continuado apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de Cannabis; ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência. Um dos supracitados deve ter ocorrido persistentemente durante pelo menos 1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.
0 = não
1 = sim

80. Diagnóstico em toda a vida de abuso/dependência de outras substâncias Uso continuado apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de outras substâncias; ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência. Um dos supracitados deve ter ocorrido

persistentemente durante pelo menos 1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.
0 = não
1 = sim

81. Abuso/dependência de álcool com psicopatologia Abuso ou dependência como definido no item 78 acompanhado por qualquer dos itens precedentes que descrevem psicopatologia.
0 = não
1 = sim

82. Abuso/dependência de Cannabis com psicopatologia Abuso ou dependência como definido no item 79 acompanhado por qualquer dos itens precedentes que descrevem psicopatologia.
0 = não 1 = sim

83. Abuso/dependência de outras substâncias com psicopatologia Abuso ou dependência como definido no item 80 acompanhado por qualquer dos itens precedentes que descrevem psicopatologia.
0 = não
1 = sim

84. Informação não credível: O doente dá respostas enganadoras às questões ou um relato confuso, incoerente ou inconsciente.
0 = não
1 = sim

85. Ausência de insight O doente é incapaz de reconhecer que as suas vivências são anormais ou que são produto de processos mentais anômalos, ou reconhece que as suas vivências são anormais, mas dá uma explicação delirante.
0 = presença de insight
1 = ausência de insight

86. Contato difícil O entrevistador tem dificuldade em estabelecer contato com o doente, que parece distante ou alheio. Não incluir doentes que são difíceis de entrevistar devido à hostilidade ou irritabilidade
0 = não
1 = sim

87. Prejuízo/ incapacidade durante o distúrbio
0=sem prejuízo
1=prejuízo subjetivo no trabalho, escola ou funcionamento social
2 = prejuízo no papel mais importante da vida com clara redução na produtividade e/ ou foi criticado por isso
3 = não funciona nada no papel mais importante da vida durante mais de 2 dias ou foi requerida a internação, ou ocorreram sintomas psicóticos ativos, tais como delírios ou alucinações

88. Deterioração do nível de funcionamento pré-mórbido O doente não recupera o nível de funcionamento social, ocupacional ou emocional pré-mórbido, após um episódio agudo da doença.
0 = ausente
1 = presente

89. Os sintomas psicóticos respondem aos neurolépticos Avaliar globalmente o período total. Cotar positivamente se a doença parece responder a qualquer tipo de neuroléptico (depot ou oral), ou se ocorre recaída quando a medicação é suspensa.
0 = não 1 = sim

90. Curso da doença Cotar este item em sentido hierárquico, por exemplo, se o curso da doença no passado foi cotado 2, mas se no presente for 4, então a cotação correta é 4.
1 = Episódio único com boa recuperação
2 = Episódios múltiplos com boa recuperação entre eles
3 = Episódios múltiplos com recuperação parcial entre eles
4 = Doença crônica contínua
5 = Doença crônica contínua com deterioração

FICHA PARA PREENCHIMENTO DO OPCRIT

R	N	IDENTIFICAÇÃO
	01	Fonte de avaliação
	02	Período de tempo
	03	Código do sexo
	04	Idade de início (anos)
	05	Modo de início
	06	Solteiro
	07	Desempregado
	08	Duração da doença em semanas (máx.99)
	09	Mau ajustamento pré-mórbido ao trabalho
	10	Mau ajustamento social pre-mórbido
	11	Distúrbio pré-mórbido de personalidade
	12	Abuso de álcool / drogas dentro de um ano de início
	13	História familiar de esquizofrenia
	14	História familiar de outra doença psiquiátrica
	15	Doença cerebral estrutural anterior ao início
	16	Claro estressor psicossocial anterior ao início
		APARÊNCIA E COMPORTAMENTO
	17	Comportamento bizarro
	18	Catatonia
	19	Atividade excessiva
	20	Atividade perigosa
	21	Distratibilidade
	22	Necessidade de sono reduzida
	23	Atividade agitada
	24	Atividade lentificada
	25	Perda de energia / cansaço
		DISCURSO E FORMA DO PENSAMENTO
	26	Discurso difícil de entender
	27	Incoerência
	28	Discurso formal do pensamento positivo
	29	Discurso formal do pensamento negativo
	30	Pressão do discurso
	31	Pensamentos acelerados
		AFETO E ASPECTOS ASSOCIADOS :
	32	Restrição do afeto
	33	Embotamento afetivo
	34	Afeto inapropriado
	35	Elevação do humor
	36	Humor irritável
	37	Disforia
	38	Variação diurna (humor pior de manhã)
	39	Perda do prazer
	40	Diminuição da libido
	41	Dificuldade de concentração
	42	Excessiva auto-culpabilização
	43	Ideação suicida
	44	Insônia inicial
	45	Insônia intermediária (sono fragmentado)
	46	Acordar precoce
	47	Sonolência excessiva
	48	Diminuição do apetite
	49	Perda de peso
	50	Aumento do apetite
	51	Aumento de peso

R	N	IDENTIFICAÇÃO
	52	Relação entre sintomas psicóticos e afetivos
	53	Aumento da sociabilidade
		CRENÇAS E IDÉIAS ANORMAIS
	54	Delírios persecutórios
	55	Delírios bem sistematizados
	56	Aumento da auto-estima
	57	Delírio de grandeza
	58	Delírio de influência
	59	Delírios bizarros
	60	Delírios espalhados
	61	Delírios de passividade
	62	Percepção delirante primária
	63	Outros delírios primários
	64	Delírios/alucinações que duram 1 sem
	65	Alucinações/delírios persecutórios/ciúme
	66	Inserção de pensamento
	67	Roubo de pensamento
	68	Difusão de pensamento
	69	Delírios de culpa
	70	Delírios de pobreza
	71	Delírios niilísticos
		PERCEPÇÕES ANORMAIS
	72	Eco do pensamento
	73	Alucinações auditivas na Terceira pessoa
	74	Vozes comentadoras da atividade
	75	Vozes insultuosas/acusatórias/persecutórias
	76	Outras alucinações auditivas (não-afetivas)
	77	Alucinação não-afetiva de qualquer modalidade (não-congruentes c/ humor)
		ABUSO DE SUBSTÂNCIAS OU DEPENDÊNCIA
	78	Diagnóstico em toda vida de abuso/depde álcool
	79	Diagnóstico em toda vida de abuso/dep. cannabis
	80	Diagnóstico em toda vida abuso/dep. de outras substâncias
	81	Abuso/dependência de álcool com psicopatologia
	82	Abuso/dependência de canabis com psicopatologia
	83	Abuso/dep. de outras substâncias com psicopatologia
		APRECIAÇÃO GERAL
	84	Informação não crediível
	85	Ausência de insight
	86	Contato difícil .
	87	Prejuízo/incapacidade durante o distúrbio
	88	Deterioração do nível de funcionamento pré-mórbido
	89	Os sintomas psicóticos respondem aos neurolépticos .
	90	Curso da doença

