



UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA

Tese de Mestrado em Ciências do Sono

**A relação entre os padrões do ciclo sono-vigília e os sintomas
positivos e negativos da esquizofrenia**

Pedro Manuel Marques Afonso

2008



UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA

Curso de Mestrado em Ciências do Sono (II edição) 2006-2008

**A relação entre os padrões do ciclo sono-vigília e os sintomas
positivos e negativos da esquizofrenia**

Pedro Afonso

2008

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, destinada à obtenção do Grau de Mestre em Ciências do Sono.

Orientadora: Professora Doutora Maria Luísa Figueira

A impressão desta dissertação foi aprovada em comissão coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em reunião de 14 de Outubro de 2008.

RESUMO

As alterações do sono são frequentemente observadas em doentes com esquizofrenia. No presente trabalho pretendeu-se estudar a relação entre os padrões do ciclo sono-vigília e os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Para o efeito, num total de 23 doentes com idades compreendidas entre os 18 e 55 anos, estabilizados clinicamente há pelo menos um mês e seguidos em ambulatório, seleccionaram-se duas amostras com o diagnóstico de Esquizofrenia e Perturbação Esquizoafectiva, segundo o instrumento de classificação DSM IV TR. A primeira amostra (N=11) corresponde a doentes com um predomínio de sintomas positivos (grupo 1), segundo a escala PANNS, enquanto a segunda amostra (N=12) diz respeito a doentes como um predomínio de sintomas negativos (grupo 2), segundo a mesma escala. Foram usados os seguintes instrumentos de avaliação: a escala PANNS para avaliar a psicopatologia, a escala Pittsburgh para avaliar a qualidade do sono, a escala WHOQOL-BREF para avaliar a qualidade de vida e a actigrafia (consecutiva por sete dias) para avaliar os ciclos sono-vigília. Neste estudo verificou-se uma concordância entre os dados do sono referidos pelos doentes e dos dados obtidos pela actigrafia. Da análise dos dados apresentados, observou-se uma correlação positiva estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a qualidade do sono e a qualidade de vida. Verificou-se ainda a existência de uma correlação negativa estatisticamente significativa, entre a psicopatologia e a qualidade de vida (PANNS total, subescala PANNS psicopatologia e subescala PANNS positiva $p < 0,01$; subescala PANNS negativa $p < 0,05$). Obtivemos também uma correlação estatisticamente significativa, neste caso, positiva, entre a qualidade do sono e a psicopatologia, na subescala PANNS de psicopatologia ($p < 0,05$) e na PANNS total ($p < 0,01$). Cerca de 48% do total população estudada (N=11) apresentava um padrão irregular do ciclo sono-vigília. Apesar do grupo 1 apresentar um maior de casos (N=7) comparativamente ao grupo 2 (N=4) de padrão irregular do sono, as diferenças não foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Palavras-chave: Esquizofrenia, Actigrafia, Ciclos Sono-Vigília, Sintomas Positivos e Negativos.

ABSTRACT

Sleep disturbances are very common in schizophrenia. In this study we evaluate the relationship between sleep patterns and sleep-wake cycles and schizophrenia positive and negative symptoms. We studied 23 out-patients between with ages 18 and 55, who were clinically stabilized for at least one month, with schizophrenia and schizoaffective disorder according to the DSM IV TR classification, and divided into two samples. The first sample (n=11) included patients with predominantly positive symptoms (group 1), and the second sample included patients with predominantly negative symptoms (group 2) according to the PANNS scale. Both groups were analysed using the PANNS scale to evaluate psychopathology, the Pittsburgh scale to evaluate sleep quality, the WHOQOL-BREF scale to evaluate quality of life, and finally the actigraphy (for seven consecutive days) to evaluate sleep-wake patterns. In this study we have observed a correspondence between sleep data reported by the patients and sleep data obtain by actigraphy. After analyzing the results we find a positive statistically significant correlation ($p < 0,05$) between quality of sleep and quality of life. There is a significant negative correlation between psychopathology and quality of life (PANNS total, PANNS psychopathology subscale and PANNS positive subscale $p < 0,01$; PANNS negative subscale $p < 0,05$), and also a significant positive correlation between quality of sleep and psychopathology, on the PANNS subscale of psychopathology ($p < 0,05$) and in PANNS total ($p < 0,01$). About 48% (N=11) of the total population studied had an irregular sleep-wake cycle. Despite this, group 1 had a higher number of cases (N=7) compared to the group 2 (N=4), We didn't find statistically differences between the two groups ($p < 0,05$).

Key Words: Schizophrenia, Actigraphy, Sleep-Wake Cycles, Positive and Negative Symptoms.

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	4
PREFÁCIO	7
AGRADECIMENTOS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da esquizofrenia	11
1.1.1 Os sintomas positivos e os sintomas negativos	14
1.2 O sono normal	17
1.3 O sono e a esquizofrenia	20
1.4 O ciclo sono-vigília	23
1.4.1 Regulação molecular do relógio biológico	26
1.4.2 Vias de sincronização do relógio biológico	27
1.5 Alterações dos padrões do ciclo sono-vigília	29
1.5.1 Trabalho por turnos	31
1.5.2 Síndrome de mudança rápida de fusos horários (<i>Jet Lag</i>)	31
1.5.3 Síndrome de atraso na fase de sono	32
1.5.4 Síndrome de avanço na fase do sono	32
1.5.5 Síndrome de ciclo sono-vigília diferente das 24 horas	33
1.5.6 Padrão irregular do ciclo sono-vigília	34
2. OBJECTIVOS	36
2.1 Hipóteses a testar	36
3. MATERIAL E MÉTODOS	37
3.1 Material	37
3.1.1 Critérios de selecção da amostra	37
3.1.2 Critérios de exclusão da amostra	37
3.1.3 Caracterização da amostra	37
3.2 Métodos	37
3.2.1 Instrumentos de avaliação	38
3.2.1.1 Questionário	38
3.2.1.2 Diário do sono	38

3.2.1.3 Escala WHOQOL-BREF	38
3.2.1.4 Escala PANNS	40
3.2.1.5 Escala Pittsburgh	41
3.2.1.6 Actigrafia	41
3.2.2 Métodos estatísticos	42
4. RESULTADOS	44
4.1 Caracterização sociodemográfica	44
4.2 Caracterização dos antecedentes psiquiátricos	47
4.3 Escala PANNS	48
4.4 Escala Pittsburgh	50
4.5 Escala WHOQOL-BREF	52
4.6 Actigrafia	53
4.7 Correlação de variáveis: escala PANNS, WHOQOL-BREF e Pittsburgh	61
5. DISCUSSÃO	62
5.1 Dados sociodemográficos	62
5.2 Antecedentes psiquiátricos	63
5.3 Escala PANNS	64
5.4 Escala Pittsburgh	65
5.5 Escala WHOQOL-BREF	66
5.6 Actigrafia	67
6. CONCLUSÕES	72
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
8. ANEXOS	86
Anexo I – Termo de consentimento informado	87
Anexo II - Diário do sono	88
Anexo III - Formulário de dados	89
Anexo IV - Resultados estatísticos	90
Anexo V – Escala de Pittsburg	97
Anexo VII – Escala WHOQOL-BREF	103
Anexo VI – Escala PANNS	111

PREFÁCIO

Este trabalho de investigação que serve de tese de dissertação do Curso de Mestrado em Ciências do Sono (II edição) 2006-2008 conjuga duas áreas do meu interesse: a esquizofrenia e o sono. Se é verdade de que o interesse pela esquizofrenia já dura há alguns anos, mais precisamente desde o início do internato em psiquiatria, a área do sono é uma descoberta recente.

Na prática clínica, verificamos que as alterações do sono na esquizofrenia são frequentemente reportadas, quer pelos próprios doentes, quer pelos familiares. Com efeito, foi este o ponto de partida para a definição do objecto de estudo desta Tese.

A elaboração deste trabalho, num certo sentido, acabou por ser um privilégio, dado que, as alterações do sono na esquizofrenia constituem uma área ainda pouco estudada, possibilitando, por conseguinte, um extenso campo de investigação. Apesar disso, surgiram ao longo da realização deste trabalho algumas dificuldades. A limitação do tempo, e o facto de ter apenas disponível um actígrafo para o presente estudo, acabaram por condicionar o tamanho da amostra. Para além deste inconveniente, houve ainda cinco doentes que não completaram o protocolo de investigação, uma vez que não realizaram a actigrafia.

Contudo, e mesmo perante algumas dificuldades – que surgem em todos os trabalhos de investigação – o balanço é globalmente positivo. A oportunidade de estudar os padrões do ciclo sono-vigília por um período consecutivo de sete dias, além de ter fornecido elementos importantes para este trabalho, forneceu também informação clínica de grande valor sobre os hábitos de sono destes doentes.

Não obstante o entusiasmo obtido pelos resultados deste trabalho de investigação, predominantemente clínico, ficam obviamente muitas respostas por dar. Refiro-me concretamente à explicação fisiopatológica dos achados clínicos deste trabalho. Mas, a investigação em medicina, apesar de iniciada pela inquietude que gera a pergunta, com o desenrolar dos trabalhos, constata-se que a procura da resposta – a essa mesma pergunta – origina muitas vezes novas dúvidas e questões. Ao fim ao cabo sempre foi assim, e talvez por isso é que o caminho da investigação muitas vezes se transforma num vício; o vício da busca da verdade.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria Luísa Figueira, não apenas pela orientação desta Tese, mas, acima de tudo, pela sua solicitude e pelo apoio generoso que me tem dado ao longo da minha formação.

À Professora Doutora Teresa Paiva pelo entusiasmo e conhecimentos transmitidos na área do sono, que se revelaram imprescindíveis para a realização deste trabalho.

À Dra. Sofia Brissos e ao Dr. Vasco Dias pela ajuda prestada na elaboração deste trabalho, designadamente no recrutamento de doentes.

Ao Dr. Alberto Leal e aos técnicos do Serviço de Electroencefalografia do Hospital Júlio de Matos pela disponibilidade e colaboração ao nível da actigrafia.

À minha família, pelo tempo que a privei para a realização deste trabalho.

Lisboa, 26 de Outubro de 2008

(Pedro Afonso)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios de diagnóstico para esquizofrenia	13
Tabela 2	Estádios do sono e principais características fisiológicas	18
Tabela 3	Distribuição do sono normal ao longo da noite	19
Tabela 4	Caracterização sociodemográfica da amostra	44
Tabela 5	Caracterização da actividade profissional do Grupo 1	46
Tabela 6	Caracterização dos sub-diagnósticos, número de internamentos e tempo de evolução da doença	47
Tabela 7	Resultados escala PANNS	49
Tabela 8	Resultados da escala Pittsburgh	50
Tabela 9	Resultados escala WHOQOL-BREF	52
Tabela 10	Resultados da actigrafia	53
Tabela 11	Resultados da actigrafia (continuação)	55
Tabela 12	Resultados da correlação de variáveis: escala PANNS, escala WHOQOL BREF e escala Pittsburgh	61
Tabela 13	Resultados das escalas (resumo)	64
Tabela 14	Resultados da actigrafia (resumo)	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Hipnograma normal	20
Figura 2	Processo S e C e regulação do ritmo circadiano	24
Figura 3	O efeito da luz no ciclo sono-vigília	25
Figura 4	Regulação molecular do relógio biológico	26
Figura 5	Vias de sincronização do relógio biológico	28
Figura 6	Alterações primárias do ciclo sono-vigília	30
Figura 7	Distribuição do grupo 1 segundo o sexo	45
Figura 8	Distribuição do grupo 2 segundo o sexo	45
Figura 9	Caracterização da actividade profissional	46
Figura 10	Subtipos de diagnóstico - grupo 1	48
Figura 11	Subtipos de diagnóstico - grupo 2	48
Figura 12	Resultados escala PANNS	49
Figura 13	Resultados escala Pittsburgh – total e subescalas	51
Figura 14	Resultados escala Pittsburgh – pontuação total	51
Figura 15	Resultados escala WHOQOL-BREF	53
Figura 16	Actividade e inactividade/sono – grupo 1	54
Figura 17	Actividade e inactividade/sono – grupo 2	55
Figura 18	Resultados comparativos da actigrafia	57
Figura 19	Alternância sono-vigília – grupo 1	57
Figura 20	Alternância sono-vigília – grupo 2	58
Figura 21	Exemplo de padrão normal do ciclo sono-vigília	58
Figura 22	Exemplo de padrão irregular do ciclo sono-vigília	59
Figura 23	Percentagem total de casos de padrão Irregular de alternância sono-vigília	60

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da esquizofrenia

Encontramos descrições da esquizofrenia — que representa o paradigma da loucura — desde a Grécia antiga. Mas foi só no século XVIII com More — designando a patologia como demência precoce — que se começa a considerar esta doença como entidade clínica própria.

Emil Kraepelin, na VI edição do seu *Tratado de Psiquiatria* (1893), refere-se à *dementia praecox* como uma série de estados com a característica comum da destruição das ligações internas da personalidade psíquica. Como consequência destas alterações surgiam perturbações da vida mental ao nível da esfera emocional e da vontade.

Na verdade, este ilustre psiquiatra alemão acabou por dar um contributo decisivo no estudo desta enfermidade. Fê-lo durante décadas, nas oito edições do seu *Tratado de Psiquiatria* que foram publicados entre 1883 e 1915, através de um trabalho pormenorizado de descrição clínica da patologia, distinguindo-a e estabelecendo limites, face a outras síndromes psiquiátricas, como por exemplo, a psicose maníaco-depressiva (doença bipolar) e a demência de Alzheimer que também origina uma acentuada deterioração cognitiva.

Foi no início do século XX, que o psiquiatra suíço, Eugen Bleuler (1911), introduz a designação “esquizofrenia” pela qual a doença é hoje conhecida. A palavra esquizofrenia deriva do grego e etimologicamente corresponde a *schizein*, fenda ou cisão, e *Phrenós*, que significa pensamento. Bleuler, contrapondo ao critério evolutivo imposto por Kraepelin, privilegia “o aqui e agora”, optando por definir com precisão os critérios de diagnóstico da doença. Os alicerces desse esforço acabaram por se expressar na famosa tríade sintomática da esquizofrenia: autismo, ambivalência afectiva e a perda da associação das ideias. Além destes, considerou ainda outros sintomas acessórios, tais como: os delírios e as alucinações que, de resto, também eram observados noutras perturbações.

Terminada a II Guerra Mundial, em 1945, Kurt Schneider ocupa a cadeira de psiquiatria de Heidelberg, iniciando um trabalho científico metódico, recuperando a ideia de Kraepelin, de que as doenças mentais, e em especial as psicoses, deveriam ser definidas, acima de tudo, através da psicopatologia clínica. Relativamente à esquizofrenia, Kurt Schneider descreve os sintomas de primeira ordem — mais relevantes para o diagnóstico e relacionados com o processo esquizofrénico —, nomeadamente: o eco e a divulgação do pensamento, presença de vozes dialogadas e comentadoras da própria actividade, percepções delirantes, vivências de influência, e intervenção alheia ao nível corporal, da

vontade do pensamento ou da afectividade. Definiu ainda os sintomas de segunda ordem, resultantes secundariamente do processo mórbido: intuições delirantes, pseudo-alucinações, perplexidade, distímias, e empobrecimento da vida afectiva. Com este contributo, ficou recuperada a tradição da escola alemã, sendo dado destaque a um conjunto de sintomas, tendo em vista distinguir a esquizofrenia da psicose maníaco-depressiva.

Seguiram-se inúmeras descrições de outros diagnósticos “aparentados” com a esquizofrenia, que na altura foram polémicos e pouco consensuais. Este grupo de quadros clínicos fora englobado dentro de um “espectro paranóide”. Dentro deste contexto, Munro (1981) propôs a existência de um espectro contínuo em que os pólos seriam representados pela paranóia e pela esquizofrenia paranóide. Daí que muitos autores defendam de que faria mais sentido falar de “esquizofrenias” (no plural) dada a heterogeneidade clínica desta patologia.

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica que atinge cerca de 1% da população, sendo distribuída de forma igual pelos dois sexos (APA, 2000). Manifesta-se habitualmente na parte final da adolescência, ou no início da vida adulta. O seu aparecimento para os indivíduos do sexo feminino ocorre entre os 15 e os 25 anos de idade, no caso do sexo masculino estes valores passam para os 25 a 30 anos de idade (Lewine RRJ, 1981). Esta doença encontra-se identificada, praticamente em todo o mundo, atingindo todas as classes sociais, e raças.

No entanto, decorrido mais de um século do início da psiquiatria biológica — na qual Kraepelin teve um contributo decisivo — , a verdade é que a esquizofrenia continua a encerrar inúmeros mistérios. Apesar das várias tentativas realizadas no sentido de encontrar um marcador biológico para a doença, actualmente o seu diagnóstico continua a ser predominantemente clínico.

Com efeito, a esquizofrenia apresenta um conjunto de sintomas bastante diversificado e complexo, sendo por vezes de difícil detecção nas fases iniciais da doença. Estes sintomas envolvem aspectos ligados ao pensamento (forma e conteúdo), à percepção, ao rendimento cognitivo, à afectividade e ao comportamento, conduzindo a défices nas relações interpessoais e a uma perda de contacto com a realidade.

Como já foi referido anteriormente, os limites da esquizofrenia nem sempre foram claros e consensuais. Perante o polimorfismo sintomático, as variações da sua forma de apresentação e a própria heterogeneidade da evolução, torna-se difícil definir clinicamente a doença. Por essa razão, surgiu a necessidade de adoptar critérios de classificação de modo a

objectivar o mais possível o diagnóstico. O quadro 1 resume os critérios de diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria (DSM IV TR).

Critérios de diagnóstico para Esquizofrenia

- A. Sintomas característicos: dois (ou mais) dos seguintes, cada um presente por uma porção significativa de tempo, durante o período de um mês (ou menos se tratado com êxito):
- 1) Ideias delirantes
 - 2) Alucinações
 - 3) Discurso desorganizado (por exemplo, descarrilamento ou incoerência frequente)
 - 4) Comportamento marcadamente desorganizado ou catatónico
 - 5) Sintomas negativos, isto é embotamento afectivo, alogia ou avolição

Nota: Só é necessário um sintoma do critério A caso as ideias delirantes possuam carácter bizarro ou as alucinações consistam numa voz comentando o comportamento ou pensamento da pessoa ou duas ou mais vozes conversando entre elas.

- B. Disfunção social/ocupacional: desde o início da perturbação por um período significativo de tempo uma ou mais áreas major de funcionamento tal como o trabalho, relacionamento interpessoal ou cuidado com o próprio, estejam marcadamente abaixo do nível atingido antes do início (ou quando se inicia na infância ou na adolescência a incapacidade para atingir o nível interpessoal, académico ou ocupacional esperado).
- C. Duração: os sinais contínuos da perturbação persistem pelo menos durante seis meses devem estar incluídos pelo menos um mês de sintomas (ou menos, se tratados com êxito) que preencham o critério A (isto é, sintomas da fase activa) e podem estar incluídos períodos de sintomas prodrómicos ou residuais os sinais da perturbação podem manifestar-se apenas por sintomas negativos ou dois ou mais sintomas apresentados de forma atenuada enumerados no Critério A (por exemplo, crenças estranhas, experiências preceptivas pouco habituais).
- D. Exclusão de Perturbação Esquizaffectiva ou do Humor: a Perturbação Esquizaffectiva ou a Perturbação do Humor com Características Psicóticas tenham sido excluídas devido a (não tenham ocorrido simultaneamente com os sintomas de fase activa ou os episódios de Depressão “Major”, Maníacos ou Mistos; ou caso os episódios de alteração do humor tenham ocorrido durante os sintomas de fase activa mas a sua duração total tenha sido mais curta do que a duração dos períodos activos residuais).
- E. Exclusão de perturbações relacionadas com ingestão de substâncias ou perturbações físicas: a perturbação não seja devida aos efeitos fisiológicos directos de uma substância (por exemplo, abuso de drogas ou medicamentos) ou a um estado físico geral.
- F. Relação com a Perturbação Global do Desenvolvimento: caso exista história de Perturbação Autística ou de outra Perturbação Global do Desenvolvimento, o diagnóstico adicional de Esquizofrenia só é realizado se estiverem presentes ideias delirantes ou alucinações dominantes por um período mínimo de um mês (ou pelo menos, se tratadas com êxito).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico para Esquizofrenia – extraído do DSM IV TR (APA, 2000).