ANEXO B – IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL

CGI

Considerando sua experiência no manejo de pacientes esquizofrênicos, qual o grau de gravidade e da doença neste paciente no momento?

	Tempo 0	Tempo Após Tratamento
1. Não está doente		
2. Muito leve		
3. Leve 4. Moderado		
5. Acentuado		
6. Grave		
7. Extremamente grave		

ANEXO C - ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

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

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

Paciente:	**Número**	Data
Entrevistador;		Fase

Instruções: A escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com **OBSERVAÇÃO** (3, 4,7, 13,14,16,17,18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com **RELATO DO PACIENTE** devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia a relato do paciente.

Início da entrevista: comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação)

Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?):

Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje? (semana- mês- ano)?

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

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

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

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

Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS – Folha de Respostas

Paciente	Idade	Sexo	
Escores: 0 (não relatado), 1 (muito leve), 2 (Leve), 3 (Moderado), 4=Moderadamente grave), 5 (grave), 6 (muito grave)			

Data:										
Item	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore
01. Preocupação Somática										
02. Ansiedade										
03. Retraimento Afetivo										
04. Desorganização Conceitual										
05. Sentimentos de Culpa										
06. Tensão										
07. Maneirismos e Postura										
08. Idéias de Grandeza										
09. Humor Depressivo										
10. Hostilidade										
11. Desconfiança										
12. Comp. Alucinatório - Alucinações										
13. Retardamento Psicomotor										
14. Falta de Cooperação										
15. Alteração de Conteúdo do Pens.										
16. Afeto Embotado										
17. Excitação										
18. Desorientação										
Escore Total BPRS										

ANEXO D – ESCALA DE HOFFMAN (AUDITORY HALLUCINATIONS RATING SCALE – AHRS)

1. ***Freqüência***: Qual a freqüência das vozes?
   0 = As vozes pararam.
   1 = Rara (1-5 vezes/24 h)
   2 = Ocasionais (6-10 vezes/24 h)
   3 = Ocasionais (1-2 vezes/hora)
   4 = Freqüentes (3-6 vezes/hora)
   5 = Freqüentes (7-10 vezes/hora)
   6 = Muito freqüentes (11-20 vezes/hora)
   7 = Muito freqüentes (21-50 vezes/hora)
   8 = Rápidas (1 por minuto)
   9 = Ininterruptas.

2. ***Realidade***: O quão reais as vozes parecem para você?
   0 = As vozes são indistinguíveis de outros pensamentos
   1 = As vozes parecem imaginárias.
   2 = Vozes vagas
   3 = Vozes tipo sonho
   4 = Vozes algo reais
   5 = Vozes muito reais

3. **Altura**: Em média, qual a altura da voz predominante?
   0 = Muito baixa para ser ouvida adequadamente
   1 = Assoprada, mas clara.
   2 = Voz suave
   3 = Altura normal de voz
   4 = Alta
   5 = Gritando

4. ***Número de*** Vozes: Qual o número de vozes diferentes que você escuta e distingue?
   0 = nenhuma
   1 = 1 voz
   2 = 2 vozes diferentes
   3 = 3 vozes diferentes
   4 = 4 vozes diferentes
   5 = 5 vozes diferentes.
   6 = mais de 6 vozes diferentes.

5. ***Extensão***: Qual a extensão da voz predominante?
   0 = Não escuto vozes
   1 = Palavras isoladas
   2 = Frases
   3 = Sentenças completas
   4 = Múltiplas frases

6. ***Saliência Atencional***: Em que medida as vozes alteram o que você pensa, sente e faz?
   1 = Não me afetam
   2 = Me distraem ocasionalmente
   3 = Me distraio brevemente quando as vozes ocorrem
   4 = Eu praticamente só presto atenção para a voz quando a escuto.
   5 = quanto escuto a voz, com freqüência altera o que eu faço, digo e penso.
   6 = quando eu escuto a voz ela altera completamente o que eu faço, digo e penso (respondendo, rindo).
   7 = As únicas coisas importantes para mim, e que eu presto atenção, são as minhas vozes.

7. ***Nível de sofrimento***:
   1 = Sem sofrimento nenhum
   2 = Leve perturbação
   3 = Moderada perturbação
   4 = Algumas vezes com ansiedade significativa.
   5 = Com freqüência com medo e ansiedade significativos.

Soma total de pontos 1-7:

Anexo: Sexo da voz predominante:
1=masculino claro
2=feminino claro
3=dúbio-incerto

ANEXO E - ESCALA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA: QLS-BR

AVALIAR RELACIONAMENTOS ÍNTIMOS COM MEMBROS DA CASA

NOTA: Este item deve receber a ***nota técnica (9)*** *se o sujeito vive sozinho e sem a família imediata perto. Para avaliação do fator e da escala global, este item deverá receber um escore equivalente à média dos itens 2 a 7, que compõem o Fator Rede Social.*

Este item visa avaliar relacionamentos íntimos, que envolvem participação e cuidados mútuos, com a família imediata ou com membros da residência onde o paciente vive atualmente.

Perguntas sugeridas:

Você se dá bem com todas as pessoas com quem você atualmente mora ou com sua família imediata?

Com que freqüência você tem conversado com eles?

Você pode conversar assuntos íntimos com eles?

Eles podem conversar assuntos íntimos com você?

Como é o relacionamento com essas pessoas?

Dê exemplos de coisas que vocês têm feito juntos.

Quando você está em casa, você fica junto com sua família ou prefere ficar sozinho?

0 - Praticamente nenhuma intimidade.

1 -

2 - Apenas interações íntimas escassas e intermitentes.

3 -

4 - Algumas interações íntimas consistentes, mas reduzidas em extensão ou intensidade; ou intimidade apenas presente imprevisivelmente.

5 -

6 - Envolvimento apropriado em relações íntimas com membros da casa ou família próxima.

_____

9 - *Fazer a contagem aqui se o sujeito vive sozinho e sem a família imediata perto.*

2 - AVALIAR RELACIONAMENTOS COM AMIGOS ÍNTIMOS

Este item visa avaliar relacionamentos com amigos íntimos, envolvendo participação e cuidados mútuos, com pessoas que não sejam da família imediata do paciente. Excluir relacionamentos com trabalhadores da saúde mental.

Perguntas sugeridas:

Além da sua família, você tem amigos a quem você é especialmente chegado?

Quantos amigos você tem?

Você pode conversar assuntos pessoais com eles?

Eles podem conversar assuntos pessoais com você?

Com que freqüência você tem falado com eles?

Como está o seu relacionamento com esses amigos?

0 - Praticamente ausente.

1 -

2 - Apenas relações esparsas ou intermitentes.

3 -

4 - Algumas relações íntimas consistentes mas reduzidas em número ou intensidade; ou intimidade apenas presente imprevisivelmente.

5 -

6 - Envolvimento apropriado com relacionamento íntimo com mais de uma pessoa.

3 - AVALIAR RELACIONAMENTOS ATIVOS COM COLEGAS.

Este item visa avaliar relacionamentos com outras pessoas, onde há uma apreciação mútua e compartilhamento de interesses ou atividades em comum, mas sem o investimento emocional íntimo do item anterior. Excluir relacionamento com trabalhadores de saúde mental e outros membros da casa.

Perguntas sugeridas:

Além de amigos pessoais mais próximos, existem colegas ou conhecidos com os quais você tem tido o prazer de fazer coisas?

Quantos?

Você tem se encontrado com eles?

Com que freqüência?

Que tipo de coisas vocês têm feito juntos?

Você tem encontrado com pessoas em lugares como clubes, igrejas, bares, danceterias?

Você tem tido encontros com colegas, tais como irem lanchar ou saírem juntos?

0 - Praticamente ausente.

1 -

2 - Poucas relações ativas com colegas e apenas contato infreqüente.

3 -

4 - Algumas relações ativas com colegas em desenvolvimento, mas com contato reduzido e limitada atividade compartilhada.

5 -

6 - Envolvimento apropriado em relações ativas com colegas.

4 - AVALIAR NÍVEL DE ATIVIDADE SOCIAL

Este item visa avaliar o envolvimento do paciente em atividades realizadas com outras pessoas, com o objetivo de diversão. Excluir atividades sociais que tenham outros objetivos, por exemplo, trabalho e escola. Excluir a psicoterapia.

Perguntas sugeridas:

Você costuma sair com outras pessoas para se divertir?

Quem são essas pessoas?

Que tipo de coisas vocês costumam fazer?

Você participa de clubes ou outros grupos sociais (associação de bairro, coral, grupo de jovens e outros)?

0 - Praticamente ausente.

1 -

2 - Atividade social ocasional, mas prescinde de um padrão regular de tal atividade, ou limita-se apenas a atividade com a família imediata ou membros da casa.

3 -

4 - Alguma atividade social regular, mas reduzida em freqüência ou diversidade.

5 -

6 - Nível apropriado de atividade social regular.

5 - AVALIAR A REDE SOCIAL ENVOLVIDA

Este item visa avaliar até que ponto as outras pessoas se preocupam com o paciente, se interessam por sua vida ou conhecem as suas atividades. Excluir os funcionários de Serviços de Saúde Mental.

Perguntas sugeridas:

Existem pessoas que têm estado preocupadas com sua felicidade e seu bem estar?

Quantas?

Quem são essas pessoas?

De que forma demonstram isto?

Se alguma coisa importante lhe acontecesse, a quem você contaria?

Existem pessoas que lhe oferecem apoio emocional?

Existem pessoas que lhe ajudam nos assuntos do dia-a-dia e a tomar decisões na vida prática?

Se fosse preciso pedir ajuda, a quem você pediria?

0 - Praticamente ausente.

1 -

2 - Mínima em número ou grau de envolvimento, e/ou limitada à família imediata.

3 -

4 - Presença de alguma rede social envolvida, mas reduzida em grau de envolvimento.

5 -

6 - Adequada rede social envolvida, em extensão e grau de envolvimento.

6 - AVALIAR INICIATIVAS SOCIAIS

Este item visa avaliar em que grau a pessoa toma a iniciativa de direcionar suas interações sociais. Avaliar: o quê? Quanto? E com quem?

Perguntas sugeridas:

Você tem sempre realizado coisas sozinho ou com outras pessoas?

Com quem?

O que vocês fazem?

De que maneira você procura as pessoas?

Você costuma falar com pessoas pelo telefone ou pessoalmente?

É você quem convida as pessoas ou são elas que convidam você para fazer as coisas?

Você já desistiu de sair para se divertir por achar difícil convidar outras pessoas?

0 - Atividade social quase sempre dependente da iniciativa de outros.

1 -

2 - Iniciativa social esporádica, porém vida social significativamente empobrecida, devido à forma de passividade social ou iniciativa limitada à família imediata.

3 -

4 - Evidência de alguma redução da iniciativa social, mas com apenas mínimas conseqüências adversas sobre a atividade social.

5 -

6 - Iniciativa social adequada.

7 - AVALIAR AFASTAMENTO SOCIAL

Este item visa avaliar em que grau a pessoa evita as interações sociais, devido ao seu desconforto ou desinteresse.

Perguntas sugeridas:

Você tem se sentido incomodado com pessoas?

Você tem recusado convites para fazer coisas junto com outras pessoas?

Você tem recusado esses convites mesmo quando você não tem nada para fazer?

Você tem evitado atender ao telefone ou evitado atender pessoas?

Você tem lidado com pessoas somente quando você precisa delas?