Além dos sintomas de diagnóstico, a própria esquizofrenia é classificada em subtipos. Os subtipos da esquizofrenia são definidos pela sintomatologia predominante na altura da avaliação. Segundo o DSM IV TR são considerados 5 subtipos de esquizofrenia: tipo paranóide, tipo desorganizado (hebefrénica), tipo catatónico, tipo indiferenciado e tipo residual.

1.1.1 Os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia

A terminologia dicotómica utilizada para caracterizar os sintomas da esquizofrenia em positivos e negativos foi inicialmente proposta no século XIX por Reynolds e Jackson (Berrios GE, 1985). Neste caso, os sintomas negativos eram produzidos pela perda de determinadas funções causada por uma lesão anatómica no sistema nervoso central conceptualizada como primária. Os sintomas positivos eram por sua vez originados por um sistema neurofisiológico intacto mas que se encontrava desinibido pelas lesões originais.

Já no século XX e no início da década de 80, Crow (1981) em Inglaterra e um pouco mais tarde, Andreasen nos Estados Unidos da América (1985), voltaram a debruçar os seus trabalhos para esta dicotomia (sintomas positivos versus sintomas negativos). Crow desenvolve uma conceptualização da esquizofrenia categorial, propondo dois tipos de esquizofrenia, relacionados com um processo patológico distinto:

O tipo I encontrava-se associado aos sintomas positivos da doença, em que o mecanismo fisiopatológico seria provocado por um excesso de receptores (D2) dopaminérgicos. Este tipo estaria associado a uma melhor resposta ao tratamento farmacológico e a um melhor prognóstico.

No tipo II, ocorreria um predomínio de sintomas negativos da doença (preponderância de sintomas deficitários) e estaria associado a uma anomalia anatómica cerebral, reflectida através das dilatações ventriculares e da atrofia cortical. A resposta ao tratamento, neste caso, seria menos favorável e consequentemente haveria um pior prognóstico.

Por sua vez, Nancy Andreasen baseando-se na fenomenologia clínica da esquizofrenia, elabora uma conceptualização dimensional e sugere três tipos subtipos da patologia: positivo, negativo e misto. Com este modelo dimensional, Andreasen propôs explorar uma ligação entre um sintoma (ou uma síndrome) e uma afecção orgânica precisa. Neste caso, para esta autora, o ideal seria definir os sintomas de forma a poder identificar os mecanismos neurológicos subjacentes. O primeiro suporte científico para esta distinção veio revelar-se através da descoberta de que os doentes com sintomas negativos apresentam os

ventrículos cerebrais maiores (Andreasen et al, 1982). Um pouco mais tarde, e neste contexto, foram desenvolvidas por esta psiquiatra americana, e pela sua equipa da Universidade de Iowa, escalas específicas para avaliação psicopatológica dos sintomas positivos e negativos: a Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS, 1983) e a Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS, 1984).

Embora, na maioria dos casos, ambos os sintomas (positivos e negativos) coexistam em simultâneo, habitualmente na fase aguda da doença sobressaem mais os sintomas positivos da esquizofrenia: as ideias delirantes, as alterações da forma do pensamento, as alterações do comportamento, as alucinações, as alterações da percepção e as perturbações dos afectos.

Em oposição aos sintomas positivos, anteriormente referidos, existem um conjunto de sintomas conhecidos como “negativos” que acompanham a evolução da doença e que reflectem um estado deficitário ao nível da motivação, das emoções, do discurso, pensamento e das relações interpessoais. Como exemplo dos sintomas negativos da esquizofrenia temos: a abulia, a anedonia, o isolamento social, o embotamento afectivo e a pobreza do conteúdo do pensamento.

A verdade é que a dicotomia da sintomatologia positiva/negativa não abarca toda a fenomenologia da esquizofrenia. Além disso, a maioria dos pacientes apresenta uma sintomatologia mista, variando muitas vezes de intensidade ao longo do tempo a predominância de cada um dos dois grupos de sintomas. Stanley Kay (1990), um dos autores da escala PANNS, mostrou que as formas puramente negativas e positivas não representam senão uma parte muito reduzida das esquizofrenias, visto que a longo prazo as duas dimensões (positivas e negativas) se encontram correlacionadas. De resto, torna-se muitas vezes difícil de distinguir os sintomas negativos primários, dos secundários que podem, neste caso, ser provocados por sintomatologia depressiva que se interpõe no curso da doença, podendo ser ainda resultante dos efeitos secundários dos próprios antipsicóticos.

Já no seu tempo, na era pré-neuroléptica, Sobral Cid (1921), tinha alertado para a dificuldade em definir e limitar o estado deficitário da condição clínica, da própria sintomatologia da doença: «O processo esquizofrénico e o estado de défice para que ele se encaminha confundem-se pois psicologicamente, embora sob o ponto de vista clínica haja toda a conveniência em os distinguir, empregando a expressão “esquizofrenia” para designar o processo mórbido com as suas tendências destrutivas, e reservando especialmente o nome de “demência esquizofrénica” para os estados residuais em que o processo definitivamente se cristaliza».

Um dos críticos da dicotomização classificativa em sintomas positivos e negativos foi Carpenter (1988), questionando, por exemplo, a inclusão do isolamento social no grupo dos sintomas negativos. Para este autor, o isolamento social resulta dos sintomas negativos, positivos e mistos da doença que interactivam com um contexto cultural e interpessoal específico em que o doente se insere.

Um outro aspecto criticado neste modelo, é o aparecimento de uma certa psicopatologia quantitativa, bastante diferente do que até então se entendia por psicopatologia, uma vez que já não se trata de compreender psicologicamente o sentido dos sintomas, com o risco que isso acarreta, mas avaliá-los através de escalas quantificáveis que reclamam ser objectivas (Garrabé J, 2004).

Além destes sintomas, torna-se importante referir os défices cognitivos que surgem associados com esquizofrenia em diversas áreas, como: a capacidade de atenção, o processamento da informação, as funções executivas ou motoras, a memória e a linguagem (Saykin AJ, 1994; Taylor MA & Abrams R, 1984). Embora as alterações cognitivas não façam parte dos critérios de diagnóstico, estas encontram-se habitualmente presentes durante o curso da doença.

As limitações decorrentes da classificação dicotómica levaram ao aparecimento de modelos classificativos multidimensionais mais abrangentes. Neste âmbito, surgiu o modelo piramidal de quatro factores de Kay e Sevy (Kay R & Sevy S, 1990) e o modelo piramidal de cinco factores de Lindstrom e Knorrning (Von Knorrning & Lindstrom, 1994).

Tendo em conta a prática clínica, actualmente observa-se com menor frequência, quer os quadros clínicos floridos com sintomatologia predominantemente positiva, quer os grandes estados de défice habitualmente associados à sintomatologia negativa. A contribuir para este fenómeno estarão provavelmente vários factores, entre os quais: a maior celeridade de diagnóstico e consequentemente uma precoce intervenção terapêutica, além do aparecimento dos antipsicóticos atípicos, há uns anos atrás, que permitiram diminuir a intensidade da sintomatologia negativa frequentemente observada nesta patologia.

Esta nova “realidade psicopatológica”, poderá levantar uma nova discussão sobre os modelos classificativos da esquizofrenia, fazendo, quiçá, valorizar mais o disfuncionamento cognitivo que a doença frequentemente acarreta.

1.2 O sono normal

O sono é uma necessidade vital em todos os animais. Embora se conheça hoje algumas das funções do sono (por exemplo, consolidação da memória, remodelação da função sináptica, produção de hormona do crescimento, etc.), a verdade é que o sono continua a esconder vários enigmas.

No Homem, o sono ocorre normalmente numa posição reclinada, com os olhos fechados, caracterizando-se por um estado em que se verifica uma alteração do estado de consciência reversível, uma redução da actividade e uma diminuição da sensibilidade aos estímulos externos.

No adulto, o sono do segue um determinado padrão que normalmente se desenrola ao longo da noite. A polissonografia é o método habitualmente utilizado para o estudo do sono. Esta técnica recorre a três variáveis para caracterizar as diferentes fases do sono: o electroencefalograma (EEG) para registo das ondas eléctricas cerebrais, o electro-oculograma (EOG) para detectar os movimentos oculares e, finalmente, o electromiograma (EMG) destinado a avaliar o tónus muscular. É, portanto, através da combinação destes três parâmetros que é feita a classificação das várias fases do sono.

Deste modo, podemos dividir o sono em dois grandes estados que vão alternando entre si ao longo da noite: o sono lento (NREM) e o sono paradoxal (REM). O sono NREM é caracterizado no EEG pela presença de ondas sincronizadas e de grande amplitude (ondas Delta). É subdividido em quatro estádios, sendo o último aquele que corresponde o sono mais profundo. O sono REM ao nível do EEG é caracterizado por ondas dessincronizadas e de baixa amplitude.

Após o início do sono a frequência do EEG reduz, a amplitude aumenta e o tónus muscular vai diminuindo gradualmente. Os quatro estádios do sono NREM distinguem-se por um aumento progressivo de ondas de baixa frequência e de grande amplitude, designadas por ondas delta. No sono NREM observa-se um predomínio do sistema nervoso parassimpático com redução da frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura corporal e do consumo de oxigénio.

O sono REM segue-se a um período de sono NREM – alternando com este ao longo da noite – e caracteriza-se por altas frequências mistas no EEG, atonia muscular, movimentos oculares rápidos, respiração e batimentos cardíacos irregulares.

Neste caso, verifica-se um predomínio do sistema nervoso simpático com uma grande variabilidade da frequência cardíaca e respiratória, além de uma intensa actividade onírica.

Estádio do Sono	EEG	EOG	EMG
Vigília	Predomínio de ondas Alfa (8-13 Hz)	Variável	Normal
NREM			
Fase 1	Redução da actividade alfa (menos de 50% da época). Aparecimento de ondas Beta (≥ 14 Hz) e Teta (4-7 Hz) Aparecimento de pontas de vertex	Mov. Oculares lentos	Reduzido
Fase 2	Presença de complexos K e fusos do sono Ondas delta presentes e com duração < 20% do total da época	Ausência	Reduzido
Fase 3	20-50% ondas Delta	Ausência	Reduzido
Fase 4 ¹	> 50 % da época de ondas Delta	Ausência	Reduzido
REM	Frequências mistas de baixa amplitude, ondas em "dente de serra" Podem ocorrer ondas Alfa	Movimentos oculares rápidos	Atonia

Tabela 2 – Estádios do sono e principais características fisiológicas

O sono NREM e o sono REM alternam entre si, três a seis vezes ao longo da noite, com um intervalo de aproximadamente 90 minutos, com um sono de duração em torno das oito horas. Apesar da alternância entre estas duas fases do sono, na realidade o tempo passado em cada uma delas não é igual (ver tabela 1).

A maior parte do sono ocorre em fase NREM (cerca de 75-85%), enquanto o restante tempo ocorre em fase REM (cerca de 20-25%) e em fase de vigília (cerca de 5%), embora, na maior parte das vezes, não haja memória para este período.

No caso do sono lento (NREM), a duração de cada ciclo vai-se reduzindo ao longo da noite (designadamente os estádios 3 e 4), ao passo que a duração do ciclo do sono REM vai aumentado ao longo da noite (ver figura 1).

¹ Recentemente, em Abril de 2007, a American Academy of Sleep Medicine (AASM) publicou "The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events" (Iber et al. 2007, www.aasm.org), tendo em vista substituir o antigo sistema de classificação do sono de Rechtschaffen & Kales (1968). Neste caso, foi proposto o desaparecimento da fase 4 no sono NREM; ou seja, procedeu-se à combinação das fases 3 e 4 numa única fase.

A macroestrutura do sono

O Sono inicia-se em fase NREM

O ciclo NREM/REM ocorre 3 a 6 vezes durante a noite com intervalos de 90 a 120 minutos

A distribuição do sono pelas várias fases ocorre da seguinte forma:

Fase NREM (75-80%)

Estádio 1 (2-5%)

Estádio 2 (45-55%)

Estádio 3 (3-8%)

Estádio 4 (10-15%)

Fase REM (20-25%)

Vigília (<5%)

Tabela 3 – Distribuição do sono normal ao longo da noite (adaptado de Carskadon & Dement, 2005)

A duração do sono vai-se reduzindo ao longo da vida. Um recém-nascido passa a maior parte do dia a dormir. A partir da sexta década de vida assiste-se a uma redução da duração do sono e a uma maior fragmentação.

No que diz respeito à estrutura do sono, observam-se também algumas alterações com a idade. Nos primeiros meses de vida não é clara a diferenciação das fases do sono. O sono NREM (SWS) surge por entre os dois e os seis meses de idade. Nesta altura, as fases 3 e 4 são proeminentes. Até cerca dos 3 anos a alternância entre sono REM e NREM ocorre com intervalos um pouco mais curtos (50-60 minutos). Com a idade a fase 3 e 4 do sono NREM vai diminuindo. A fase 1 e os despertares aumentam com a idade.

O hipnograma (ver figura 1) é uma representação gráfica das várias fases do sono ao longo da noite.

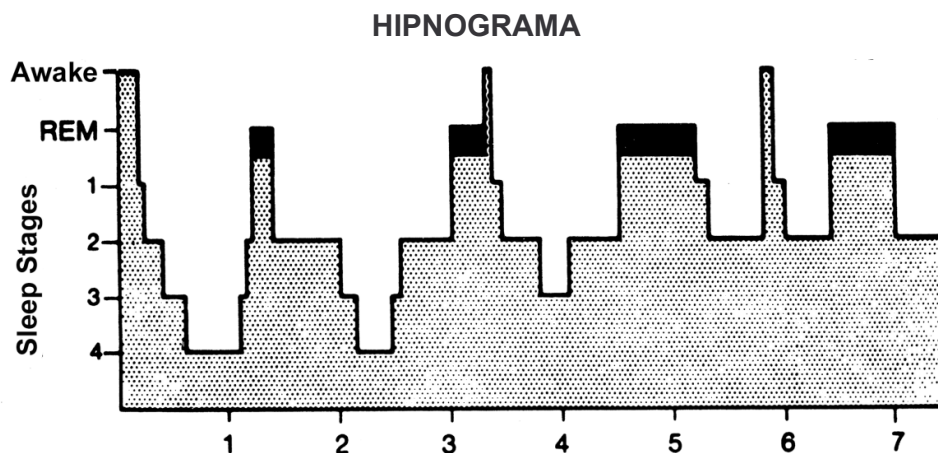


Fig.1 – Hipnograma normal (extraído de Kales & Kales, 1974)

O sono é regulado por vários factores, tais como: a idade, factores ambientais, medicamentos, alimentos, álcool, drogas, etc. No cérebro, o sono é controlado através do hipotálamo, mais precisamente pelo núcleo ventrolateral pré-óptico, enquanto a vigília é regulada pelo hipotálamo lateral posterior (Roth T, 2004).

1.3 O sono e a esquizofrenia

Já em 1950, Bleuler – que deu o nome à doença, tal como a hoje a conhecemos –, referiu claramente nos seus trabalhos que, na esquizofrenia, o sono encontra-se perturbado. Chegou mesmo a surgir uma teoria curiosa, na qual se estabelecia uma ligação entre as alucinações observadas na esquizofrenia com os sonhos. Num certo sentido, as alucinações seriam uma forma de “sonhar acordado”.

Por sua vez, Dement, em 1955, comprovou que a quantidade, a qualidade e a distribuição dos movimentos oculares rápidos em doentes com esquizofrenia (não medicados) não apresentava alterações significativas face a um grupo de controlo de indivíduos saudáveis (Dement W., 1955). Além disso, os doentes com esquizofrenia quando acordados durante o sono REM eram capazes de recordar os sonhos, tal como os indivíduos saudáveis.

Apesar destes achados, vários relatos de doentes e dados fornecidos por polissonografia, indicam que a esquizofrenia se encontra associada a alterações do sono: insónia, aumento da latência do sono, diminuição do sono lento profundo e redução da latência de REM (Monti JM, 2005).

Os antipsicóticos também têm implicações no sono. Neste caso, os doentes com esquizofrenia medicados apresentam uma melhoria do sono, nomeadamente na continuidade e na quantidade de sono lento (Salin-Pascual RJ, 1999). Os antipsicóticos atípicos, ao nível do sono, parecem ter alguma vantagem terapêutica quando comparados com os antipsicóticos clássicos, visto proporcionarem uma maior quantidade de fase 2 (sono NREM) e uma redução da fase 1 (sono NREM), (Wetter TC, 1996). Por outro lado, a descontinuação dos antipsicóticos origina uma deterioração progressiva do sono (Chemerinski E, 2002) observando-se uma redução do sono REM e da latência do sono REM (Neylan TC, 1992).

Se é verdade que as alterações do sono são frequentemente observadas em doentes com esquizofrenia (Keshavan MS *et al.*, 1990; Taylor SF *et al.*, 1991; Tandon R, *et al.*, 1992), elas também são exacerbadas durante os surtos psicóticos (Kupfer DJ *et al.*, 1970). Apesar da arquitectura do sono melhorar com o tratamento neurolépticos, em muitos casos o sono permanece fragmentado e não regressa ao padrão normal (Taylor SF *et al.*, 1991) sugerindo que estas alterações têm uma relevância fisiopatológica.

No caso da insónia, é frequente observar-se um aumento de latência do sono (fase 2) nesta população de doentes comprovada por polissonografia (Tandon *et al.*, 1992; Benson *et al.*, 1996; Hoffmann *et al.*, 2000). Uma das explicações para este fenómeno poderá ser dada através da hiperactividade da dopamina nos receptores D2 que, de resto, é um dos elementos-chave na hipótese dopaminérgica da etiologia da esquizofrenia.

Experimentalmente verificou-se que os agonistas dos receptores dopaminérgicos D2, como é o caso da bromocriptina, apormorfina e o pergolide, originavam uma redução do tempo de sono e um aumento do estado de vigília (Monti *et al.*, 1988).

Todavia, em modelos animais e em estudos *post-mortem* de doentes com esquizofrenia constatou-se existir uma redução da actividade GABA (Wassef *et al.*, 1999; Wassef, Baker & Kochan, 2003) o que poderá contribuir para a insónia apresentada por estes doentes. De resto, os doentes com esquizofrenia com insónia têm um risco aumentado de agravar os sintomas positivos após a descontinuação da terapêutica (Chemerinski E, 2002).

Existem dados que suportam a associação das alterações dos ciclos sono-vigília e o sistema endógeno circadiano em doenças psiquiátricas, nomeadamente na depressão e na esquizofrenia (Boivin DB, 2000). Dispomos também de dados que revelam que alguns doentes com esquizofrenia apresentam alterações do ciclo sono-vigília, designadamente, avanço de fase e hipersónia com sesta diurnas (Wirz-Justice A, 2001). De resto, a má qualidade do sono observada em doentes com esta patologia, encontra-se por sua vez também associada a uma má qualidade de vida (Hofstetter J., 2005).