Você tem evitado companhia em casa?

Você tem preferido estar sozinho?

O fato de você querer ficar sozinho tem interferido em sua vida?

0 - Evitação ativa de praticamente todo contato social.

1 -

2 - Tolera aquele contato social exigido para atender a outras necessidades, mas tem muito pouco contato social pelo próprio contato; ou falta de afastamento apenas com a família imediata.

3 -

4 - Algum engajamento social agradável e satisfatório, porém reduzido devido a evitação.

5 -

6 - Nenhuma evidência de afastamento social significativo.

8 - AVALIAR RELAÇÕES AFETIVO- SEXUAIS

Este item visa avaliar a capacidade para relações íntimas maduras e atividade sexual satisfatória. A formulação das questões presume uma orientação heterossexual da pessoa. Em casos evidentes de preferência homossexual constante, reformular adequadamente as questões e avaliar estas mesmas capacidades.

Perguntas sugeridas se solteiro:

Suas atividades sociais têm envolvido mulheres/homens?

Tem tido encontros íntimos?

Te incomoda ou aborrece ter relacionamentos mais íntimos?

Teve um (a) ou mais namorados (as)? E atualmente?

Os relacionamentos têm sido agradáveis?

Você já gostou ou esteve apaixonado por alguém?

Você demonstra carinho, tais como abraçar e beijar?

Está mantendo relações sexuais?

São satisfatórias?

Sugestões se casado ou morando com alguém:

Você está feliz no seu relacionamento com seu parceiro?

Vocês fazem muitas coisas juntos?

Que tipo de coisas vocês fazem juntos?

Vocês conversam muito juntos?

Vocês podem conversar assuntos íntimos?

Vocês brigam muito?

Você demonstra carinho, tais Como abraçar e beijar?

Sua vida sexual tem sido satisfatória?

0 - Nenhum interesse sexual, ou evitação ativa.

1 -

2 - Algum contato sexual limitado mas superficial com evitação de intimidade; ou atividade sexual apenas como liberação física sem envolvimento emocional; ou relacionamentos marcados por rompimento grave e crônico, insatisfação ou caos afetivo.

3 -

4 - Relacionamento com alguma intimidade e envolvimento emocional, predominantemente satisfatório, e, talvez alguma expressão sexual ou sinais físicos de afeição.

5 -

6 - Normalmente tem relacionamentos satisfatórios, emocionalmente ricos e expressão sexual íntima e adequada e sinais físicos de expressão.

9 – AVALIAÇÃO DO FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

Este item visa avaliar em que grau a pessoa está tentando desempenhar um papel ocupacional e não se ela o faz de forma completa ou bem sucedida. Para os que dirigem um lar, considerar se para uma pessoa com eficiência normal as responsabilidades assumidas representariam trabalho em tempo integral ou parcial. Se desempregado, considerar o tempo gasto em atividades apropriadas de procura de emprego.

Perguntas sugeridas para quem trabalha:

Você atualmente está empregado?

Quantas horas por dia você trabalha?

Quais atividades você realiza?

Você também é responsável por alguma atividade no lar, além de seu trabalho?

Perguntas sugeridas para quem estuda:

Você estuda?

O que você estuda?

Quanto tempo a escola toma por dia?

Você também é responsável por alguma atividade no lar, além de seu estudo?

Perguntas sugeridas para responsáveis pelo lar.

Quais são suas tarefas em casa?

Você precisa da ajuda de alguém?

Você recebe ajuda de alguém?

Quanto tempo você gasta para realizar essas atividades?

0 - Praticamente nenhuma atividade ocupacional.

1 -

2 – Atividade ocupacional esporádica.

3 -

4 – Atividade ocupacional regular, porém menos do que tempo integral.

5 -

6 – Atividade ocupacional adequada, em tempo integral ou mais.

10 - AVALIAR O NÍVEL DE REALIZAÇÃO

Este item visa avaliar o nível de sucesso e realização que a pessoa tem alcançado no papel que ela está tentando desempenhar.

Para trabalhadores
Você é bem sucedido no seu trabalho?

Seu trabalho exige muita responsabilidade?

Você acha que você realiza bem suas atividades?

Você recebe elogios pelo seu trabalho?

As pessoas fazem críticas ou reclamam de seu trabalho?

Você já recebeu promoção no seu trabalho? E rebaixamento?

Você está satisfeito com seu desempenho no trabalho ou você acha que poderia fazer melhor?

Para estudantes.
Você vai freqüentemente às aulas?

Quais as disciplinas em que você tem mais dificuldade?

Você recebe crítica por parte dos professores? E por parte dos colegas?

Você se dá bem com seus colegas de classe?

Você faz trabalhos em grupos?

Você está satisfeito com seu desempenho no estudo ou você acha que poderia fazer melhor?

Para outras atividades.
Você está satisfeito com as tarefas que você realiza?

Você realiza essas tarefas porque você gosta ou por outro motivo?

As pessoas o criticam ou elogiam pelo seu trabalho?

Você está satisfeito com o seu desempenho nas tarefas ou você acha que poderia fazer melhor?

Você tem interesse em fazer as atividades da melhor maneira ou você prefere fazer de qualquer forma para ficar livre logo?

0 – Não está desenvolvendo nenhuma função, ou está desempenhando em nível tão precário a ponto de ameaçar a habilidade de continuar naquele papel.

1 -

2 - Funcionando apenas no nível suficiente para manter a posição em um nível de realização muito baixo.

3 -

4 - Desempenho geralmente adequado.

5 -

6 - Muito bom desempenho com evidência de realização nova ou progressiva e/ou muito bom desempenho em algumas áreas.

11 - AVALIAR O GRAU DE SUB-EMPREGO

Este item visa avaliar até que ponto o grau de realização da pessoa no desempenho do papel ocupacional reflete uma completa utilização de suas potencialidades e das oportunidades disponíveis para a pessoa. Considerar habilidades inatas, deficiência física, educação, fatores culturais, econômicos e sociais. Obviamente, limitações refletindo diretamente qualquer doença mental ou desordem de personalidade não devem ser consideradas na estimativa do potencial da pessoa.