Subsistem, portanto, vários dados que fazem suspeitar que haja na esquizofrenia uma perturbação da regulação do núcleo supraquiasmático. Esta possibilidade poderá, de certo modo, ser apoiada pela teoria glutamatérgica proposta para esta doença, senão vejamos:

O glutamato é um neurotransmissor, com propriedades excitatórias ao nível do sistema nervoso central. A associação do glutamato à esquizofrenia, deve-se fundamentalmente ao facto da acção de vários antagonistas dos receptores NMDA (Fenciclidina –PCP-, Ketamina, MK801) conduzirem a um quadro psicótico muito semelhante ao observado na esquizofrenia (Itil T, 1967; Lahti AC, 1995; Malhotra AK, 1997; Heresco-Levy U, 1999). A associação deste fenómeno ao relógio biológico interno é concretizada pelo facto de sabermos que a sincronização luminosa do núcleo supraquiasmático é realizada a partir das células do tracto retino-hipotalâmico que envolve excitação glutaminérgica dos receptores NMDA (N-metil-d-aspartato) das células supraquiasmáticas. Além disso, a administração de glutamato em células do núcleo supraquiasmático *in vitro* produz um atraso de fase no padrão de disparos destas células (Van Gelder, 2004; Miller JD, 1996).

Mas, o sistema serotoninérgico – mais precisamente ao nível dos receptores 5HT7– poderá também ter um papel importante, visto que, funcionalmente, o antagonismo destes receptores mostrou ter um efeito potenciador da regulação dos ritmos circadianos, nomeadamente através do incremento da sensibilidade à luz (Rea et al, 1995). Juntamente com esta constatação, verificou-se ainda um efeito regulador dos ritmos circadianos em doentes com esquizofrenia através da introdução da clozapina, cujo efeito antagonista 5HT7 é conhecido. Este achado demonstra que fármacos com propriedades de antagonismo serotoninérgico podem funcionar como facilitadores do ajustamento do núcleo supraquiasmático às pistas externas sincronizadoras do relógio biológico (Lovenberg et al, 1993; Wirz-Justice A et al, 1997).

Verificamos, deste modo, que provavelmente são vários os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas alterações do sono observadas na esquizofrenia. Na realidade, um dos objectivos mais importantes no tratamento desta doença corresponde à reabilitação e integração socioprofissional dos seus portadores. Mas, para que tal aconteça, é necessário que o sono esteja ajustado, de modo a que o indivíduo possa conciliar a necessidade fisiológica de dormir com todas as rotinas socioprofissionais.

No caso de existir um desfasamento do relógio interno com os horários da vida social e profissional, a que todos estamos obrigados, certamente que este objectivo será mais difícil, senão mesmo impossível de atingir. Por conseguinte, estes elementos fundamentam a importância do aprofundamento do estudo das alterações do sono na esquizofrenia, designadamente das eventuais alterações do ciclo sono-vigília.

1.4 O ciclo sono-vigília

A alternância entre o sono e a vigília é um processo indispensável para a saúde física e psíquica de todos os seres humanos. Além disso, o seu equilíbrio torna-se fundamental para um funcionamento social e profissional adequado. As alterações a este ciclo originam, entre outros sintomas, insónia ou sonolência excessiva.

O ciclo sono-vigília é um ritmo circadiano (24 horas) gerado e regulado endogenamente numa estrutura nervosa, constituída por dois grupos de cerca de 10.000 neurónios, localizada no hipotálamo e designada por núcleo supraquiasmático. O relógio biológico é capaz de gerar um ritmo endógeno próprio, passível de sincronização, a partir de sinais sincronizadores internos ou do meio ambiente, nomeadamente a luz, os horários laborais, os horários escolares, as actividades sociais, a actividade física, etc. (Albrecht U, 2002; Van Gelder RN, 2004). Este aspecto circadiano é designado por processo C (ver fig. 2).

Paralelamente, existe ainda um outro mecanismo importante na regulação do ciclo sono-vigília, designado por processo S. Este encontra-se dependente da duração e da qualidade do último sono (Borbely AA & Achermann P, 1999). Neste caso, o tempo de vigília incrementa o processo S, aumentando a propensão para dormir. Por seu lado, o sono leva a que o processo S diminua. A quantidade de sono NREM (fase 3 e 4) também se encontra relacionada com o processo S e com a duração do período de vigília (Dinges D, 1986).

Deste modo, o ciclo sono-vigília é regulado por dois processos primários (processo S e processo C), e a sonolência aumenta em função da diminuição da separação ocorrida entre o processo C e S apresentado na figura 2. Este mecanismo homeostático assegura que o indivíduo durma aproximadamente o mesmo tempo diariamente, mantendo uma regularidade na alternância entre o sono e a vigília.

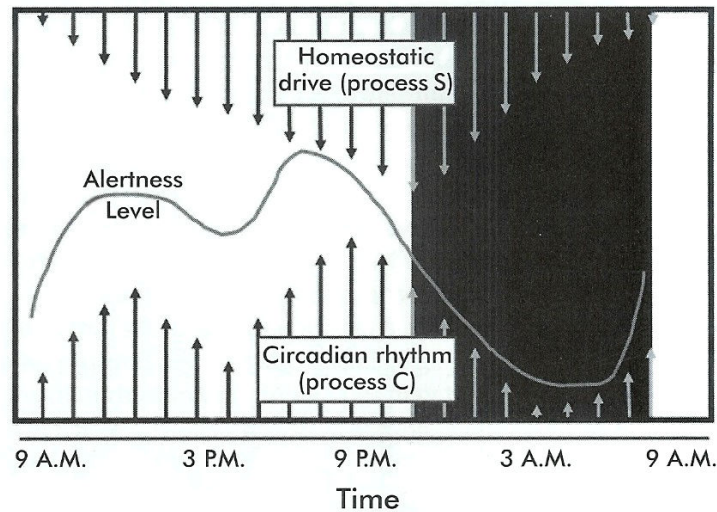


Figura. 2 – Processo S e C e regulação do ritmo circadiano (extraído de Buysse DJ, 2005).

A temperatura corporal e a produção de melatonina também têm um ritmo circadiano. A temperatura atinge os valores mais baixos de madrugada, enquanto a melatonina é produzida na glândula pineal, maioritariamente à noite, durante a fase de sono NREM.

A exposição luminosa produz uma redução dos níveis séricos de melatonina. O núcleo supraquiasmático tem uma elevada concentração de receptores de melatonina e existem evidências de que no caso de esta substância ser administrada em doses fisiológicas pode originar alterações do ritmo circadiano (Zaidan R *et al.*, 1994). Quando a melatonina é administrada antes do normal pico plasmático que ocorre durante a noite, origina um avanço na fase do sono (Attenburrow ME, e tal., 1995). Porém, quando é administrada de manhã provoca um atraso de fase do sono (Lewy AJ *et al.*, 1996).

No caso do Homem, o ritmo circadiano interno anda em torno das 24,2 horas (Czeiler *et al.*, 1999), embora seja devidamente corrigido pelas 24 horas do horário externo, pelo qual todos nós nos guiamos. A sincronização da ordem temporal interna com o meio ambiente é muito importante para o equilíbrio fisiológico e social de um indivíduo. As pistas externas capazes de sincronizarem o relógio biológico interno com o ambiente são designadas por *zeitgebers* (palavra alemã que significa dador de tempo).

A luz é o factor sincronizador mais potente do relógio biológico (Czeiler *et al.*, 1986). O núcleo supraquiasmático recebe os sinais luminosos da retina através da via retino-hipotalâmica (Moore RY & Lenn NJ, 1974). O seu efeito no ritmo circadiano depende da hora em que a exposição é realizada. Por exemplo, a exposição luminosa de noite induz um atraso

de fase, ao passo que a exposição luminosa de madrugada origina um avanço de fase (Daan, S & Pittendrigh CS, 1976).

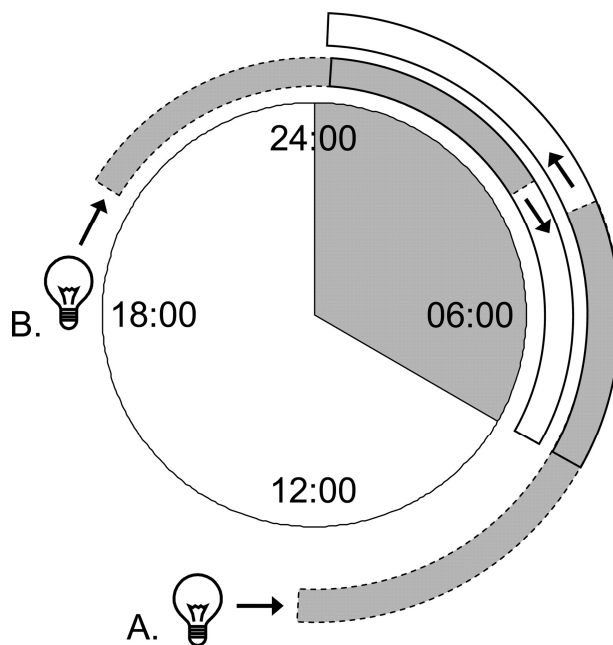


Figura 3 – O efeito da luz no ciclo sono-vigília (extraído de Lu, BS *et al.*, 2006).

Além disso, o exercício físico também influencia o ritmo circadiano. Por exemplo, podemos provocar um atraso de fase quando se realiza actividade física significativa durante a noite (Buxton OM *et al.*, 1997).

O horário de transição entre o avanço de fase e o atraso surge, em adultos jovens, entre as 4h a.m. e as 6h a.m., e um pouco mais tarde em idosos, correspondendo ao período em que a temperatura corporal é mais baixa (Boivin *et al.*, 1994; Minors *et al.* 1991).

Uma das funções do ciclo sono-vigília é preparar com a devida antecedência o organismo para o repouso (sono) ou para a actividade (vigília). No caso do Homem, verifica-se no período final do sono um aumento gradual da temperatura, do cortisol plasmático e da actividade do sistema nervoso autónomo simpático, preparando o organismo para a actividade que tem início com o despertar de manhã (Moore-Ede MC & Sulzman F, 1980).

O período de maior propensão para o sono surge entre as 2 a.m. e as 6 a.m., encontrando-se associado ao valor mais baixo (nadir da temperatura corporal). Existe ainda um segundo período de propensão para o sono (embora menos intenso que o anterior) e que ocorre entre as 2.p.m. e as 6 p.m. (Richardson G *et al.*, 1982)

1.4.1 Regulação molecular do relógio biológico

Nos últimos anos tem havido uma intensa investigação sobre a regulação molecular do ritmo circadiano. Dessa investigação, surgiram dois aspectos importantes que importa salientar:

1) A regulação temporal do relógio biológico envolve de transcrição/tradução com feedbacks positivos e negativos (Reppert SM & Weaver DR, 2002).

2) Nos mamíferos, tal como noutros organismos complexos, vários tecidos dispõem de relógios circadianos e marca-passos (Grachon F *et al.*, 2004).

Existem dois grupos de genes envolvidos neste mecanismo homeostático. O primeiro está relacionado com uma ansa de *feedback* negativo: genes Period (Per 1-2), Cryptochrome /Cry 1-2) e o Rev-Erb α . Em segundo lugar, temos os genes pertencentes à ansa de *feedback* positivo: os genes Clock, Bmal1.

O motor molecular de oscilação circadiana é um circuito transcricional e traducional de retroalimentação dos genes acima referenciados (ver figura 4)

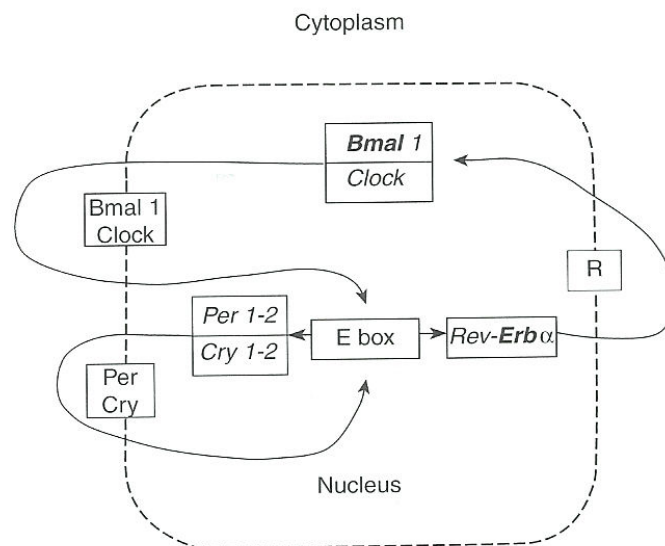


Figura 4 – Regulação molecular do relógio biológico (extraído de Moore, 2006)

As proteínas produzidas por CLOCK e Bmal1 são translocados para o núcleo celular ligando-se a pequenas zonas de DNA designadas por E box. Aqui, funcionam como sinal activador para a expressão de Per, Cry e Rev-Erb α . As proteínas resultantes, Per e Cry “viajam” entre o núcleo e o citoplasma. Uma parte das proteínas Per e Cry são degradadas no citoplasma através de hiperfosforilação, enquanto uma outra parte é translocada para o

núcleo para constituírem uma ansa de feedback negativo. Este mecanismo é suspenso quando a quantidade de Per no citoplasma, e que é translocada para o núcleo, é insuficiente para inibir CLOCK/ Bmal1, reiniciando-se um novo ciclo. Já as proteínas Rev-Erb α actuam também como um mecanismo de feedback negativo sobre os genes CLOCK e Bmal1 (Albretch U & Eichele G, 2003).

O componente positivo do processo de feedback envolve a regulação de heterodímeros Clock-Bmal1 vão activar a transcrição de Per e Cry e ainda a transcrição do gene Rev-Erb α . As proteínas deste último actuam como inibidores da transcrição de Bmal1 (Reppert SM & Weaver DR, 2002).

Descobriu-se recentemente o gene responsável pela doença autossómica dominante *Síndrome Familiar de Avanço de Fase do Sono*. Estamos assim perante o gene humano homólogo do gene *Period* da *Drosophila* (Per2), visto que foi mapeado no mesmo *locus*. Neste caso, trata-se de uma mutação da posição 662 da serina de Per2 por glicina. Esta mutação origina uma hipofosforilação da proteína Per2 *in vitro*, levando à sua deficiente degradação. Este fenómeno tem como consequência um incremento da sua concentração no núcleo da célula e uma intensificação do *feedback* negativo (Jones CR *et al.*, 1999). Estes indivíduos vão para a cama cerca de 4 horas mais cedo e o ciclo circadiano do seu relógio biológico interno é encurtado cerca de uma hora (Toh KL *et al.*, 2001).

1.4.2 Vias de sincronização do relógio biológico

A principal via aferente de sincronização luminosa do núcleo supraquiasmático é a via retinohipotalâmica (VRH). As principais vias de sincronização não-luminosa provêm do folheto intergeniculado (IGL) do núcleo geniculado ventrolateral (constituindo a via geniculohipotalâmica) e da rafe mediana. A via geniculohipotalâmica encontra-se envolvida em ambos os estímulos (luminosos e não-luminosos).

A via retinohipotalâmica origina-se numa secção distinta das células ganglionares da retina que dão origem às vias principais da visão (Moore RY *et al.*, 1995), terminando no sistema nervoso central, designadamente no hipotálamo antero-lateral na zona supraventricular e na região supra-óptica. Adicionalmente, os axónios colaterais também se projectam para o folheto intergeniculado do tálamo (Johnson RF *et al.*, 1988).

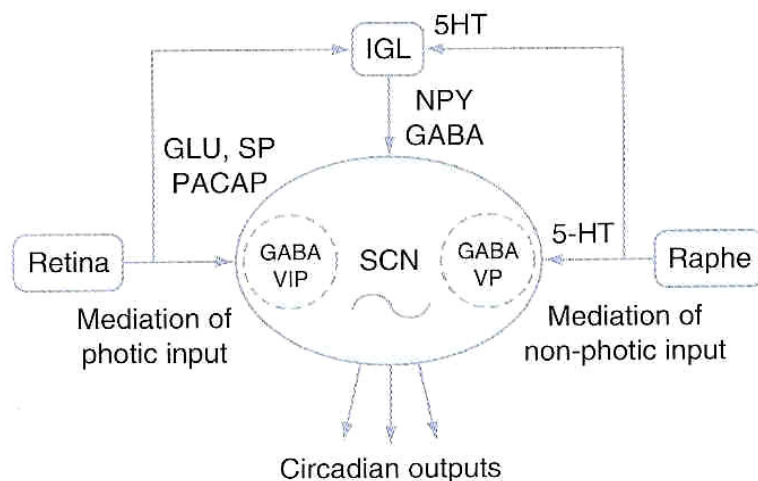


Figura 5 – Vias de sincronização do relógio biológico (extraído de Rosenwasser AM & Tuek FW, 2005)

Os terminais da via retinohipotalâmica em resposta à estimulação luminosa libertam neurotransmissores excitatórios, entre os quais o glutamato, o péptido activador da adenilciclase (PACAP) e a substância P (Kim DY, 2001). Neste caso, o glutamato actua através de ambos receptores: N-metil-D-aspartato (NMDA) e não-NMDA. Além disso, são utilizados uma série de sinais e mediadores intracelulares (por expl., o CA_{2+} , o óxido nítrico, proteino cinase c, calmodulina/calmodulino-cinases, etc.), (Gillette MU, 1996), ocorre assim uma activação de genes precoces imediatos (*immediate early genes*) como c-fos, levando um aumento da expressão de Per1 e Per2, além de outros genes marcadores do ritmo circadiano (Shigeyoshi Y *et al.*, 1997; Moriya T *et al.*, 2000).

O factor BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) também se encontra envolvido na regulação da sensibilidade aos estímulos luminosos, através da modulação da transmissão sináptica da via retinohipotalâmica (Liang FQ *et al.*, 2000).

Estudos realizados em ratos modificados geneticamente demonstraram que mesmo na ausência de cones e bastonetes a luz continua a funcionar como um marca-passo do núcleo supraquiasmático (Freedman MS *et al.*, 1999).

A melanopsina serve como uma molécula fotorreceptora numa população fotossensível de células ganglionares (Hannibal J *et al.*, 2002). Neste caso, a regulação do núcleo supraquiasmático é realizada através de um sistema de fotorreceptores, neurónios retinianos e vias centrais, distintas daquelas usadas na percepção visual. (Berson DM *et al.*, 2002).

A via geniculohipotalâmica liberta ácido gamaminobutírico (GABA) e neuropeptídeo y. Por sua vez, o rafe envia neurónios serotoninérgicos para o núcleo supraquiasmático (ver figura 2). Estas duas vias acabam por fornecer um sistema secundário e indirecto de regulação do núcleo supraquiasmático.

1.5 Alterações dos padrões do ciclo sono-vigília

Como já foi referido anteriormente o padrão normal do ciclo sono-vigília tem um ritmo circadiano; ou seja, de 24 horas.

A alternância entre o estado de sono e o estado de vigília depende de vários factores que poderemos classificar como exógenos e endógenos. No primeiro caso, temos o comportamento social, a luminosidade, o ruído, a actividade física, etc. Os principais factores endógenos são a melatonina e a temperatura corporal. Durante o sono ocorre normalmente uma diminuição da temperatura corporal e um aumento da melatonina.

Todavia, existem variações fisiológicas no ciclo sono-vigília. Temos o caso dos indivíduos matutinos que acordam cedo e deitam-se cedo e, ainda, o caso dos indivíduos vespertinos que, ao contrário dos anteriores, acordam tarde e a deitam-se também mais tarde.

Segundo o DSM IV TR, a característica essencial da perturbação do ritmo circadiano do sono é um padrão persistente ou recorrente de disrupção do sono que resulta de um desfasamento entre o sistema circadiano de sono-vigília, endógeno, individual, por um lado, e as exigências exógenas no que diz respeito ao tempo e duração do sono, por outro (critério A).

Como resultado deste desfasamento circadiano, os sujeitos com esta perturbação podem queixar-se de insónia e sonolência, com uma resultante disfunção social, ocupacional, ou noutras áreas importantes de funcionamento individual ou com acentuado mal-estar subjectivo (critério B). Estes problemas do sono não são melhor explicados por outras perturbações do sono ou outras doenças mentais (critério C) e não são devidos aos efeitos fisiológicos directos de uma substância ou de um estado físico geral (critério D).

Uma vez que a capacidade de adaptação individual às variações circadianas é muito variável, o diagnóstico das perturbações dos padrões do ciclo sono-vigília ocorre quando se verifica uma disfunção significativa na área social ou profissional, ou ainda quando surge um acentuado mal-estar relacionado com as perturbações do sono. Por outras palavras, a

dessincronização entre os padrões do ciclo sono-vigília individuais com o ritmo circadiano normal social, provoca implicações sociais, laborais e fisiológicas. Nestes casos, quando o indivíduo é obrigado a cumprir o ritmo circadiano normal, as consequências são sentidas através do aparecimento da insónia e da sonolência diurna.

As alterações do ciclo sono-vigília podem ter duas causas: secundárias ou sócio-ambientais e primárias. No primeiro caso não se verifica uma alteração do relógio biológico *per se*, mas as alterações observadas são induzidas comportamentalmente pelo próprio indivíduo, tal como ocorre no trabalho nocturno e por turnos, e na alteração súbita de fusos horários.

Por sua vez, podemos classificar as perturbações primárias do ciclo sono-vigília em quatro tipos: Síndrome de atraso da fase do sono, Síndrome de avanço da fase do sono, Síndrome de ciclo sono-vigília diferente das 24 horas e Padrão irregular de sono-vigília (Dagan Y, 2002).



Figura 6 – Alterações primárias do ciclo sono-vigília (extraído de Lu BS *et al.*, 2006)

Para a descrição das alterações do ciclo sono-vigília optou-se por utilizar a classificação ICSD-2 (ICSD-2, 2005).

1.5.1 Trabalho por turnos

Neste caso as alterações do sono consistem em sintomas de insónia ou sonolência excessiva e ocorrem em relação com o trabalho por turnos. O trabalho é realizado habitualmente nas horas de sono normais (trabalho nocturno) ou desenvolve-se por turnos que vão alternando de uma forma regular (por exemplo, manhã, tarde e noite) ou irregular.

As queixas surgem através de uma dificuldade em manter uma duração normal do sono quando este ocorre por exemplo de manhã, após um turno de trabalho nocturno.

A duração do tempo total de sono é reduzida habitualmente entre uma a quatro horas. Além disso, subjectivamente, o sono é percebido pelo indivíduo como insatisfatório e não retemperador. O trabalho predominante nocturno encontra-se associado a uma maior dificuldade em iniciar o sono (aumento da latência) e a uma maior sonolência durante o trabalho nocturno surgindo a necessidade por parte destes indivíduos em realizar sestas de modo a conseguirem manter o estado de alerta (AASM, 2005).

A sonolência que surge frequentemente durante o período de trabalho pode originar uma redução das capacidades cognitivas e um maior risco para acidentes.

1.5.2 Síndrome de mudança rápida de fusos horários (*Jet Lag*)

Esta síndrome consiste em vários graus de dificuldade em iniciar ou manter o sono, sonolência excessiva com diminuição subjectiva do estado de alerta, associado a sintomas somáticos (principalmente gastrointestinais) devido a uma viagem rápida através de vários fusos horários.

Neste caso o padrão sono-vigília do indivíduo é normal, no entanto a perturbação resulta do conflito entre o ritmo circadiano normal interno e as exigências do novo fuso horário.

A gravidade dos sintomas irá depender do número de fusos horários percorridos e da direcção de viagem (este ou oeste). Usualmente as alterações do ciclo sono-vigília nestes casos têm a duração de dois ou três dias após chegada ao local de destino. Os sintomas são habitualmente mais duradouros ou intensos quando se viaja para leste, induzindo um avanço na fase do sono. Os indivíduos que, por razões profissionais, tenham de viajar frequentemente através de diferentes fusos horários podem apresentar sintomas crónicos de alterações do sono idênticos aos observados nos indivíduos que trabalham por turnos (AASM, 2005).

1.5.3 Síndrome de atraso na fase de sono

Na síndrome de atraso da fase de sono, o episódio major de sono encontra-se atrasado em relação à hora social habitual, resultando em sintomas de insónia ou dificuldade em acordar no horário pretendido.

Após o início do sono ter ocorrido não existe dificuldade em mantê-lo. Tal como se pode observar na figura 6, o horário de sono está atrasado, mas o ritmo circadiano é estável, ocorrendo poucas variações na hora de adormecer e acordar. Verifica-se, portanto, uma incapacidade de ajustar o horário do sono, ao horário correspondente às necessidades sociais e profissionais do indivíduo. Tipicamente existe dificuldade em adormecer antes das 2 a.m. e as 6 a.m., além de surgir também uma enorme dificuldade em acordar de manhã à hora pretendida. A sonolência diurna, principalmente no período da manhã ocorre invariavelmente. Quando não existe a obrigatoriedade de cumprir horários sociais ou profissionais (por exemplo, aos fins de semana ou nas férias) o indivíduo dorme normalmente, mas com um atraso de fase relativo à hora local. Verifica-se nestes casos uma dependência frequente de indutores do sono que habitualmente não são suficientes para mitigar a insónia (AASM, 2005).

Na prática, muitos destes indivíduos com esta perturbação do sono acabam por apresentar uma privação crónica de sono, resultando numa sonolência diurna constante e indesejável.

A prevalência da síndrome de atraso na fase de sono foi reportada como sendo cerca de 0.17% na população geral (Schrader H *et al.*, 1993). Todavia, nos adolescentes, este valor pode ascender a mais de 7% (Carskadon MA *et al.*, 2002).

A fisiopatologia desta síndrome é desconhecida, embora seja provável que possam estar envolvidos factores genéticos (Ancoli-Israel S, 2001) Por último, a síndrome de atraso na fase de sono encontra-se associada a perturbações da personalidade de aprendizagem (Dagan Y *et al.* 1996). No caso das perturbações da personalidade, não foi possível distinguir nenhuma delas, tendo-se para o efeito recorrido aos instrumentos de diagnóstico MCMI, baseado da teoria da personalidade biopsicossocial de Millon, e ao PRQ-R, baseado no DMS-III-R.

1.5.4 Síndrome de avanço na fase de sono

A síndrome de avanço na fase de sono é caracterizada por um avanço ou antecipação do sono em relação com o horário desejado. Este quadro resulta numa excessiva sonolência no final do dia e numa antecipação do horário de despertar.

Os indivíduos queixam-se de uma incapacidade para se manterem acordados no início da noite, apresentando ainda uma insónia no final da noite, despertando mais cedo do que o desejado. As rotinas sociais nocturnas ficam afectadas devido ao facto do doente se retirar para dormir mais cedo. Tipicamente o início do sono ocorre entre as 6 p.m. e as 8 p.m., (e não mais tarde do que as 9 a.m.) e o despertar ocorre entre as 1 a.m. e as 3 a.m. (e não mais tarde do que as 5 a.m.) (AASM, 2005).

Esta síndrome tem óbvias consequências sociais, impedindo o indivíduo de uma adequada adaptação aos horários desejados. No caso de tentar forçar a vigília até mais tarde, usualmente esta situação origina uma privação de sono crónica, com sonolência diurna e necessidade de dormir sestas.

Estima-se que a prevalência da síndrome de avanço de fase seja inferior à da síndrome de atraso na fase do sono. Dado que se observa uma redução do período de sono com a idade, a síndrome de avanço de fase é — pelo menos do ponto de vista teórico — mais provável surgir em idosos, o que na verdade é comprovado pelo facto de se observar uma maior frequência desta perturbação em indivíduos de meia-idade e idosos, neste caso apresentando uma prevalência de cerca de 1% (Ando K *et al.*, 1995).

As principais etiologias desta perturbação são: um ciclo endógeno circadiano encurtado (Jones CR *et al.*, 1999), aumento da sensibilidade retiniana à luz diurna (Rufiange M *et al.*, 2002) e uma mutação genética de CK1 α que origina uma hipofosforização de Per2 (Toh KL *et al.*, 2002; Xu Y *et al.*, 2005).

1.5.5 Síndrome de ciclo sono-vigília diferente das 24 horas

A síndrome de ciclo sono-vigília diferente das 24 horas consiste num padrão irregular crónico de adormecer e despertar, expressando uma dessincronia do relógio biológico interno. Poderá num certo sentido ser considerado uma reminiscência do que é observado em indivíduos colocados em meio experimental, sem pistas ambientais de sincronização do sono. Nestes casos, tipicamente o ritmo circadiano estende-se um pouco para além das 24 horas (AASM, 2005).

Quando estão “em fase” ou sincronizados com o ritmo de sono normal, os doentes podem não ter queixas associadas ao sono e o seu estado de alerta poderá ser normal. Porém, no caso de ocorrer um atraso de fase, surgem as queixas em iniciar o sono e uma incapacidade para se manterem acordados durante várias horas do dia. Ao longo do tempo as

queixas e os sintomas associados vão-se intensificando em função da gravidade da dessincronização do relógio biológico interno do indivíduo e o ritmo social normal de 24 h.

Esta síndrome origina uma dificuldade, por parte do doente, em manter compromissos sociais regulares, originando graves problemas laborais, nomeadamente em empregos com horários rígidos.

Verificou-se que esta perturbação do sono observa-se com maior frequência em Indivíduos cegos, estimando-se que cerca de 50% tenham perturbações do sono (Sack RL *et al.*, 1992; Lapierre O *et al.*, 1995).

Este achado corrobora a importância da luz como elemento sincronizador do relógio biológico interno (Klein T *et al.*, 1993). Apesar disso, existem casos de cegos que, para além da supressão da melatonina através da luz se encontrar perfeitamente normalizada, não apresentam perturbações do sono. Ou seja, nestes casos, apesar de não existir uma percepção consciente da luz, o subsistema mediador da supressão luminosa da melatonina mantém-se intacto (Czeisler CA *et al.*, 1995).

1.5.6 Padrão irregular do ciclo sono-vigília

O padrão irregular do ciclo sono-vigília consiste em episódios variáveis e temporários de padrões de sono e despertar desorganizados. A manifestação clínica pode ser feita através da dificuldade em iniciar ou manter o sono durante a noite, e/ou frequentes sestas diurnas. Neste caso podem dar uma maior ênfase à insónia, já que as sestas diurnas acabam por ser desvalorizadas pelos próprios, devido à necessidade de recuperar do sono não dormido durante a noite (AASM, 2005).

Observa-se nestas situações uma marcada variação dos padrões do ciclo sono-vigília. Num certo sentido acaba por ser uma forma de reminiscência do sono da infância com a diferença dos períodos de sono serem substancialmente mais curtos. Estes indivíduos apresentam alterações cognitivas e sonolência nos intervalos de vigília.

Alterações estruturais no hipotálamo e no relógio biológico circadiano interno foram implicadas na etiologia do padrão irregular do ciclo sono-vigília observado em doentes com demência de Alzheimer (Hoogendijk WJ *et al.*, 1996)

Esta síndrome é provavelmente mais frequente em doentes com défices congénitos de desenvolvimento e disfunções cerebrais degenerativas. Os ritmos biológicos endógenos

(endócrinos e temperatura) podem surgir alterados reduzindo as suas amplitudes normais circadianas (AASM, 2005).

Estima-se que a prevalência desta perturbação do sono na população seja rara (Yamadera H *et al.*, 1996). De resto, verifica-se uma associação do padrão irregular do ciclo sono-vigília em crianças com atraso mental, doentes com demências, traumatismos cranianos, e doentes idosos institucionalizados (Witting W *et al.*, 1990; Dowling GA *et al.*, 2005; Baumann CR *et al.*, 2007; Cotton S & Richdale A, 2006; Honomichi RD *et al.*, 2002).

2. OBJECTIVOS

Através deste trabalho pretendeu-se estudar as eventuais alterações dos padrões do ciclo sono-vigília na esquizofrenia. Interessou-nos, portanto, investigar se os doentes com esquizofrenia têm alterações do ritmo circadiano do sono, uma vez que este aspecto pode condicionar a integração socioprofissional e consequentemente o prognóstico da doença. Simultaneamente, procurámos investigar a associação entre os padrões do ciclo sono-vigília e a psicopatologia. Para o efeito, estabeleceu-se uma comparação entre doentes com predomínio de sintomas positivos e doentes com predomínio de sintomas negativos, segundo a escala de avaliação psicopatológica PANNS. Pretendeu-se também verificar a existência de uma concordância entre os dados relativos ao sono reportados pelos doentes, (através da escala de Pittsburgh) e os dados obtidos pela actigrafia.

Por último, os resultados deste trabalho, para além de nos poderem dar indicações sobre a existência de eventuais alterações do ritmo circadiano nos doentes com esquizofrenia — complementado a escassa literatura publicada sobre este assunto —, servirão ainda para averiguar uma possível correlação entre a qualidade do sono, a qualidade de vida e a psicopatologia.

2.1 Hipóteses a Testar

De acordo com os objectivos anteriormente enunciados, as hipóteses a testar no presente estudo são:

- 1) Existem alterações dos padrões do ciclo sono-vigília nos dois grupos de doentes estudados com esquizofrenia?
- 2) Existem diferenças dos padrões do ciclo sono-vigília entre o grupo de doentes com esquizofrenia com predomínio de sintomas positivos e o grupo de doentes com predomínio de sintomas negativos?
- 3) Verifica-se uma concordância entre os dados do sono referidos pelos doentes e os dados obtidos pela actigrafia?
- 4) Existirá uma correlação entre a psicopatologia, a qualidade do sono e a qualidade de vida dos doentes estudados?

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Material

3.1.1 Critérios de selecção da amostra

Foram seleccionados doentes com o diagnóstico de Esquizofrenia ou Perturbação Esquizoaffectiva, segundo o instrumento classificativo DSM IV TR, com idades compreendidas entre os 18 e 55 anos. Os participantes deveriam apresentar estabilização psicopatológica por um período mínimo de 30 dias e encontrarem-se medicados com antipsicóticos atípicos. Cerca de metade da amostra total tinha um predomínio de sintomas positivos, ao passo que a outra metade tinha um predomínio de sintomas negativos de acordo com a escala de avaliação psicopatológica PANNS.

3.1.2 Critérios de exclusão da amostra

Excluíram-se do estudo, doentes com duplo diagnóstico psiquiátrico e que apresentassem qualquer dependência ou abuso de álcool, drogas ou psicotrópicos. Neste estudo foram admitidas, para além dos antipsicóticos, estabilizadores do humor, benzodiazepinas na dose equivalente a 30 mg/dia de diazepam, com a última toma às 18 horas, biperideno até um máximo de 4mg por dia. No caso de terem estado medicados com hipnóticos, houve um período de *wash out* mínimo de 72 horas, antes de serem admitidos no estudo.

3.1.3 Caracterização da amostra

Foram seleccionados para o presente estudo, um total de 28 doentes. A amostra foi recolhida no Hospital Júlio de Matos (após aprovação do estudo pela comissão ética e científica) de Janeiro a Novembro de 2007. Os doentes incluídos neste trabalho frequentavam a consulta externa deste hospital, o hospital de dia e a terapia ocupacional.

Todos os doentes que cumpriram os critérios de selecção descritos entraram no estudo, após terem assinado um consentimento informado (ver anexo I).

Apesar dos 28 doentes seleccionados, somente 23 concluíram o estudo, havendo, portanto, 5 *drop outs*. O motivo pelo qual estes 5 doentes previamente seleccionados não integraram a amostra final deve-se ao facto de não terem realizado a actigrafia.

3.2 Métodos

3.2.1 Instrumentos de avaliação

3.2.1.1 Questionário

Foi elaborado um pequeno questionário para recolha de dados sociodemográficos, contendo elementos relativos à idade, sexo, estado civil, habilitações, ocupação, tempo de evolução da doença, e número de internamentos psiquiátricos (ver anexo III).

3.2.1.2 Diário do sono

Registo efectuado pelo doente da hora de deitar e acordar, do tempo de sono e das sestas, se as houver, durante o dia.

Este diário acabou por servir apenas como auxílio na leitura dos dados da actigrafia, visto que muitos doentes mostraram pouca colaboração no seu correcto preenchimento (ver anexo II).

3.2.1.3 Escala *WHOQOL-BREF*

A “qualidade de vida” foi definida pelo Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde como “a percepção do indivíduo da sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objectivos, expectativas, padrões e preocupações” (The WHOQOL Group, 1994).

O crescente desenvolvimento tecnológico da Medicina e ciências afins trouxe como uma consequência negativa a sua progressiva desumanização. Assim, a preocupação com o conceito de “qualidade de vida” refere-se a um movimento dentro das ciências humanas e

biológicas com o objectivo de valorizar parâmetros mais amplos que o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida (Fleck MPA *et al.*, 1999).

Deste modo, e dado a importância deste factor, a avaliação da *qualidade de vida* foi acrescentada nos ensaios clínicos randomizados como a terceira dimensão a ser avaliada, além da eficácia e da segurança (Bech P, 1995).

Tendo em vista a criação de um instrumento que avaliasse a qualidade de vida dentro de uma perspectiva genuinamente internacional, a Organização Mundial da Saúde acabou por desenvolver um projecto multicêntrico, cujo resultado foi a elaboração do WHOQOL-100. Deste instrumento de avaliação de qualidade de vida, composto por 100 itens, surgiu uma versão abreviada (WHOQOL-BREF) e que foi usada no presente trabalho (The WHOQOL Group, 1998).

O WHOQOL-BREF refere-se, portanto, a uma escala de avaliação de qualidade de vida que consta de 26 questões, envolvendo 4 áreas de avaliação:

1) *Física*

São avaliados aspectos relacionados com as actividades da vida diária, dor, sono, repouso, energia e fadiga.

2) *Psicológica*

Neste domínio são abordados sentimentos positivos e negativos, auto-estima, imagem corporal e aparência física, crenças pessoais e atenção.

3) *Relações Sociais*

Neste caso, são avaliadas as relações interpessoais, o suporte social e a actividade sexual.

4) *Meio ambiente*

Esta área avalia a segurança física, os recursos financeiros, o acesso a apoio social e cuidados de saúde, oportunidades para adquirir informações necessárias para organizar a vida diária, oportunidades para realizar actividades de lazer, e meios de transporte.

Uma pontuação mais elevada indica uma melhor qualidade de vida.

3.2.1.4 Escala *Positive and Negative Syndrome Scale* – PANSS

A escala psicométrica PANSS foi criada com o objectivo de avaliar a fenomenologia da esquizofrenia. Trata-se de um instrumento com boa capacidade para avaliação de sintomas em doentes com esquizofrenia.

A escala é composta pelos 18 itens da BPRS – *Brief Psychiatry Rating Scale* e 12 itens adicionais da *Psychopathology Rating Scale* (Kay *et al.*, 1989).