Perguntas sugeridas:

Este item exige um julgamento complexo. Fazer perguntas adicionais necessárias para esclarecer habilidade e oportunidades.

Relacionado ao trabalho, o que você sabe fazer?

Você gostaria de saber fazer outras coisas?

Te incomoda não estar trabalhando?

Se incomoda, o que você tem feito para conseguir trabalho?

O que você está fazendo no trabalho corresponde à sua capacidade ou expectativa?

0 - Não consegue concretizar potenciais.

1 -

2-Significativo sub-aproveitamento de habilidades, ou desempregado, mas está ativamente procurando por trabalho.

3 -

4 - Um pouco abaixo da capacidade da pessoa.

5 -

6 - Desempenho do papel proporcional às habilidades e oportunidades da pessoa.

12 - AVALIAR A SATISFAÇÃO COM O FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

NOTA: Este item deve ser avaliado com a ***nota técnica (9)*** *se o item 9 (Avaliação do funcionamento ocupacional) tiver sido avaliado com o escore 3 ou abaixo de 3. Para a avaliação deste fator e para a avaliação do escore global, tirar a média dos itens 9, 10, 11 e 17.*

Este item visa avaliar até que ponto a pessoa se sente confortável com a sua escolha ocupacional, com o seu desempenho nesta ocupação e com a situação na qual ela é desempenhada. Destina-se também a avaliar até que ponto esta escolha lhe propicia satisfação, prazer e realização.

Perguntas sugeridas:

Você gosta do seu trabalho e/ou escola ou atividades?

Você preferia estar fazendo algo diferente?

Você se sente feliz ou realizado com o seu trabalho?

O seu trabalho e/ou escola ou atividades o faz se sentir bem?

Você está entusiasmado com o seu emprego ou atividades?

Você espera com prazer o momento de ir para o trabalho ou o momento de realizar as suas atividades?

Você planeja uma mudança? Por quê?

0 - Infelicidade e insatisfação generalizadas com o papel ocupacional.

1-

2 - Alguma evidência definida de infelicidade ou insatisfação, o papel ocupacional não propicia nenhum prazer positivo ou preenchimento. Talvez o tédio seja evidente.

3 -

4 - Pouco ou nenhum descontentamento e algum prazer limitado com trabalho.

5 -

6 - Senso de realização e satisfação acentuadamente consistente, talvez com algumas queixas limitadas.

_____

9 - Não aplicável se o paciente não está envolvido em nenhum desempenho de papel ocupacional.

13 - AVALIAR SENTIDO DE OBJETIVOS DE VIDA

Este item visa avaliar em que grau a pessoa coloca metas realistas e integradas para sua vida. Se a vida atual reflete tais objetivos, não é necessário que ela (ele) esteja planejando uma mudança de vida, para se avaliar que possui um bom sentido de objetivos de vida.

Perguntas sugeridas:

Você pensa muito sobre o futuro?

O que você planeja para a sua vida futura?

Tem alguma coisa em sua vida que você ainda não realizou, mas que gostaria de realizar?

Existe alguma coisa que faz a vida valer a pena para você?

0 - Nenhum plano, ou planos são bizarros, ilusórios ou irrealistas.

1 -

2 - Tem planos, mas eles são vagos, um tanto irrealistas, precariamente integrados uns com os outros, ou de pouca conseqüência para a vida da pessoa.

3 -

4 - Planos realistas e concisos, mas com pouca integração.

5 –

6 - Planos realistas, concisos e integrados.

14 - AVALIAR O GRAU DE MOTIVAÇÃO

Este item visa avaliar em que grau a pessoa é incapaz de iniciar ou manter atividades dirigidas para um objetivo, devido à sua falta de motivação.

Perguntas sugeridas:

Você tem se esforçado para atingir seus objetivos ou planos?

Você já conseguiu realizar algum plano ou objetivo que você tinha para sua vida?

Você tem encontrado muita dificuldade para realizar seus planos ou tarefas?

Você tem conseguido resolver essas dificuldades?

Esta experiência de não resolver a dificuldade tem interferido muito na sua vida?

Você tem tido muito entusiasmo, animação, energia e ânimo para fazer as coisas?

Em quais atividades lhe falta ânimo ou motivação para realizar?

Você costuma deixar sempre as coisas para fazer depois?

Você tem interrompido suas atividades por falta de persistência, animação ou falta de incentivo?

0 - A falta de motivação interfere significativamente na rotina básica.

1 -

2 - Capaz de atender às demandas básicas de manutenção da vida, mas a falta de motivação prejudica significantimente qualquer progresso ou realização.

3 -

4 - Capaz de atender às exigências rotineiras da vida, mas a falta de motivação resulta em realização deficiente em algumas áreas.

5 -

6 - Nenhuma evidência de falta de motivação significante.

15 - AVALIAR A CURIOSIDADE

Este item visa avaliar até que ponto a pessoa está interessada no que ocorre ao seu redor e faz perguntas sobre as coisas que ela não entende. Excluir interesse em alucinações e ilusões ou outros produtos psicóticos. Entretanto, preocupações patológicas com produtos psicóticos ou outros temas podem limitar a curiosidade ou interesse em outras coisas.

Perguntas sugeridas:

Você se considera uma pessoa curiosa?

Que tipos de coisas te deixam curioso?

Você tem feito alguma coisa para aprender mais sobre elas? Por favor, especifique.

Você tem lido jornais, ou ouvido as notícias na TV ou no rádio?

0 - Nenhuma curiosidade ou interesse em novos tópicos ou acontecimentos.

1 -

2 - Alguma curiosidade esporádica, mas não perseguida em pensamento ou ação.

3 -

4 - Alguma curiosidade e tempo gasto pensando sobre tópicos ou interesses e algum real esforço para aprender mais sobre eles.

5 -

6 - Curiosidade sobre vários tópicos e algum esforço para aprender mais sobre alguns deles, tais como leitura, fazer perguntas, e observação planejada.

17 - AVALIAR UTILIZAÇÃO DO TEMPO

Este item visa avaliar a quantidade de tempo gasto pela pessoa em inatividade sem objetivo: dormir durante o dia, ficar deitado na cama, sentar-se aqui e ali, sem fazer nada ou em frente da TV ou rádio, quando a pessoa não está particularmente interessada por tais atividades.