É constituída no total por 30 itens, com pontuações em 7 níveis de gravidade de psicopatologia (de 1 a 7) sendo dividida em 3 áreas de avaliação:

- 1) Sintomas positivos
- 2) Sintomas negativos
- 3) Psicopatologia Geral

Um dos pressupostos na elaboração desta escala é o de que os itens deveriam ser consistentes com a conceptualização teórica da tipologia positiva/negativa.

Deste modo, foi formado um grupo constituído por 7 sintomas positivos e 7 sintomas negativos. A diferença entre essas duas síndromes gera a escala composta, que avalia a preponderância de uma síndrome sobre a outra.

Os 16 itens restantes, que não poderiam ser relacionados a cada síndrome, constituíram uma escala de psicopatologia geral. Todos os itens e a pontuação de gravidade estão definidos e especificados num manual – "*PANSS Rating Manual*". A gravidade do sintoma é avaliada de acordo com sua proeminência, extensão e, acima de tudo, com seu impacto no quotidiano e funcionamento do doente.

A validade da PANSS tem sido testada em diferentes tipos de estudo de tratamento farmacológico (Kay & Opler, 1985; Singh *et al.*, 1987), funcionamento cognitivo (Kay, 1990), validade discriminante e curso da doença (Kay *et al.*, 1987; Lindermayer *et al.*, 1986).

3.2.1.5 Escala *Pittsburgh Sleep Quality Index*

O PSQI é um questionário de auto-avaliação (Buysse *et al.*, 1989) que foi desenvolvido para avaliar a qualidade e padrão do sono em pessoas adultas durante um intervalo de um mês, considerando sete componentes do sono: qualidade subjectiva, latência, duração, eficiência habitual, distúrbios, uso de medicação e disfunções diurnas.

As sete áreas referidas são avaliadas através de nove questões. As questões são agrupadas nos sete componentes do sono referidos. A pontuação é efectuada através de uma escala de 0 a 3 com peso idêntico, onde a pontuação 3 reflecte o extremo negativo da escala tipo *Likert*. Uma soma dos componentes total de 5 pontos (ou superior) reflecte um sono de má qualidade.

O estudo de desenvolvimento do PSQI apresentou resultados de consistência interna de 0,83 (Coeficiente de Correlação de Confiabilidade de Cronbach) para os seus sete componentes e o PSQI Global mostrou sensibilidade de 89,6% e especificidade de 86,5% (Índice Kappa=0,75; $p < 0,01$) distinguindo o sono normal do sono de má qualidade (Buysse, *et al.*, 1989).

3.2.1.6 Actigrafia

A actigrafia é uma técnica de avaliação da actividade/repouso (e indirectamente do sono) que permite o registo contínuo da actividade motora (normalmente em intervalos de um minuto), através dos movimentos dos membros, durante 24 horas ou mais. Deste modo, podemos obter informações como o tempo total de sono/inactividade, o tempo total vigília/actividade, a latência do sono e a robustez da alternância sono-vigília. Inúmeros estudos estabeleceram a validação desta técnica para o estudo do ciclo sono-vigília, através da comparação com os resultados obtidos através de diários do sono e da polissonografia. Apesar disso, a actigrafia tem uma tendência para sobrestimar o sono em comparação com a polissonografia (Sadeh *et al.*, 2002) visto, por vezes, ser difícil distinguir o repouso do sono.

A vantagem deste instrumento reflecte-se na sua facilidade de utilização, para além de não interferir com o dia-a-dia destes doentes, evitando assim condicionalismos experimentais e os seus respectivos enviesamentos.

Para o efeito, utilizou-se um actígrafo da marca Somnowatch® e respectivo software, que foi colocado no punho não dominante dos doentes, durante um período contínuo de 7 dias. Este instrumento encontra-se validado para o estudo do sono e padrões do ciclo sono-vigília (Ancoli-Israel *et al.*, 2003), tornando-se um método bastante útil e cómodo para avaliar a população em estudo.

3.2.2 Métodos Estatísticos

Decorrida a recolha de informação, foi elaborada uma base de dados de modo a obter os resultados e a necessária análise estatística. Para o efeito, recorreu-se ao programa SPSS® 15.0 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences).

A apresentação e análise dos resultados foram realizadas do seguinte modo:

1) Estatística descritiva

Realizou-se uma análise exploratória e consequentemente descritiva dos dados. As variáveis foram classificadas em numéricas e categoriais. A caracterização da amostra foi obtida através da análise de frequências.

Para cada variável numérica calcularam-se indicadores de estatística descritiva, nomeadamente a percentagem, a média e o desvio-padrão.

2) Análise comparativa

Devido à reduzida dimensão da amostra, a análise comparativa foi limitada à utilização de testes não paramétricos. De modo, para comparação das amostras independentes ao nível de médias e percentagens foi utilizado o teste de Mann-Whitney, o teste de Qui-quadrado e teste de contingência (simetria) (ver anexos).

3) Correlação bivariada de Spearman

Este procedimento estatístico de correlação permite determinar o grau de associação entre variáveis. Procurou-se medir a relação entre variáveis. Neste caso, os coeficientes de correlação podem variar entre -1 (uma associação negativa perfeita) e +1 (associação positiva perfeita), (ver anexos).

Para a análise dos valores de p constantes dos diferentes “outputs” utilizámos um nível de significância de $p \leq 0.05$. Ou seja, quando se verificarem estes valores, estamos perante diferenças estatisticamente significativas relativamente aos grupos em estudo.

4. RESULTADOS

O estudo englobou duas amostras. A primeira (grupo 1) correspondeu a doentes com predomínio de sintomas positivos na subescala de PANNS (N=11) e a segunda (grupo 2) a doentes com predomínio de sintomas negativos na mesma escala (N=12).

A tabela 4 apresenta um resumo das principais características sociodemográficas da população estudada.

4.1 Caracterização sociodemográfica

Características	Grupo 1 (Pred. Sint. posit.) Média (D.P.)	Grupo 2 (Pred. Sint. Neg.) Média (D.P.)
Amostra	11	12
Homens	9	10
Mulheres	2	2
Idade	37,2 (10,2)	39,8 (9,7)
Estado Civil		
Casados	1	-
Solteiros	9	12
Divorciado	1	-
Actividade profissional		
Empregado	5	-
Desempregado	4	6
Reformado	2	6
Habilitações ¹	9,4 (2,7)	8,8 (3,1)

¹ (anos de escolaridade)

Tabela 4 – Caracterização sociodemográfica da amostra

O grupo 1 é constituído por um total de 11 indivíduos, 9 indivíduos do sexo masculino e 2 do sexo feminino.

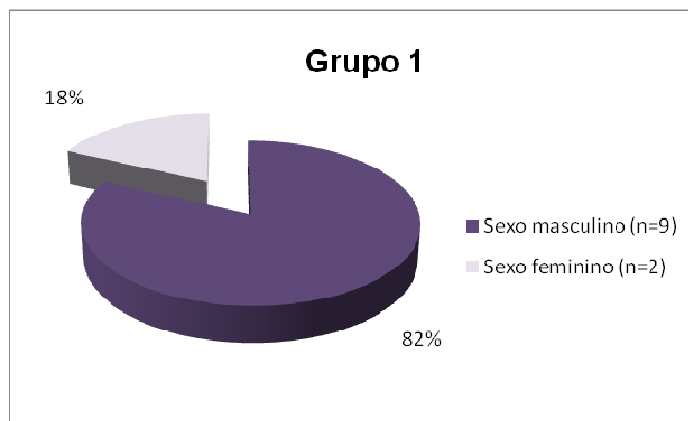


Figura 7 – Distribuição do grupo 1 segundo o sexo

No grupo 2, temos um total de 12 indivíduos, dos quais 10 indivíduos são do sexo masculino e 2 do sexo feminino.

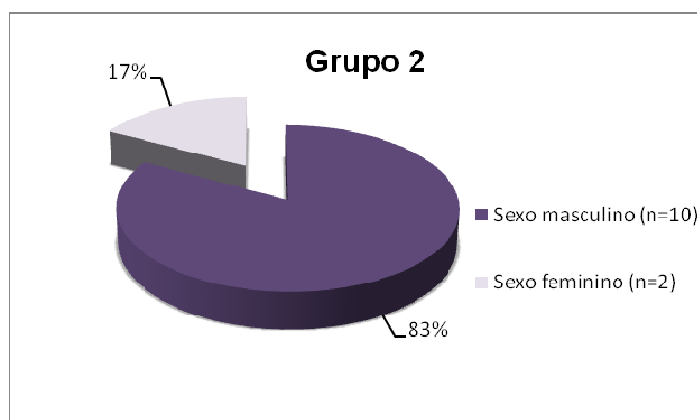


Figura 8 – Distribuição do grupo 2 segundo o sexo

A média de idade do grupo 1 é de 37,2 anos com um desvio padrão de 10,2, enquanto no grupo 2 a média de idade é de 39,8 anos com um desvio padrão de 9,7.

No que diz respeito ao estado civil, no grupo 1, 9 doentes eram solteiros, 1 era casado e 1 era divorciado. Já no grupo 2, todos os doentes eram solteiros.

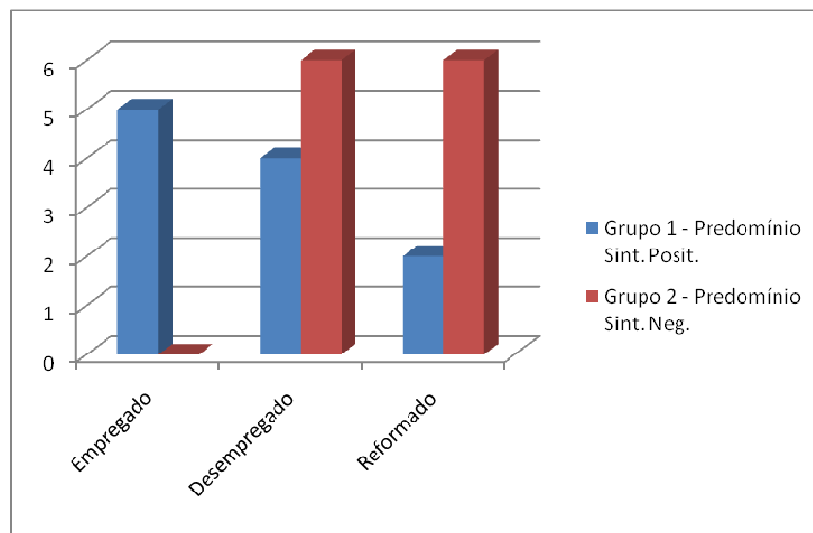


Figura 9 - Caracterização da actividade profissional

Ao nível da actividade profissional, como se pode verificar através da tabela 5, no grupo 1, temos 5 doentes empregados, 4 desempregados e 2 reformados. Salienta-se ainda, o facto de todos aqueles que trabalham neste grupo 1, efectuarem trabalho diurno.

No grupo 2, temos 6 doentes desempregados e 6 reformados. Ou seja, no que diz respeito à actividade profissional, no grupo 2, nenhum dos doentes se encontrava activo profissionalmente.

A tabela 4 descreve o tipo de actividade profissional dos doentes pertencentes ao grupo 1.

Grupo 1 (Pred. sint. posit.)	Número
Profissões	
Cantoneiro de Limpeza	1
Fiel de Armazém	1
Técnica de pneumologia	1
Empregado de Balcão	1
Vigilante	1

Tabela 5 – Caracterização da actividade profissional do Grupo 1

Por último, e relativamente às habilitações, no grupo 1 temos uma média de escolaridade de 9,4 anos (D.P. 2,7), e no grupo 2, o número médio de escolaridade é de 8,8 anos (D.P. 3,1).

4.2 Caracterização dos antecedentes psiquiátricos

Para caracterizar os antecedentes psiquiátricos procedeu-se à descriminação dos diagnósticos psiquiátricos, números de internamentos psiquiátricos anteriores e número de anos de evolução da doença (ver tabela 6).

Os diagnósticos psiquiátricos foram estabelecidos de acordo com o instrumento classificativo DSM IV – TR da Associação Americana de Psiquiatria (APA, 2000).

Características	Grupo 1 (Pred. sint. posit.)	Grupo 2 (Pred. sint. neg.)
Diagnóstico		
Esquizofrenia Indiferenciada	1	3
Esquizofrenia paranóide	6	4
Esquizofrenia hebefrénica	1	-
Esquizofrenia residual	1	4
Perturbação esquizoaffectiva	2	1
Tempo de evolução da doença¹	13,4 (8,7) ²	15,6 (9,4) ²
Número de internamentos	2,1 (1,9) ²	2,8 (2,4) ²

Tabela 6 – Caracterização dos sub-diagnósticos, número de internamentos e tempo de evolução da doença

¹ Anos

² Desvio Padrão

Como se poderá constatar da análise da tabela 6, a média do tempo de evolução da doença de 15,6 anos (D.P. 9,4) no grupo 2 é ligeiramente superior relativamente ao grupo 1, cujo valor é de 13,4 anos (D.P. 8,7).

No que diz respeito ao número de internamentos psiquiátricos prévios, a média no grupo 1 é de 2,1 internamentos (D.P. 1,9), enquanto no grupo 2 este valor é ligeiramente superior, mais precisamente 2,8 internamentos (D.P. 2,4).

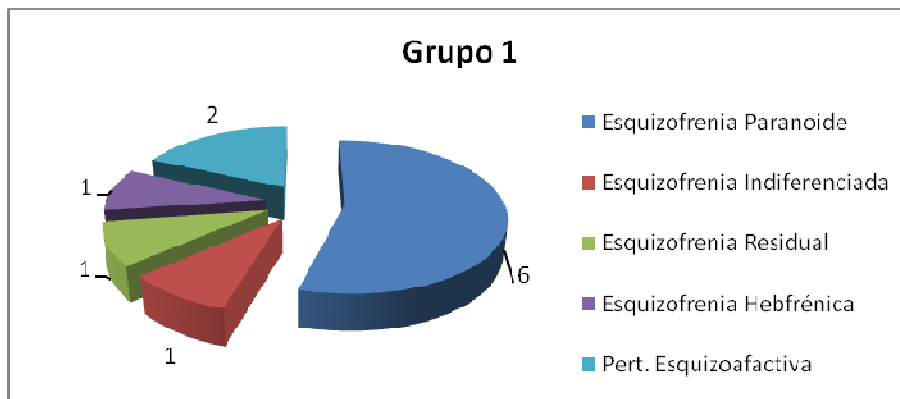


Figura 10 – Subtipos de diagnóstico - Grupo 1

Quanto aos subtipos de diagnóstico, o grupo 1 tem 6 casos de Esquizofrenia Paranoide, 2 casos de Perturbação Esquizoafectiva, 1 caso de Esquizofrenia Indiferenciada, 1 caso de Esquizofrenia Hebfrénica e 1 caso de Esquizofrenia Residual (ver figura 10).

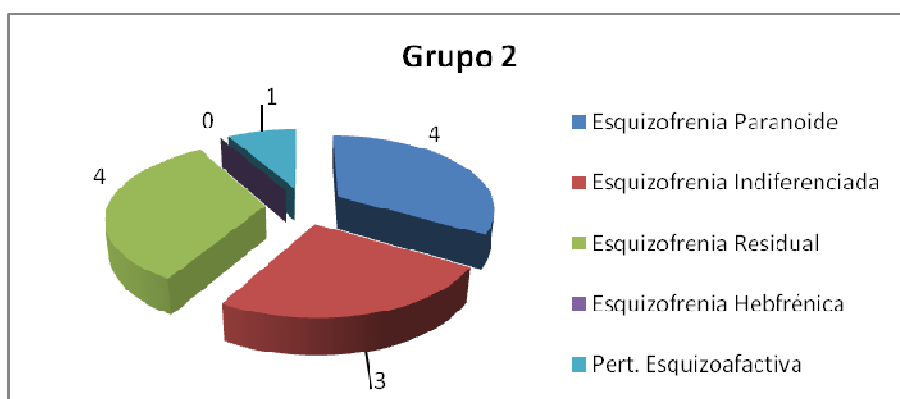


Figura 11 Subtipos de diagnóstico – Grupo 2

Por sua vez, no grupo 2, temos 4 casos de Esquizofrenia Paranoide, 4 casos de Esquizofrenia Residual, 3 casos de Esquizofrenia Indiferenciada e 1 caso de Perturbação Esquizoafectiva. Neste grupo não existiu qualquer caso de Esquizofrenia Hebfrénica (ver figura 11).

4.3 Escala PANNS

A tabela 7 resume os resultados da aplicação da escala de PANNS nos dois grupos.

Escala	Grupo 1 – Pred.Sint.	Grupo 2 – Pred.	Teste Mann-
	Positivos	Sint. Negativos	Whitney 1
	Média (D.P.)	Média (D.P.)	<i>P</i>
PANNS Total	89,4 (19,3)	82 (22,6)	0,423
1. Subescala Sintomas Positivos	24,2 (5,4)	12,3 (3,2)	0,000*
2. Subescala Sintomas Negativos	16,6 (5,2)	26,1 (9,2)	0,014*
3. Subescala Psicopatologia Geral	48,5 (10,5)	44 (11,0)	0,423

Tabela 7 – Resultados escala PANNS

$p < 0,05$ *

O grupo 1 apresenta uma pontuação total de 89,4 na escala de PANNS, o que acaba por ser ligeiramente superior ao grupo 2, cuja pontuação total é de 82. Salienta-se, o valor elevado do desvio padrão (Grupo 1 = 19,3; Grupo 2 = 22,6), o que traduz alguma heterogeneidade ao nível da pontuação desta escala em ambos grupos.

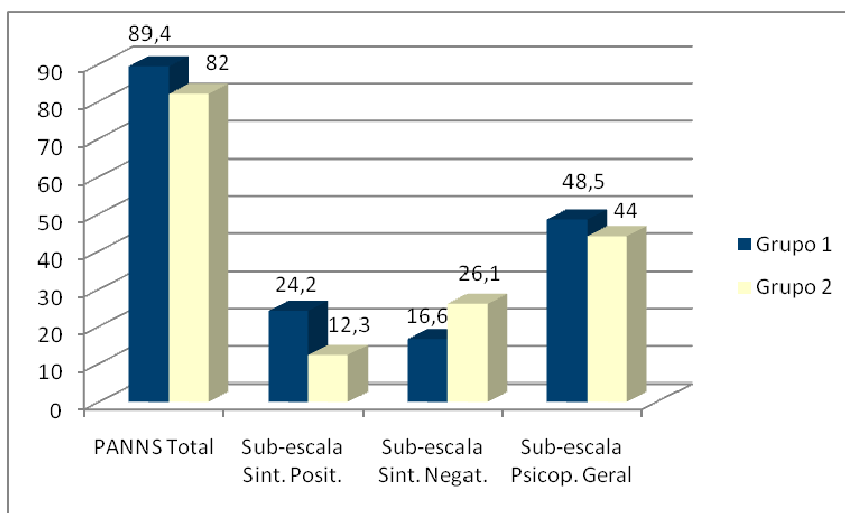


Figura 12 – Resultados da escala PANNS

Tal como seria de esperar — uma vez que foi o critério principal que levou à selecção das duas amostras —, o valor da pontuação na subescala positiva de PANNS no grupo 1 (24,2) é superior à do grupo 2 (12,3). Por seu lado, o grupo 2 apresenta uma pontuação superior no que diz respeito à subescala negativa (26,1) contrapondo com um valor mais baixo (16,6) do grupo 1. Neste capítulo, e segundo o teste Mann-Whitney, as diferenças entre os dois grupos são estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Na subescala de psicopatologia geral, as diferenças entre os dois grupos são reduzidas, neste caso com o grupo 1 a revelar uma pontuação, ligeiramente superior (48,5) ao grupo 2 (44), mas sem que haja diferenças estatisticamente significativas ($p=0,423$).

4.4 Escala Pittsburgh

A tabela 8 apresenta os resultados da escala Pittsburgh aplicada em ambos os grupos.

Escala	Grupo 1 - Sint.	Grupo 2 - Sint.	Teste Mann-
	Positivos	Negativos	Whitney
	Média (D.P.)	Média (D.P.)	<i>P</i>
Pittsburgh Total	7,7 (5,1)	6,2 (3,8)	0,535
1. Qualidade do Sono	1,4 (0,9)	1,2 (0,7)	0,472
2. Latência do Sono	1,7 (1,1)	1,5 (1,4)	0,725
3. Duração do Sono	0,4 (0,8)	0,2 (0,4)	0,780
4. Eficiência do Sono	0,5 (1,0)	0,3 (0,6)	0,780
5. Distúrbio do Sono	1,3 (0,5)	0,8 (0,4)	0,016*
6. Utilização de Indutores do Sono	0,5 (1,2)	1 (1,5)	0,419
7. Funcionamento Diurno	1,9 (0,9)	1,3 (1,0)	0,140

Tabela 8 – Resultados escala Pittsburgh

$p < 0,05$ *

Através dos resultados da aplicação da escala de Pittsburgh pode-se verificar (ver tabela 8 e fig. 13) que o grupo 1 apresentou uma pontuação global média de 7,7 (D.P. 5,1). Este valor traduz uma pior qualidade do sono quando comparamos com o grupo 2, cuja pontuação global média de 6,2 (D.P. 3,8) é inferior à do grupo 1.

Da análise dos sete parâmetros avaliados pela escala de Pittsburgh (qualidade do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbio do sono, utilizadores de indutores do sono e funcionamento diurno) podemos constatar que, com a exceção da utilização dos indutores de sono, todos os restantes seis parâmetros avaliados apresentam pontuações mais elevadas no grupo 1, mas sem diferenças estatisticamente significativas nos resultados em ambos os grupos.

Apesar disso, houve uma exceção no item 6 (Utilização de Indutores do Sono) da escala de Pittsburgh ($p=0,016$). Neste item, a pontuação do grupo 1 é de 0,5, enquanto no grupo 2 é de 1. Isto traduz que os doentes pertencentes ao grupo 2, no último mês á entrada

para o estudo, recorreram mais a indutores do sono para conseguirem dormir quando comparados com os doentes do grupo 2.

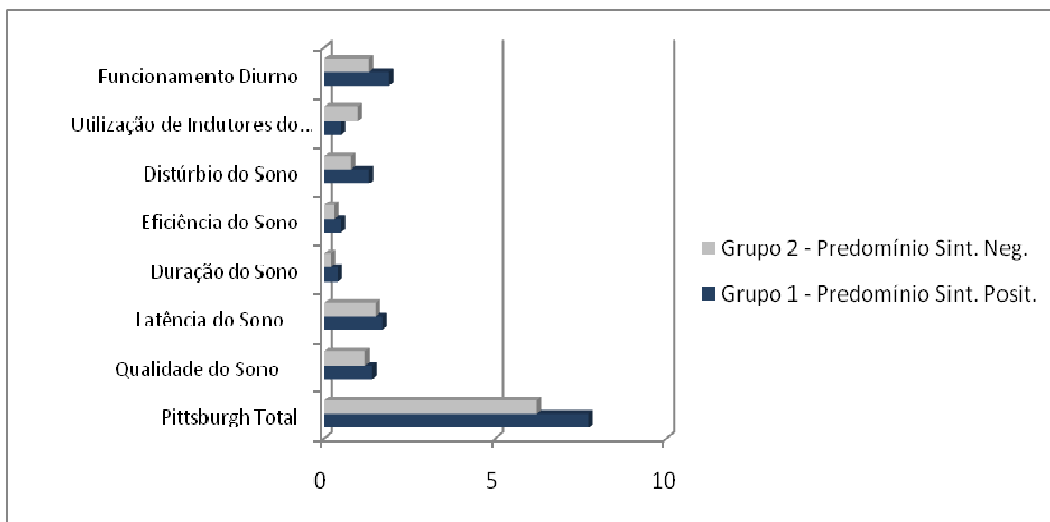


Figura 13 – Resultados escala Pittsburgh – total e subescalas

Considerando que a pontuação igual ou superior a 5 na escala de Pittsburgh corresponde a um resultado positivo nas alterações do sono, a figura 10 apresenta os resultados nos dois grupos de acordo com este critério.

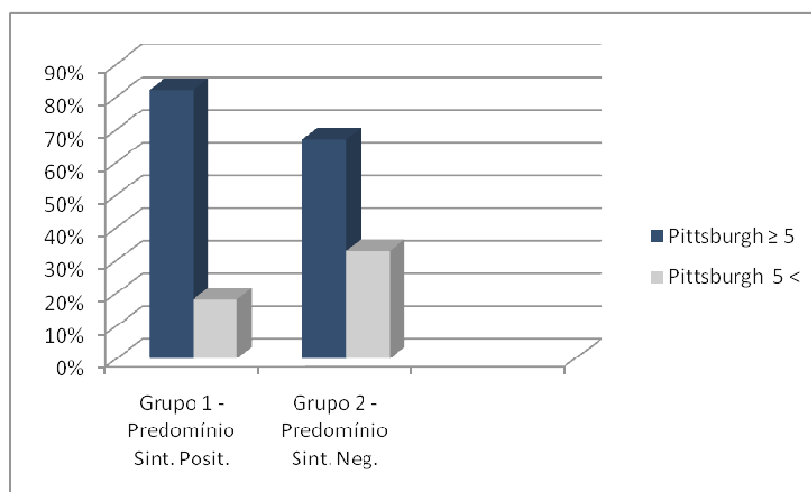


Figura 14 – Resultados escala Pittsburgh – pontuação total

Assim, 82% dos elementos do grupo 1 e 67% dos elementos do grupo 2 têm alterações da qualidade do sono. Ou seja, os doentes do grupo com predomínio de sintomas positivos (grupo 1) têm globalmente uma pior qualidade do sono (embora não seja estatisticamente significativa) no que diz respeito aos resultados obtidos por este instrumento

de avaliação comparativamente ao grupo dos doentes com predomínio de sintomas negativos (grupo 2).

Foi ainda realizado o teste de Qui-quadrado ($\chi^2=0.683$; $p=0.640$) traduzindo não existir uma diferença entre os grupos. Este resultado foi também confirmado por análise de contingência ($p=0.408$), tendo mostrado ainda que os grupos são simétricos.

4.5 Escala WHOQOL-BREF

A tabela 8 apresenta os resultados da escala WHOQOL-BREF aplicada em ambos os grupos.

Escala	Grupo 1 Sint. Positivos Média (D.P.)	Grupo 2 Sint. Negativos Média (D.P.)	Teste Mann- Whitney 1 <i>P</i>
WHOQOL-BREF Total	52, 8 (13,3)	58,7 (15,5)	0,356
1. Físico	61,0 (14,1)	63, 4 (17,3)	0,663
2. Psicológico	50,0 (16,6)	56,0 (16,3)	0,419
3. Social	40,4 (20,7)	53,1 (19,0)	0,137
4. Ambiente	59, 7 (17,5)	62,2 (16,4)	0,618

Tabela 9 – Resultados escala WHOQOL-BREF

$p < 0,05$ *

Da análise observa-se que os elementos do grupo 2 têm globalmente uma melhor qualidade de vida (58,7) comparativamente aos elementos do grupo 1 (52,8). Note-se ainda de que o mesmo acontece nas quatro dimensões (físico, psicológico, social, ambiente) avaliadas por esta escala, não se apurando qualquer resultado díspar. Com efeito, o grupo 2 apresentou em todas as dimensões da escala WHOQOL BREF um melhor resultado. Apesar disso, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

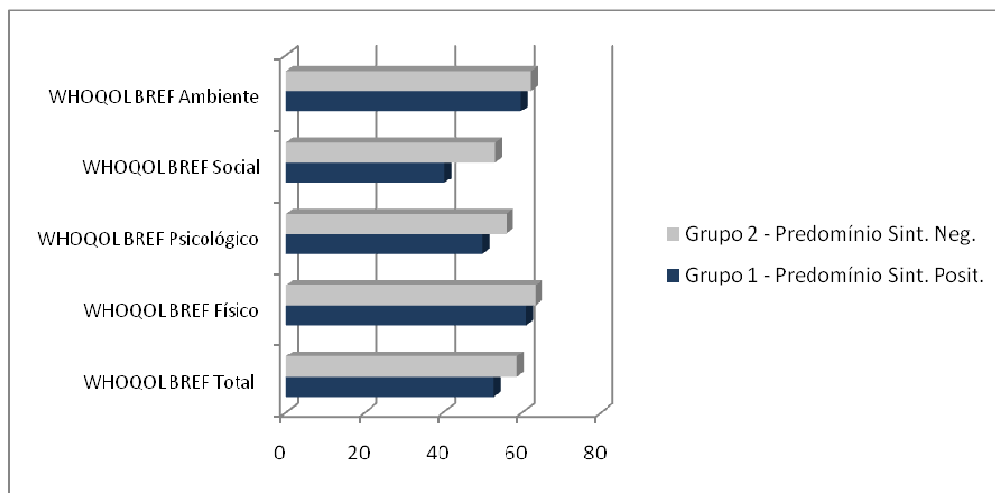


Figura 15 – Resultados escala WHOQOL-BREF

4.6 Actigrafia

Tal como já foi referido, os dados obtidos através da actigrafia referem-se a um período de registo consecutivo de sete dias. A possibilidade de registo contínuo por períodos prolongados que este aparelho permite, faculta-nos dados importantes para o estudo do ciclo sono-vigília.

A tabela 10 mostra-nos os dados obtidos por este aparelho no que diz respeito à latência do sono, à percentagem (nas 24 horas) do período de actividade e período de inactividade/sono.

Actigrafia	Grupo 1 – Pred. Sint. Positivos Média (D.P.)	Grupo 2 – Pred. Sint. Negativos Média (D.P.)	Teste Mann-Whitney <i>P</i>
Latência do Sono (minutos)	51,2 (29,9)	38,8 (25,0)	0,325
Inactividade/Sono ¹	40%	56%	0,120
Actividade ¹	60%	44%	0,120

Tabela 10 – Resultados da actigrafia

¹ 24 horas

A latência do sono consiste no período que decorre entre o apagar as luzes e o adormecer. Neste caso, e tendo em conta que o actígrafo utilizado dispunha de um sensor de luz, foi possível estabelecer a latência do sono, através da diferença de tempo entre a diminuição da luminosidade (luz off) e a diminuição da actividade motora registada pelo actígrafo.

A latência do sono no grupo 1 foi de 51,2 minutos (D.P. 29,9). O grupo 2 apresentou uma latência do sono de 38,8 minutos (D.P. 25). Embora a latência do sono no grupo 1 fosse superior ao grupo 2, a diferença observada entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ($p = 0,325$).

Neste trabalho, consideraram-se ainda dois parâmetros na análise dos dados fornecidos pela actigrafia: a inactividade/sono e a actividade. Tal como já foi referido, dada a falta de colaboração, por parte dos doentes, no preenchimento adequado do diário do sono, e tendo ainda em consideração o facto de o actígrafo não distinguir com a objectividade necessária o sono da inactividade motora, optou-se por contabilizar este período conjuntamente, tornando possível comparar com maior rigor estes parâmetros, nos dois grupos, ao longo das 24 horas.

O período de inactividade/sono no grupo 1 ocupou uma média de 40% das 24 horas, contrapondo com 56% no grupo 2. Por sua vez, a actividade foi registada no grupo 1 como tendo preenchido 60% das 24 horas, enquanto no grupo 2 este valor foi de 44%.

Apesar destas diferenças de médias não se encontraram diferenças estatisticamente significativas nos três parâmetros avaliados (latência do sono, inactividade/sono e actividade, actividade).

As figuras 16 e 17 mostram, respectivamente no grupo 1 e no grupo 2, a percentagem de ocupação nas 24 horas do período de inactividade/sono e do período de actividade.

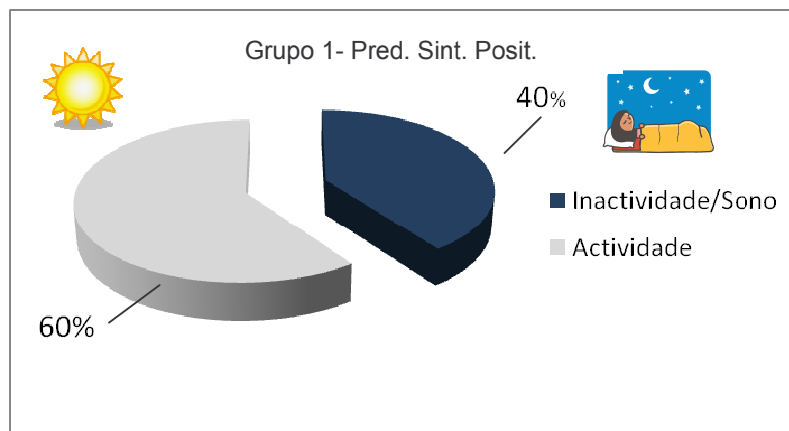


Figura 16 – Actividade e inactividade/sono - grupo 1

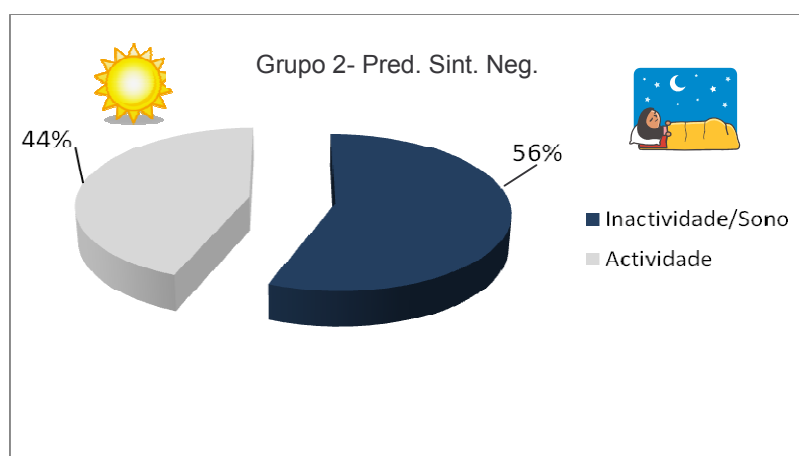


Figura 17 – Actividade e inactividade/sono - grupo 2

Pela observação dos dados apresentados, pode-se constatar que os doentes do grupo 1 apresentam um maior período de actividade nas 24 horas (60%), ao passo que os doentes do grupo 2 apresentam um período de actividade mais reduzido (44%).

A tabela 11 mostra-nos mais dados obtidos pela actigrafia: regularidade no adormecer, regularidade no acordar, presença de movimentos nocturnos, presença de inactividade/sonolência diurna e alternância sono-vigília.

Quer na regularidade ao adormecer, quer ainda na regularidade ao acordar considerou-se apenas os cinco dias úteis, evitando-se assim o viés de observação, dado que existem frequentemente alterações na hora do adormecer e do acordar, durante o fim-de-semana. Para definir a regularidade ao adormecer e ao acordar considerou-se um período de intervalo máximo de 60 minutos.

	Regularidade Adormecer	Regularidade Acordar	Movimentos nocturnos	Inactividade/ Sonolência Diurna	Alternância Sono-Vigília
Grupo 1 (Pred.Sint. Positivos)	45%	27%	64%	45%	36%
Grupo 2 (Pred. Sint. Negativos)	50%	42%	75%	67%	67%
Teste Mann-Whitney P	0,831	0,479	0,563	0,316	0,155

Tabela 11 – Resultados da actigrafia (continuação)

$p < 0,05$ *

Cerca de 45% dos indivíduos pertencentes ao grupo 1 (N=4) apresentavam uma regularidade na hora de adormecer, subindo este valor para 50% (N=5) no grupo 2. No grupo 1, apenas cerca de 27% dos seus elementos (N=3) apresentaram regularidade na hora de

acordar durante os sete dias consecutivos de registo que durou este estudo. Por sua vez, no grupo 2, os resultados foram um pouco melhores uma vez que cerca de 42% (N=4) dos seus elementos apresentaram regularidade na hora de acordar.

A presença de movimentos nocturnos foi considerada quando se registaram na actigrafia períodos consecutivos de pelo menos dez minutos de movimentos nocturnos de grande amplitude. Por falta de especificidade da técnica não se pode afirmar peremptoriamente de que se tratam de despertares nocturnos. Todavia, entendeu-se por bem incluir este parâmetro na avaliação do sono. Neste item foram detectados movimentos nocturnos em cerca de 64% dos elementos do grupo 1 (N=7), e em cerca de 75% dos elementos do grupo 2 (N=9).

A inactividade/sonolência diurna foi considerada sempre que se registaram períodos consecutivos durante o dia de quase ausência de amplitude de movimentos, com a duração igual ou superior a 30 minutos. Estes registos poderão corresponder a períodos de inactividade, com ou sem sonolência, podendo ainda, nalguns casos, tratar-se de períodos em que ocorreu sono.

No grupo 1 observou-se que cerca de 45% (N=5) dos seus elementos apresentavam períodos de inactividade sonolência diurna, enquanto no grupo 2 registou-se um valor superior, neste caso cerca de 67% dos seus elementos (N=8).

O último parâmetro avaliado pela actigrafia corresponde à existência de uma alternância regular entre o sono e a vigília. Para avaliar este importante parâmetro foi efectuada uma leitura dos dados fornecidos correspondentes aos sete dias (formato *raster view*) apresentando-se dois exemplos (figuras 18 e 19). Para uma normal alternância sono-vigília, exigiu-se uma clara distinção entre o período de sono/inactividade e o período de vigília/actividade. Para tal contribuem aspectos relacionados como uma regularidade na hora do adormecer e na hora do acordar. Além de se considerar que o período de inactividade terá de se encontrar predominantemente no horário nocturno, ao passo que a actividade no horário diurno.

Como se pode verificar nos dados apresentados na tabela 10, no grupo 1, apenas 36% dos seus elementos (n=4) apresentaram uma alternância normal (regular) do período de sono e do período de vigília. No grupo 2, e neste mesmo parâmetro, constatou-se que 67% dos elementos pertencentes a este grupo (n=8) apresentavam uma alternância normal do período de sono e do período de vigília.

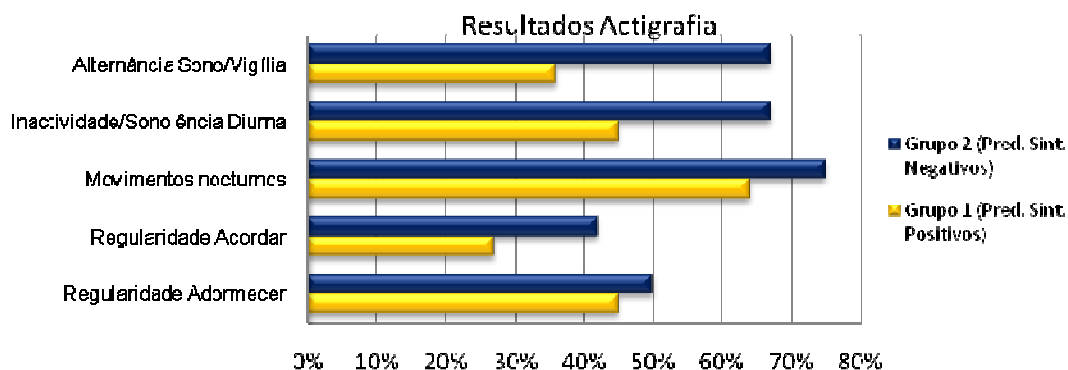


Figura 18 – Resultados comparativos da actigrafia

Da análise da fig. 18, é possível concluir que o grupo 1 apresenta piores resultados na actigrafia no que diz respeito à alternância sono-vigília (ver tabela 11 e figura 18) à regularidade do acordar e do adormecer.