Perguntas sugeridas:

O que você faz no seu dia-a-dia?

Você costuma desperdiçar o seu tempo?

Você gasta muito tempo não fazendo nada, sentado aqui e ali ou na cama?

Você passa muito tempo assistindo TV ou ouvindo música?

Você realmente se interessa pôr isto ou apenas não tem nada melhor para fazer?

Você dorme muito durante o dia? Quanto?

De um modo geral, todos os seus dias são passados dessa forma?

0 - Gasta grande parte de seus dias em inatividade infrutífera.

1 -

2 - Gasta cerca de metade de seus dias em inatividade infrutífera.

3 -

4 - Alguma inatividade infrutífera excessiva, mas menos do que a metade do dia.

5 -

6 - Nenhuma inatividade infrutífera excessiva além do normal exigido para relaxamento.

19- AVALIAR ATIVIDADES COMUNS

Este item presume que a participação básica nesta cultura quase sempre requer que a pessoa se engaje em alguma atividade.

Perguntas sugeridas:

Para este item, perguntar sobre cada um dos 12 itens mencionados abaixo. Dos seguintes, o que você fez nas três semanas passadas.

1 - Leu ou assistiu jornal
2 - Pagou uma conta
3 - Deu algum recado
4 - Foi ao cinema ou a um show de música, danceteria
5 - Dirigiu um carro ou viajou em transporte público sozinho
6 - Fez compras de alimentos
7 - Fez compras de outros itens
8 - Comeu em um restaurante ou lanchonete
9 – Recebeu seu próprio dinheiro
10- Participou de um encontro público
11- Compareceu a um evento esportivo
12- Visitou um parque público ou outro estabelecimento recreativo.

0 - Ausência de todas atividades (0 item)

1 -

2 - Grande déficit (3-4 itens)

3 -

4 - Déficit moderado (7-8 itens)

5 -

6 - Pouco ou nenhum déficit (11-12 itens)

20 - AVALIAR A CAPACIDADE DE EMPATIA

Este item visa avaliar a capacidade da pessoa em considerar e apreciar a situação de uma outra pessoa como sendo diferente da sua própria situação: apreciar diferentes perspectivas, estados afetivos e pontos de vista. Isto se reflete na descrição que a pessoa faz das suas interações com outras pessoas e de como ela vê tais interações.

Perguntas sugeridas:

Considerando alguém com quem você tenha relacionamento estreito ou com quem passa muito tempo.

Existe alguma coisa neles que o irrita ou o incomoda?

O que em você irrita ou incomoda os outros?

Você sabe o que eles gostam?

O que você faz para agradá-los?

Quando você os vê tristes ou chateados, o que você faz?

Se você tem algum desentendimento com eles, como é que você reage?

Você é normalmente sensível aos sentimentos dos outros?

Você se importa com o que as pessoas pensam ou falam de você?

0 - Não apresenta nenhuma capacidade de considerar os pontos de vista e sentimentos dos outros.

1 -

2 - Demonstra pouca capacidade de considerar os pontos de vista e sentimentos de outros.

3 -

4 - Pode considerar os pontos de vista e sentimentos dos outros, mas tende a ser envolvido no seu próprio mundo.

5 -

6 - Considera espontaneamente a situação de outra pessoa na maioria das situações, é capaz de intuir as respostas afetivas de outra pessoa e de usar este conhecimento para ajustar suas próprias respostas.

21-AVALIAR A CAPACIDADE DE ENVOLVIMENTO E INTERAÇÃO EMOCIONAL COM O ENTREVISTADOR

Este item visa avaliar a habilidade da pessoa em envolver o entrevistador na conversação, fazer com que o entrevistador se sinta afetivamente em contato e reconhecê-lo como um participante individual na interação, assim como a habilidade de reagir de maneira recíproca com o entrevistador.

Este item é um julgamento global, baseado na entrevista total.

0 - O entrevistador se sente praticamente ignorado, sem nenhum senso de envolvimento do paciente e muito pouca reatividade.

1 -

2 – Envolvimento, interação e afetividade bastante limitados.

3 -

4 – Algum envolvimento, interação e afetividade na entrevista.

5 -

6 – Envolvimento, reatividade, interação e afetividade consistentemente bons.

ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA QLS-BR

Sujeito: _____ Avaliador: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Início da aplicação: ___h___min.

21 ITENS

1 - Relações familiares	0	1	2	3	4	5	6	9	[___]
2 - Amigos íntimos	0	1	2	3	4	5	6		[___]
3 - Relações com colegas	0	1	2	3	4	5	6		[___]
4 - Atividade Social	0	1	2	3	4	5	6		[___]
5 - Rede Social	0	1	2	3	4	5	6		[___]
6 - Iniciativa Social	0	1	2	3	4	5	6		[___]
7 - Afastamento Social	0	1	2	3	4	5	6		[___]
8 - Relações afetivo-sexuais	0	1	2	3	4	5	6		[___]
9 - Funcionamento ocupacional	0	1	2	3	4	5	6		[___]
10 - Nível de realização	0	1	2	3	4	5	6		[___]
11 - Sub-emprego	0	1	2	3	4	5	6		[___]
12 - Satisfação ocupacional	0	1	2	3	4	5	6	9	[___]
13 - Objetivos de vida	0	1	2	3	4	5	6		[___]
14 - Motivação	0	1	2	3	4	5	6		[___]
15 - Curiosidade	0	1	2	3	4	5	6		[___]
16 - Anedonia	0	1	2	3	4	5	6		[___]
17 - Utilização do Tempo	0	1	2	3	4	5	6		[___]
18 - Objetos Comuns	0	1	2	3	4	5	6		[___]
19 - Atividades Comuns	0	1	2	3	4	5	6		[___]
20 - Empatia	0	1	2	3	4	5	6		[___]
21 - Interação na entrevista	0	1	2	3	4	5	6		[___]

ANEXO F – ESCALA BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

ESCALA BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

Qual é seu grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos?

Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve seu grau de dificuldade. Para responder utilize a seguinte escala: (**0): nenhuma, (1): pouca, (2):**

AUTONOMIA	
1. Ser responsável pelas tarefas de casa	(0) (1) (2) (3)
2. Morar sozinho	(0) (1) (2) (3)
3. Fazer as compras de casa	(0) (1) (2) (3)
4. Cuidar-se de si mesmo (aspecto físico, higiene)	(0) (1) (2) (3)
TRABALHO	
5. Realizar um trabalho remunerado	(0) (1) (2) (3)
6. Terminar as tarefas tão rápido quanto era necessário	(0) (1) (2) (3)
7. Obter o rendimento previsto no trabalho	(0) (1) (2) (3)
8. Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	(0) (1) (2) (3)
9. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	(0) (1) (2) (3)
COGNIÇÃO	
10. Concentrar-se em uma leitura, um filme	(0) (1) (2) (3)
11. Fazer cálculos mentais	(0) (1) (2) (3)
12. Resolver adequadamente os problemas	(0) (1) (2) (3)
13. Lembrar o nome de pessoas novas	(0) (1) (2) (3)
14. Aprender uma nova informação	(0) (1) (2) (3)
FINANÇAS	
15. Administrar seu próprio dinheiro	(0) (1) (2) (3)
16. Fazer compras equilibradas	(0) (1) (2) (3)
RELAÇOES INTERPESSOAIS	
17. Manter uma amizade	(0) (1) (2) (3)
18. Participar de atividades sociais	(0) (1) (2) (3)
19. Dar-se bem com pessoas a sua volta	(0) (1) (2) (3)
20. Convivência familiar	(0) (1) (2) (3)
21. Relações sexuais satisfatórias	(0) (1) (2) (3)
22. Capaz de defender os próprios interesses	(0) (1) (2) (3)
LAZER	
23. Praticar esporte ou exercícios	(0) (1) (2) (3)
24. Ter atividades de lazer	(0) (1) (2) (3)

ANEXO G – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nós estamos convidando você para participar de um estudo que avalia um novo tratamento para esquizofrenia chamado Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr ou rTMS, do inglês). A rTMS é um tratamento que, através de um objeto em forma de oito chamado bobina, libera onde magnéticas capazes de modificar algumas substâncias no cérebro, podendo diminuir as alucinações auditivas (vozes que o paciente escuta mesmo sem haver ninguém por perto falando). Para verificar se o tratamento funciona é necessário compará-lo com um grupo de pessoas que não recebem o tratamento, e sim uma "simulação" dele, sendo chamado de grupo *sham* ou placebo.

Procedimento do Estudo: Serão selecionados 40 pacientes com esquizofrenia que estão em uso do medicamento Clozapina e apresentam alucinações auditivas residuais. O paciente que concordar em participar de forma voluntária neste estudo será avaliado pelo Dr. Danilo Rocha ou pela Dra. Gabriela Favalli e será sorteado para receber o tratamento (rTMS) ou a sua simulação (sham/placebo). Serão realizadas 5 sessões por semana, cada uma com 20 minutos de duração, durante 4 semanas. Todas as sessões serão acompanhadas por médico habilitado para a aplicação da técnica. Ao final de cada semana o paciente terá uma entrevista com o(a) mesmo(a) médico(a) que o avaliou primeiramente. Nem o paciente nem o (a) médico(a) saberão qual técnica estará sendo administrada (tratamento ou simulação). Caso, durante o estudo, o paciente queira desistir de participar, terá total liberdade em fazê-lo sem acarretar qualquer alteração no tratamento que vinha recebendo anteriormente na instituição. É importante que o paciente saiba que não haverá qualquer modificação na medicação que vem usando. Este é um tratamento complementar. Antes da primeira sessão e após a última sessão, será necessária uma coleta de sangue (10 ml). Ao final do estudo, caso o grupo que recebeu o tratamento apresentar melhora e for comprovado que o mesmo funciona, será oferecida a oportunidade de realizar o tratamento ao grupo que recebeu a simulação.

Possíveis riscos e desconfortos: A rTMS é um tratamento que tem sido muito bem tolerado. O efeito colateral mais relatado foi cefaléia (dor de cabeça) em 23% dos pacientes. Convulsões são raras e só foram reportadas em 2 pacientes que receberam estimulação de alta frequência, o que não é deste estudo, que utiliza baixa frequência. Existe o risco da punção venosa, que é um procedimento corriqueiro e de baixíssimo risco. Os riscos da punção venosa são um mal-estar passageiro ou mancha roxa no local da coleta de sangue. Serão retirados 10 ml de sangue, o que não compromete a saúde do paciente. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal. Não será feita nenhuma alteração na medicação em uso pelo paciente.

Possíveis benefícios: Há uma série de estudos que mostram melhora significativa nas alucinações auditivas de pacientes que realizaram este tratamento, comparados aos pacientes que receberam estímulo placebo (sham).

Confidencialidade: Todas as informações coletadas permanecerão estritamente confidenciais e somente o pessoal envolvido neste estudo terá acesso a elas. As informações obtidas através deste estudo podem ser publicadas com finalidade científica, mantendo-se o anonimato dos participantes.

Dúvidas ou emergência: Em caso de dúvidas quanto aos seus direitos ou à pesquisa e/ou qualquer emergência, contatar o Dr. Danilo Rocha através dos telefones (51) 91074922 ou (51) 30628027, ou a Dra. Gabriela Favalli através dos telefones (51) 21018294 ou (51) 99197099.

Declaração: Eu declaro que compreendi as informações e discuti amplamente com o (a) Dr. Danilo Rocha ou Dra. Gabriela Favalli todas as questões relacionadas ao estudo. Eu entendo que minha participação neste estudo é voluntária e que posso me retirar do estudo a qualquer momento, bastando, para isso, comunicar a decisão sem que isto venha a prejudicar meu atendimento neste hospital.

Eu, _____, (paciente) abaixo assinado, concordo em participar do estudo proposto.

Ass.:_____

Eu, _____, (responsável pelo paciente) abaixo assinado, concordo em participar do estudo proposto.

Ass.:_____

Porto Alegre, ___/___/ 20__.

Pesquisador responsável: Dr Paulo Silva Belmonte de Abreu.