As figuras 19 e 20 resumem a distribuição da percentagem em cada um dos dois grupos analisados dos elementos com uma alternância sono-vigília normal.

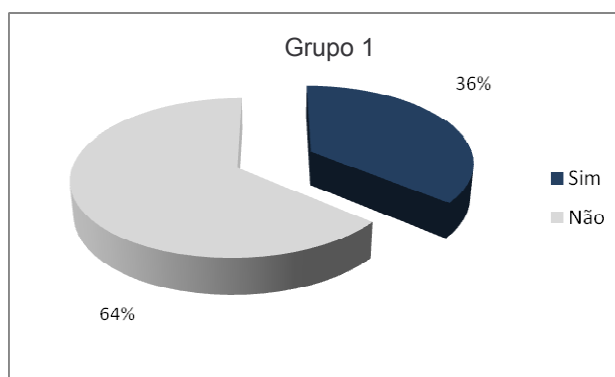


Figura 19 – Alternância sono-vigília – Grupo 1

No grupo 1 verificou-se que 7 doentes (64%) apresentavam um padrão irregular do ciclo sono-vigília e que apenas 4 doentes apresentavam um padrão normal do ciclo sono-vigília.

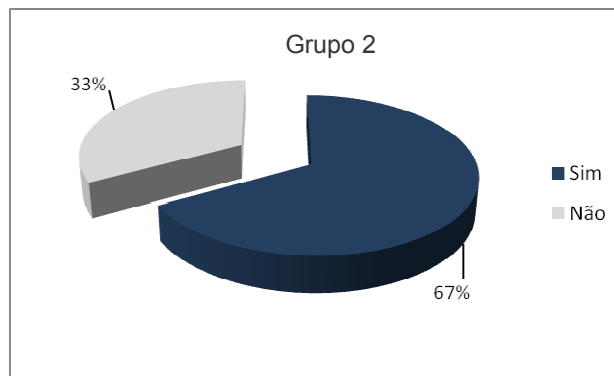


Figura 20 – Alternância sono-vigília – Grupo 2

No grupo 2 verificou-se que 4 doentes (33%) apresentavam um padrão irregular do ciclo sono-vigília, enquanto a restante parte da amostra (N=8) apresentava um padrão normal do ciclo sono-vigília. Será importante salientar que de todos os casos registados como não apresentando uma alternância normal sono-vigília tinham um padrão irregular dessa mesma alternância.

Foi realizado o teste de Qui-quadrado ($\chi^2=2.112$; $p=0.220$), para aferir diferenças entre os grupos, que não foram encontradas. Este resultado foi também confirmado por análise de contingência ($p=0.146$), tendo mostrado ainda que os grupos são simétricos.

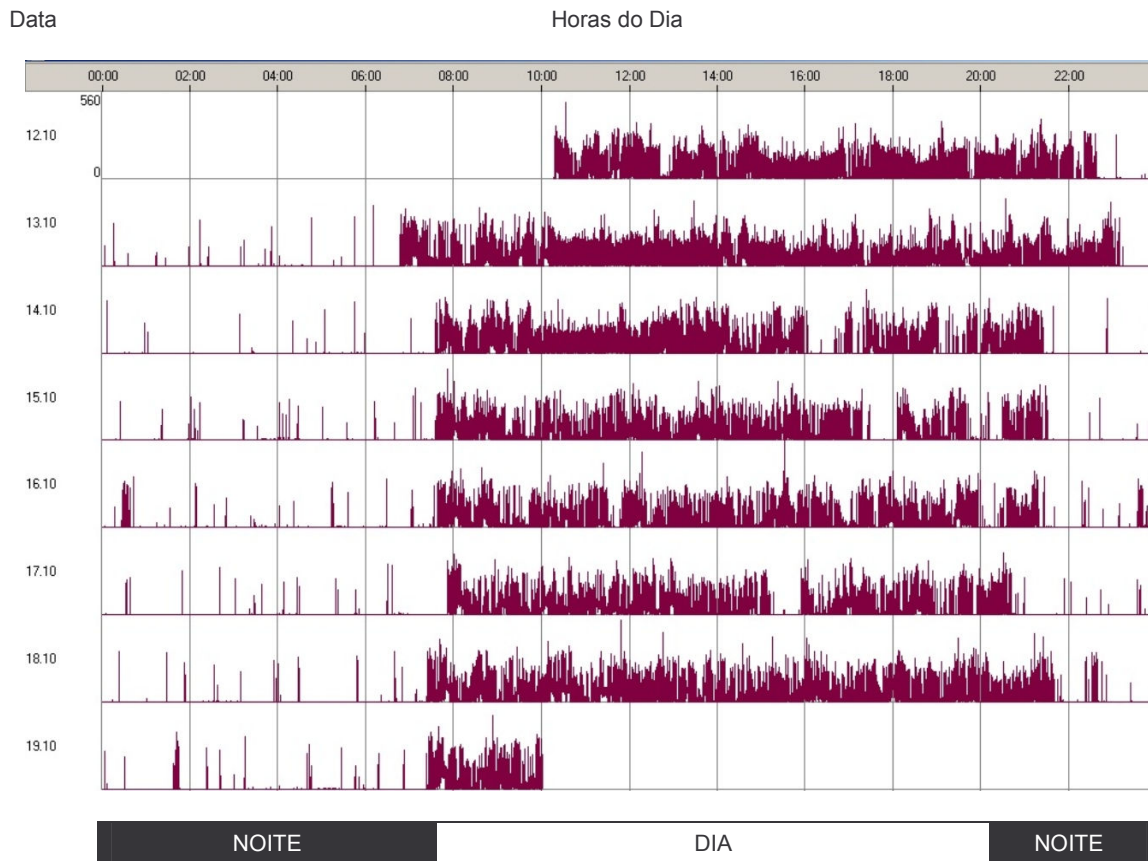


Figura 21 – Exemplo de padrão normal de alternância sono-vigília

No gráfico, o traçado corresponde ao movimento registado pelo actígrafo durante um período consecutivo de 7 dias. Tal como se pode observar na figura 21, uma maior amplitude do traçado corresponde a um maior movimento (aceleração) registado. Os períodos de maior movimento estão, por conseguinte, associados ao período de vigília, enquanto no período de sono ou repouso, o traçado diminuiu acentuadamente a amplitude, podendo inclusivamente não se registar qualquer movimento, tal como se pode comprovar durante o período nocturno, na figura 21.

Esta figura (21) mostra os resultados de um caso do nosso estudo em que se verificou uma alternância sono-vigília, uma regularidade no adormecer e períodos de inactividade/sonolência diurna. Em suma, trata-se de um padrão normal de alternância sono-vigília.

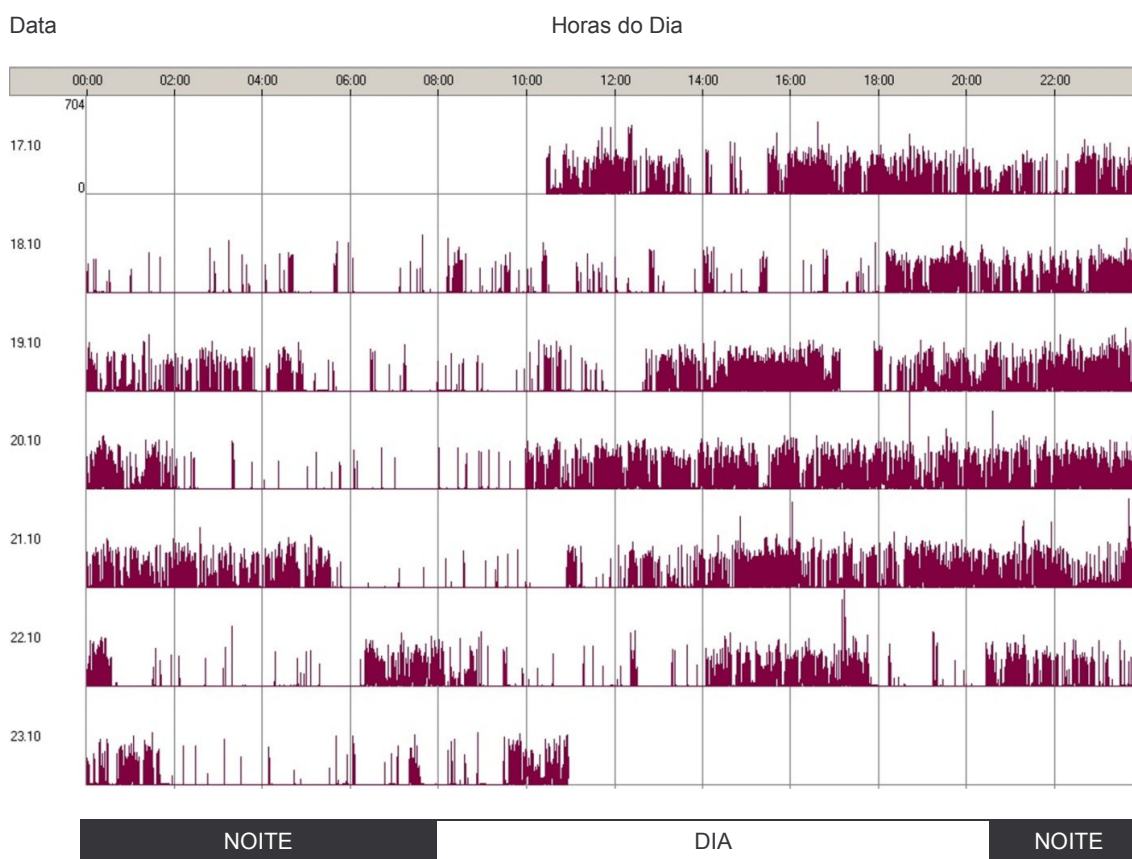


Figura 22 – Exemplo de padrão Irregular de alternância sono-vigília

A figura 22, por sua vez, mostra os resultados provenientes da actigrafia realizada consecutivamente por 7 dias, num segundo caso em que não se observa uma alternância sono-vigília, além de também não existir uma regularidade no acordar e no despertar.

Observam-se ainda períodos de inactividade/sonolência diurnos, correspondendo nalguns casos a sesta ocorridas durante o dia de acordo com os dados obtidos pelo diário do sono. Estamos assim perante um padrão irregular de alternância sono-vigília.

Salienta-se o facto de todos os casos, nos quais se verificou uma perturbação do padrão de alternância sono-vigília, corresponderem a um padrão de alternância irregular. Não se observou, portanto, nenhum caso de síndrome de avanço na fase do sono, síndrome de atraso na fase do sono. Embora os padrões do ciclo sono-vigília revelados pela actigrafia, nas nossas amostras, correspondessem ao tipo normal ou irregular, admite-se que, em sentido estrito, não se poderá excluir a possibilidade de algum dos casos pertencentes ao padrão irregular de sono corresponderem à síndrome de ciclo sono-vigília diferente das 24 horas. O motivo prende-se com o facto destes doentes, na tentativa de os doentes se adaptarem aos ritmos sociais, acabarem por ficar com um padrão de ciclo sono-vigília irregular, dificultando a distinção apenas pela actigrafia em condições de vida normal. Apesar das alterações do ciclo sono vigília diferente das 24 horas estarem associadas com maior frequência a indivíduos cegos, a exclusão absoluta e definitiva, só poderá ser realizada em meio experimental. De resto, o DSM IV TR não distingue estes dois subtipos de alterações do ciclo sono-vigília catalogando-os como pertencendo ao “Tipo Não Especificado”.

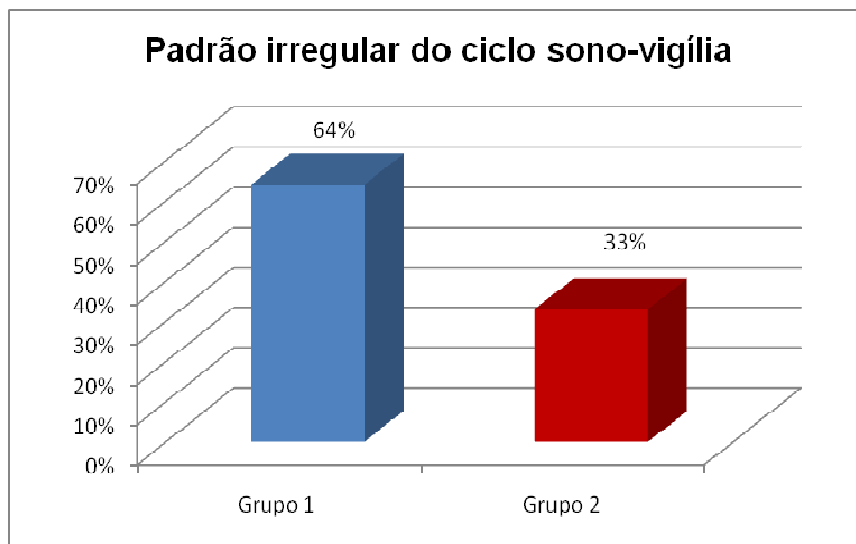


Figura 23 – Percentagem total de casos de padrão Irregular de alternância sono-vigília

A figura 23 apresenta-nos a percentagem de casos de cada grupo em que foram detectados padrões irregulares do ciclo sono-vigília. No caso do grupo 1 temos 64% dos elementos com esta alteração (N=7), enquanto no grupo 2 o valor percentual é de 33% (N=4).

4.7 Correlações significativas de *Pearson* entre as escalas PANSS, WHOQOL-BREF e Pittsburgh

Escalas	WHOQOL-BREF	Pittsburgh
PANSS Posit.	-0.560**	0.402
PANSS Neg.	-0.487*	0.321
PANSS Psicop.	-0.795**	0.525*
PANSS Total	-0.818**	0.569**
Pittsburgh	-0.472*	-

Nível de significância da correlação: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (*two-tailed*).

Tabela 12 – Resultados das correlações entre variáveis: escalas PANNS, WHOQOL-BREF e Pittsburgh.

Através da correlação de variáveis, verificaram-se correlações negativas e significativas, entre os resultados obtidos nas escalas PANSS positiva ($r=-0.560$, $p=0.005$), PANSS negativa ($r=-0.487$, $p=0.018$), PANSS psicopatologia ($r=-0.795$, $p=0.001$), PANSS total ($r=-0.818$, $p=0.001$), e na escala de Pittsburgh ($r=-0.472$, $p=0.023$), o que significa que uma pior pontuação na WHOQOL-BREF traduz um maior nível de psicopatologia (PANSS) e uma pior qualidade do sono (Pittsburgh).

Destaca-se ainda as correlações positivas entre a qualidade o sono (escala de Pittsburgh), e a subescala PANNS psicopatologia ($r=0.525$, $p=0.010$) e a PANSS Total ($r=0.569$, $p=0.005$), o que significa que uma maior pontuação na escala de Pittsburgh corresponde a uma maior pontuação na subescala PANNS psicopatologia e PANSS total. No entanto, não existiram correlações significativas entre a escala de Pittsburgh e as restantes subescalas da PANSS (sintomas positivos e negativos).

5. DISCUSSÃO

Por motivos de conveniência de exposição, efectuou-se a discussão dos resultados, primeiro pelos dados sociodemográficos e depois pela aplicação de cada instrumento de avaliação, fazendo-se, porém, a necessária integração com os resultados obtidos noutros instrumentos sempre que tal se torne necessário ou pertinente.

5.1 Dados sociodemográficos

No que diz respeito à distribuição por sexos e idade, as duas amostras são comparáveis, não existindo neste capítulo diferenças significativas. Todavia, ao nível do estado civil existem algumas diferenças: no grupo 2 todos os indivíduos são solteiros, enquanto no grupo 1 existe um elemento casado e outro divorciado. O início talvez mais precoce e insidioso – defendido por Crow no tipo II da esquizofrenia – além do maior isolamento social das formas da doença com predomínio de sintomas negativos, talvez possa contribuir em parte para este resultado, embora a amostra seja demasiado pequena para se tirar elações generalistas.

Mas, neste capítulo, as maiores diferenças entre dos dois grupos, surgem precisamente ao nível da actividade profissional. Todos os elementos do grupo 2 estavam inactivos profissionalmente, dividindo-se equitativamente pela situação de desempregado ou reformado. Por sua vez, o grupo 1 tem 45% dos seus elementos activos profissionalmente (N=5). Este aspecto, além de indicar uma maior integração socioprofissional deste grupo, poderá ser considerado um elemento de enviesamento nos resultados da actigrafia, visto que as pistas socioprofissionais reguladoras do relógio biológico são justamente um elemento importante para o seu bom funcionamento e sincronização com as necessidades sociais.

Curiosamente, e ao contrário do que seria de supor face à maior integração profissional, é precisamente o grupo 1 (como se irá ver na discussão mais à frente) que apresenta os piores resultados em termos de sincronização do relógio biológico.

A tabela 4 mostra-nos as profissões de cada um dos 5 elementos do grupo 1 activos em termos laborais. Como se pode observar, nenhuma das actividades profissionais desenvolvidas é geradora de dessincronização do relógio biológico, visto que nenhum dos elementos do grupo realiza qualquer trabalho por turnos ou trabalho nocturno. Por outras

palavras, perante os dados decorrentes do estudo da nossa população, tudo leva a crer que haja um possível mau funcionamento do relógio biológico interno.

Por último, os resultados referentes às habilitações literárias não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos, verificando-se apenas uma diferença de 0,6 anos na escolaridade total.

5.2 Antecedentes psiquiátricos

Em qualquer estudo transversal, como é o caso, os antecedentes psiquiátricos são de grande relevância visto que podem servir com um elemento de enviesamento dos resultados. Consequentemente, o período de evolução da doença tem uma grande importância dado que a esquizofrenia — tratando-se de uma doença crónica —, é causadora na maioria dos casos de uma deterioração progressiva. Tal como se pode observar na tabela 5, no grupo 1, o tempo médio de evolução da doença (13,4 anos) é ligeiramente inferior ao grupo 2 (15,6 anos). A diferença de 2,2 anos do tempo médio de evolução da doença poderá, pelo menos em parte, justificar o maior número de internamentos verificados no grupo 2.

Sabemos ainda que existem vários subtipos da doença com formas de evolução bastante diferenciadas. Por essa razão, a discriminação dos subtipos de esquizofrenia revela-se de um grande interesse. Tal como seria de esperar, o número de subtipos de esquizofrenia residual foi superior no grupo 2, enquanto no grupo 1 destacou-se o subtipo de esquizofrenia paranóide que é usualmente associada a um predomínio de sintomas positivos.

De modo a reduzir o viés associado às diferentes terapêuticas psiquiátricas instituídas, todos os doentes que participaram no estudo encontravam-se medicados com antipsicóticos atípicos. Isto porque, tal como referido anteriormente, os antipsicóticos atípicos comparativamente aos antipsicóticos clássicos, proporcionam uma maior quantidade de fase 2 (sono NREM) e uma redução da fase 1 (sono NREM), podendo esta característica terapêutica traduzir-se numa melhoria da qualidade do sono (Wetter TC, 1996).