_____

ANEXO H – PRODUÇÃO ASSOCIADA: PÔSTER PARA A 29ª SEMANA CIENTÍFICA DO HCPA

HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE- RS

UFRGS UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

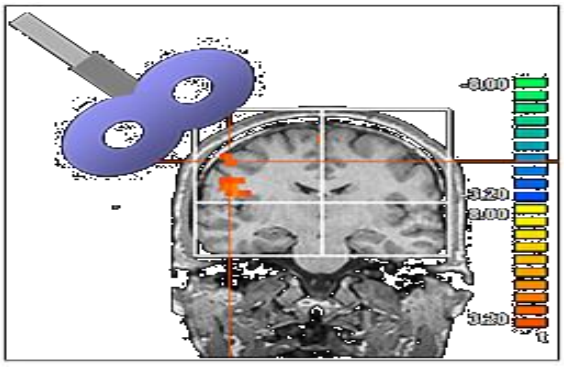
EFEITO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETIDA DE BAIXA FREQUÊNCIA EM REGIÃO TEMPORO-PARIETAL ESQUERDA SOBRE A QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS REFRATÁRIOS COM ALUCINAÇÕES AUDITIVAS PERSISTENTES: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Autores: Danilo Rocha, Alexei Gil, Lauro Juliano, Mariana Ferreira, Paulo Belmonte de Abreu
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Serviço de Psiquiatria – Prodesq

Resumo:
Esquizofrenia é um distúrbio psicótico complexo e heterogêneo que caracteriza-se pela ocorrência de sintomas como delírios, alucinações, distúrbios de pensamento, alteração de afeto e disfunção cognitiva.
Alucinações auditivas estão presentes em 50% a 70% dos pacientes portadores de esquizofrenia (Andreasen e Flaum,1991).Estudos de neuroimagem em pacientes, durante a presença de alucinações auditivas, têm demonstrado ativação de regiões cerebrais relacionadas a percepção da fala, como córtex temporal superior direito e esquerdo, área de Broca e córtex temporoparietal esquerdo (Silbersweig e cols., 1995; Weiss e Heckers, 1999; Lennox et al., 2000; McGuire et al., 1993).

Introdução:
A Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr) é um tratamento que se caracteriza pela liberação de ondas magnéticas através de uma bobina que, quando em contato com o escalpo, transformam-se em ondas
elétricas capazes de modificar a excitabilidade cortical. A EMTr de baixa freqüência (<1Hz) e extensa duração (>15 min), reduz a atividade da área cerebral diretamente estimulada (Siebner e col.,1999; Wassermann 1998).
Estes achados sugerem que a ETMr, quando aplicada ao córtex temporoparietal esquerdo ,pode diminuir asalucinações auditivas.

Objetivos:
Avaliar a eficácia da ETMr de baixa freqüência sobre a qualidade de vida de pacientes esquizofrênicos refratários com alucinações auditivas resistentes ao tratamento com clozapina. Num segundo plano tem como objetivo avaliar
a eficácia deste tratamento na redução das alucinações auditivas e outros sintomas



Método:
Desenho do estudo*:* Ensaio clínico randomizado duplo-cego,comparando a ETMr de baixa freqüência a *sham* (placebo), aplicados na região temporoparietal esquerda de pacientes esquizofrênicos que apresentam alucinações auditivas resistentes ao tratamento com clozapina.
Após serem selecionados, um avaliador cego para a randomização aplicará escalas de avaliação:
DBP0 (baseline): antes de iniciar a EMT
DBP1S: 1ª semana, 5 sessão de tratamento
DBP2S: 2ª semana, 10 sessão de tratamento
DBP3S: 3ª semana, 15ª sessão
DBP4S: 4ª semana, após 20 sessões
DBP8S: 8ª semana, após 8 semanas
INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO:
OPCRIT
Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)
QLS (Quality of Life Scale)
Escala para avaliação de alucinações (Hoffman, 2003)
Escala FAST de funcionalidade
CGI

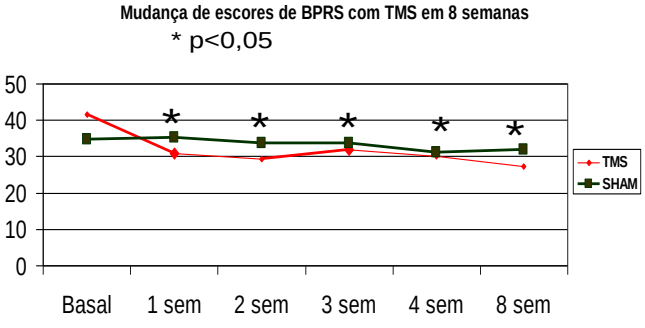
Discussão:
Houve uma redução estatisticamente significativa nos escores da BPRS no grupo ativo comparado ao grupo sham (p= 0,016 1ª semana, 0,008 2ª semana, 0,028 3ª semana, 0,016 4ª semana e 0,011 8ª semana)
Tendência: Hoffman (p=0,08)
Tendência de melhora de qualidade de vida e impressão clínica global(p=0,06)
Limitações: tamanho da amostra
Recomendações: aumento da amostra

Referências:
PASCUAL-LEONE, A.; HOUSER, C.M.; REESE, K.; SHOTLAND, L.I.; GRAFMAN, J.; SATO, S.; VALLS-SOLÉ, J.; BRASIL-NETO, J.P.; WASSERMANN, E.M.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. Electroencephalography and clinical Neurophysiology, v. 89, p.120-30,1993.
HOFFMAN, R.E.; BOUTROS, N.N.; BERMAN, R.M.; ROESSLER, E.; BELGER, A.; KRYSTAL, J.H.; CHARNEY, D.S. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated voices. Biological Psychiatry, v. 46, n.1, p. 130-132, 1999.

Test Statistics[b]

	DBP2M	DBP1M	DBP1S	DBP2S	DBP3S
Mann-Whitney U	,500	1,000	1,000	,000	2,000
Wilcoxon W	15,500	16,000	16,000	15,000	17,000
Z	-2,546	-2,402	-2,410	-2,635	-2,200
Asymp. Sig. (2-tailed)	,011	,016	,016	,008	,028
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008[a]	,016[a]	,016[a]	,008[a]	,032[a]

a. Not corrected for ties.
b. Grouping Variable: condição



HCPA Financiamento FIPE-HCPA + Fundação Gerdau GERDAU