Escalas	Grupo 1 Sint. Positivos Média (D.P.)	Grupo 2 Sint. Negativos Média (D.P.)	Teste Mann- Whitney 1 <i>P</i>
PANNS Total	89,4 (19,3)	82 (22,6) 12,3 (3,2)	0,423
4. Sintomas Positivos	24,2 (5,4)	26,1 (9,2)	0,000*
5. Sintomas Negativos	16,6 (5,2)	44 (11,0)	0,014*
6. Psicopatologia Geral	48,5 (10,5)		0,423
Pittsburgh Total	7,7 (5,1)	6,2 (3,8)	0,535
1. Qualidade do Sono	1,4 (0,9)	1,2 (0,7)	0,472
2. Latência do Sono	1,7 (1,1)	1,5 (1,4)	0,725
3. Duração do Sono	0,4 (0,8)	0,2 (0,4)	0,780
4. Eficiência do Sono	0,5 (1,0)	0,3 (0,6)	0,780
5. Distúrbio do Sono	1,3 (0,5)	0,8 (0,4)	0,016*
6. Utilização de Indutores do Sono	0,5 (1,2)	1 (1,5)	0,419
7. Funcionamento Diurno	1,9 (0,9)	1,3 (1,0)	0,140
WHOQOL BREF Total	52, 8 (13,3)	58,7 (15,5)	0,356
5. Físico	61,0 (14,1)	63, 4 (17,3)	0,663
6. Psicológico	50,0 (16,6)	56,0 (16,3)	0,419
7. Social	40,4 (20,7)	53,1 (19,0)	0,137
8. Ambiente	59, 7 (17,5)	62,2 (16,4)	0,618

Tabela 13 – Resultados das escalas (resumo)

p <0,05 *

5.3 Escala PANNS

Como se pode observar, ambos os grupos apresentavam uma pontuação total relativamente elevada na escala PANNS (grupo 1 = 84,9; grupo 2 = 82). Este facto é explicado pela recolha da amostra ter sido realizada em três locais distintos: consulta externa, hospital de dia e serviço de terapia ocupacional. Significa, portanto, que apesar de estabilizados psicopatologicamente há pelo menos um mês, tal como referido nos critérios de inclusão, muitos casos tinham um nível de psicopatologia significativo.

Por outro lado, o valor relativamente elevado do desvio padrão nos dois grupos de doentes (grupo 1 =19,3; grupo 2 =22,6) poderá criar algum enviesamento dos resultados, visto que a amostra é relativamente pequena.

Num certo sentido, este trabalho foi estruturado com a mesma premissa teórica defendida por Crow e Andreasen, na qual “as duas esquizofrenias” (positiva e negativa) diferenciadas pela psicopatologia correspondiam a alterações biológicas distintas. Ou seja, neste caso procurou-se encontrar uma associação entre a psicopatologia e as alterações dos ciclos sono-vigília. Tal como se demonstrou anteriormente (ver tabela 12), verificou-se neste trabalho um nível de correlação entre a qualidade do sono e a psicopatologia, o que num certo sentido explica o facto da maioria destes doentes terem globalmente uma má qualidade do sono. A comprová-lo está o facto de cerca de 82% dos elementos do grupo 1, e 67% dos elementos do grupo 2, terem obtido uma pontuação superior a 5 na escala de Pittsburgh.

Apesar disso, não são os sintomas positivos ou negativos *per si* que parecem ter um maior peso nas alterações do sono, mas antes a pontuação total da escala PANNS ($p < 0,01$) e a subescala PANNS da psicopatologia geral ($p < 0,05$). Estas duas áreas parecem ter uma maior influência (correlação positiva) nas alterações do sono reportadas pelos doentes e avaliadas pela escala de Pittsburgh (ver tabela 12).

De resto, este aspecto parece bastante pertinente e merece-nos uma reflexão: até que ponto não será artificial esta divisão entre predomínio de sintomas positivos e predomínio de sintomas negativos? Provavelmente, a criação de subgrupos de doentes com esquizofrenia por critérios meramente psicopatológicos será uma forma de certo modo redutora e artificial de individualização, e talvez não forneça elementos válidos sobre a gravidade clínica da doença ou sobre o seu prognóstico.

A qualidade de vida avaliada pela escala WHOQOL BREF mostrou uma correlação negativa com a psicopatologia avaliada pela escala PANNS. Este dado encontra-se de acordo com outros trabalhos, nos quais a psicopatologia correlaciona inversamente com a qualidade de vida dos doentes com esquizofrenia (Garcia *et al.*, 2000).

5.4 Escala Pittsburgh

Através dos resultados obtidos pela escala de Pittsburgh podemos afirmar que os doentes pertencentes ao grupo 1 têm uma pior qualidade global do sono (Pittsburgh total = 7,7) comparativamente aos doentes do grupo 2 (Pittsburgh total = 6,2). Apesar destas divergências nas médias, não existem diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,535$)

entre os dois grupos. Porém, das sete áreas que esta escala avalia, existe uma — mais precisamente o distúrbio do sono —, na qual se verificou diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,014$) entre os dois grupos. Os doentes pertencentes ao grupo 1 reportaram maiores distúrbios do sono comparativamente aos doentes do grupo 2, apresentando uma pontuação na escala de Pittsburgh respectivamente de 1,3 e de 0,8.

Estes dados estão em concordância, como se discutirá mais à frente, com os resultados obtidos pela actigrafia. Na realidade, os doentes pertencentes ao grupo 1 têm uma maior latência do sono, os piores resultados na regularidade da hora de adormecer e acordar e a menor percentagem de alternância normal de sono-vigília. Diante destes resultados seria de esperar que a pontuação global da escala Pittsburgh fosse mais elevada no grupo 1. De facto, o grupo 1 foi aquele que apresentou uma pontuação média mais elevada na escala de Pittsburgh (7,7), ao mesmo tempo obteve os piores resultados ao nível da robustez da alternância sono-vigília (36%) da regularidade do adormecer (45%) e do acordar (27%). Além disso, os piores resultados da latência do sono em comparação com o outro grupo foram coincidentes na subescala de Pittsburgh (1,7) para este parâmetro e nos dados obtidos por actigrafia (tempo médio 51,2 minutos). Tal como já foi demonstrado noutro trabalho (Yamashita e tal, 2004), estes resultados comprovam a correlação entre os métodos de estudo objectivos do sono e as escalas de avaliação do sono em doentes com esquizofrenia.

Das sete áreas avaliadas por esta escala, houve apenas uma cuja pontuação se revelou mais elevada no grupo 2. Esta área diz respeito à necessidade de utilização de indutores do sono no último mês. No entanto, tal como foi referido nos critérios de inclusão, não foram utilizados indutores do sono durante o presente estudo.

Ainda assim, a escala Pittsburgh considera na sua avaliação retrospectivamente o último mês. Isto significa que, no mês anterior à entrada do estudo, os doentes do grupo 2 recorreram mais a indutores do sono comparativamente aos doentes do grupo 1. Contudo, as diferenças não foram estatisticamente significativas ($p = 0,419$).

5.3 Escala WHOQOL-BREF

A qualidade de vida, para além de ser um elemento de avaliação fundamental em psiquiatria, não deixa de estar envolto em polémica. A dificuldade de definir universalmente o próprio conceito de “qualidade de vida” é um dos aspectos apontados. Existem, inclusivamente, autores como Spitzer (1987) que defendem a ideia de não ser possível criar

uma definição de qualidade de vida e, por essa razão, a designação ser indefinível em termos operativos.

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 1991) define a qualidade de vida como: «A percepção pessoal do indivíduo da sua situação de vida, dentro do contexto cultural e de valores em que vive, e em relação com os seus objectivos, expectativas, valores e interesses».

Com efeito, é importante referir de que, por vezes, se levanta a dúvida sobre a fiabilidade da aplicação deste tipo de escalas em doentes com esquizofrenia, nos quais — por condições inerentes à própria doença —, a capacidade de juízo crítico pode estar afectada. No entanto, alguns autores demonstraram que, de um ponto de vista metodológico, esta população de doentes consegue reportar dados sobre a qualidade de vida estatisticamente fiáveis (Lehman AF, 1983; Skantze K *et al.*, 1990; Voruganti L, 1998).

A pontuação mais alta obtida no grupo 2, nesta escala (58,7), corresponde a uma melhor qualidade de vida quando comparamos com o grupo 1 que apresentou neste trabalho uma pontuação mais baixa (52,8). Contudo, estas diferenças não são estatisticamente significativas.

Neste estudo observou-se uma correlação negativa estatisticamente significativa entre a escala WHOQOL-BREF aplicada e a escala de Pittsburgh (ver tabela 12). Com efeito, o grupo com melhor qualidade de vida (grupo 2) foi aquele que apresentou uma melhor qualidade de sono nesta escala. Além disso, tendo em conta que, nos restantes parâmetros do sono, os doentes que integraram o grupo 2 apresentaram globalmente melhores resultados (ver tabela 10 e 11), designadamente ao nível do tempo de latência do sono e dos padrões ciclo sono-vigília, podemos referir que neste trabalho existiu uma concordância entre a qualidade de vida e a qualidade do sono.

Por sua vez, verificou-se uma correlação negativa, estatisticamente significativa, entre psicopatologia e a qualidade de vida (ver tabela 12). Significa, portanto, que tal como já foi referido anteriormente quanto maior é a gravidade psicopatológica da doença, pior é a qualidade de vida.

5.4 Actigrafia

Sem dúvida de que os dados obtidos através da actigrafia são os mais relevantes deste trabalho, não só pela riqueza de informação conseguida, como ainda pela

singularidade, uma vez que a literatura é muito escassa no que diz respeito a dados obtidos por esta técnica em doentes com esquizofrenia. Numa pesquisa realizada em *Medline* (www.pubmed.com) entre 1966 e 2008, introduzindo as palavras-chave “schizophrenia” e “actigraphy”, obtivemos apenas 11 artigos científicos, dois dos quais nem sequer estavam directamente relacionados com a esquizofrenia.

As vantagens da utilização do actígrafo como instrumento de avaliação nesta população de doentes dizem respeito à sua comodidade de utilização e à possibilidade de registo por um período prolongado e contínuo, que neste caso foi de sete dias.

De resto, o registo objectivo dos movimentos do pulso não-dominante fornece-nos elementos importantes sobre o estudo dos ciclos sono-vigília. Ao fim e ao cabo, este era o objectivo principal deste trabalho: avaliar os padrões de ciclo sono-vigília e compará-los em duas amostras de doentes diferenciados pelo predomínio de sintomas positivos ou sintomas negativos.

Actigrafia	Grupo 1 – Pred. Sint.	Grupo 2 – Pred. Sint.	Teste Mann-Whitney <i>P</i>
	Positivos Média (D.P.)	Negativos Média (D.P.)	
Latência do Sono (minutos)	51,2 (29,9)	38,8 (25,0)	0,325
Inactividade/Sono ¹	40%	56%	0,120
Actividade ¹	60%	44%	0,120
Regularidade Adormecer	45%	50%	0,831
Regularidade Acordar	27%	42%	0,479
Movimentos nocturnos	64%	75%	0,563
Inactividade/ Sonolência Diurna	45%	67%	0,316
Alternância Sono-Vigília	36%	67%	0,155

Tabela 14 – Resultados da actigrafia (resumo)

¹ 24 horas

Um dos dados importantes obtidos através da actigrafia foi a latência do sono. Em ambos os grupos, e apesar do desvio padrão ser relativamente elevado, a latência do sono revelou-se prolongada, chegando mesmo a uma média, no caso do grupo 1, de 51,2 minutos

e de 38,8 minutos no grupo 2. Ora, à partida este elemento conduz, por parte do doente, a uma percepção de má qualidade do sono. Embora estivesse fora do âmbito deste trabalho, a verdade é que a insónia teve uma presença marcada na população estudada. De resto, é importante salientar de que estes dados foram concordantes com o item 2 (latência do sono) da escala de Pittsburgh (ver tabela 8).

A distribuição nas 24 horas entre períodos de actividade e de inactividade/sono revelou alguns aspectos interessantes. Tal como seria de esperar, dadas as características psicopatológicas decorrentes dos sintomas negativos (por exemplo apatia, avolição, isolamento social, etc.), os doentes pertencentes ao grupo 2 apresentaram nas 24 horas um menor período de actividade, comparativamente aos doentes do grupo 1 com predomínio de sintomas positivos. Por outro lado, o facto de todos os doentes do grupo 2 estarem reformados ou desempregados, ao contrário do grupo 1 que tem cerca de 45% dos seus elementos activos profissionalmente (N=5), poderá também contribuir para estes resultados.

Os movimentos nocturnos, devido à falta de especificidade da actigrafia em diferenciar a sua ocorrência num contexto de sono ou despertar, acabam por ter uma importância relativa no nosso estudo. Ainda assim, a presença de movimentos nocturnos no grupo 2 foi superior ao grupo 1, podendo, de acordo com o maior uso de hipnóticos deste grupo (ver resultados da escala de Pittsburgh, na tabela 8), reflectir um maior número de despertares nocturnos nos doentes com predomínio de sintomas negativos.

Dos vários elementos obtidos através da actigrafia já apresentados, salientamos três: regularidade da hora de adormecer, regularidade da hora de acordar e presença de alternância sono-vigília. Estes três parâmetros fornecem-nos elementos importantes sobre a robustez do ciclo sono-vigília. Assim, o grupo 1 apresenta uma situação de desvantagem, face ao grupo 2, visto que se verificam piores resultados em todos os três parâmetros. Senão, vejamos: no grupo 1 apenas 45% dos seus elementos apresenta regularidade na hora do adormecer, além de somente 27% dos seus elementos apresenta regularidade no acordar, enquanto no grupo 2 estes valores alteram-se para 50% e para 42% respectivamente, reflectindo melhores resultados na regularidade do ciclo sono-vigília.

A alternância do ciclo sono-vigília, tal como já foi referenciado, traduz a presença de um ritmo circadiano regular, verificado pela observação visual dos dados obtidos pela actigrafia (ver exemplos nas figuras 21 e 22). Verificou-se que apenas 36% dos elementos do grupo 1 demonstraram ter uma alternância regular de sono-vigília, ao passo que, no grupo 2, cerca de 67% dos seus elementos cumpriam este importante parâmetro. Apesar destas diferenças entre os dois grupos estudados, elas não estatisticamente significativas.

Estes valores são expressivos na medida em que reflectem de que a população estudada apresenta de facto, um número significativo, alterações dos padrões do ciclo sono-vigília. Observou-se no grupo 1 um total de 7 doentes com um padrão irregular do ciclo sono-vigília, enquanto no grupo 2 observou-se um total de 4 doentes com um padrão irregular do ciclo sono-vigília (ver figura 23). No total da amostra (n=23) 11 doentes apresentavam alterações dos padrões do ciclo sono-vigília, o que corresponde a cerca de 48% da amostra.

Poderemos afirmar que, apesar de não se ter encontrado diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos estudados, encontrou-se neste trabalho um outro elemento de grande importância: cerca de metade (48%) do total da amostra (N=23) apresentou alterações do ciclo sono-vigília, mais precisamente um padrão irregular do ciclo sono-vigília. Apesar deste achado, estima-se que a prevalência desta perturbação do sono na população seja rara (Yamadera H *et al.*, 1996). Todavia, talvez não seja tão rara assim, pelo menos nos doentes com esquizofrenia.

Estes dados corroboram os elementos obtidos através da escala de Pittsburgh que já apontava para uma má qualidade do sono na população estudada. Este factor acabava por ser um indicador indirecto da existência de um distúrbio do sono, uma vez que existia uma percepção de que o sono não era satisfatório.

Torna-se evidente que, quando os ritmos circadianos não são regulares, este aspecto reflecte-se em sonolência diurna, insónia e em dificuldades em adaptação aos horários sociais. Por outro lado, as alterações do ritmo circadiano do tipo padrão irregular tornam a intervenção terapêutica reabilitativa muito mais difícil. Diante estes resultados não poderemos deixar de levantar a hipótese destas alterações provavelmente serem resultantes de uma lesão do núcleo supraquiasmático.

Na realidade, o padrão irregular do ciclo sono-vigília foi reportado como estando associado a crianças com atraso mental, doentes com demências, traumatismos cranianos, e doentes idosos institucionalizados (Witting W *et al.*, 1990; Dowling GA *et al.*, 2005; Baumann CR *et al.*, 2007; Cotton S & Richdale A, 2006; Honomichi RD *et al.*, 2002). Segundo os dados obtidos neste estudo este tipo de alteração do ciclo sono-vigília também se encontra associada à esquizofrenia. Sem dúvida de que este é o dado mais importante obtido deste trabalho, uma vez que os ciclos sono-vigília não foram ainda devidamente estudados em doentes com esquizofrenia.

Depois destes dados obtidos resta-nos uma importante questão. Qual é o mecanismo responsável pelas perturbações irregulares do ritmo sono vigília encontrada nalguns dos doentes estudados?

Evidentemente que a resposta a esta pergunta transcende o âmbito deste trabalho, porém, tendo em conta a importância dos receptores do glutamato na via de sincronização do relógio biológico e a associação desta substância na etiopatogenia da esquizofrenia, é provável que haja uma associação nos mecanismos fisiopatológicos. Com efeito, os terminais da via retinohipotalâmica em resposta à estimulação luminosa libertam neurotransmissores excitatórios, entre os quais o glutamato, que por sua vez actua através de ambos receptores: N-metil-D-aspartato (NMDA) e não-NMDA (Kim DY, 2001).

De qualquer modo, a alternância regular sono-vigília dá-nos informações sobre o bom funcionamento do relógio biológico interno. No caso de tal não acontecer o indivíduo tem dificuldades em adaptar-se às rotinas sociais, vê-se incapaz de cumprir horários, surgindo claras dificuldades de adaptação socioprofissional. Por outras palavras, torna-se muito difícil proceder à integração socioprofissional dos doentes com esquizofrenia se houver uma alteração do ciclo sono-vigília não de origem comportamental como ocorre, por exemplo, na adolescência, mas de origem endógena.

6. CONCLUSÕES

No presente trabalho pretendeu-se estudar a relação entre os padrões do ciclo sono-vigília e os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Para o efeito, num total de 23 doentes estabilizados clinicamente há pelo menos um mês e seguidos em ambulatório, seleccionaram-se duas amostras com o diagnóstico de Esquizofrenia e Perturbação Esquizoaffectiva, segundo o instrumento de classificação DSM IV TR.

A primeira amostra (N=11) corresponde a doentes com um predomínio de sintomas positivos, segundo a escala PANNS, enquanto a segunda amostra (N=12) diz respeito a doentes como um predomínio de sintomas negativos, segundo a mesma escala. Ao nível das características sociodemográficas e dos antecedentes psiquiátricos não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos estudados.

Para análise das duas amostras, foram usados os seguintes instrumentos de avaliação: a escala PANNS para avaliar a psicopatologia, a escala Pittsburgh para avaliar a qualidade do sono, a escala WHOQOL-BREF para avaliar a qualidade de vida e a actigrafia (consecutiva por sete dias) para avaliar os ciclos sono-vigília. Recorreu-se ao programa informático SPSS®, versão 15, para as análises estatísticas. Neste caso, optou-se por utilizar o Teste Mann-Whitney para a comparação de amostras e ainda o coeficiente de correlação de variáveis de Pearson.

Perante os dados já apresentados, iremos optar por enquadrar as conclusões deste trabalho procurando responder às hipóteses inicialmente colocadas:

- 1) Existem alterações dos padrões do ciclo sono-vigília nos dois grupos de doentes estudados com esquizofrenia?

Atendendo aos resultados apresentados, verificamos que existem alterações dos padrões do ciclo sono-vigília na população estudada. Somos, portanto, levados a concluir que cerca de metade da população estudada (48%) apresentou alterações do ciclo sono-vigília, mais concretamente um padrão irregular do ciclo sono-vigília.

- 2) Existem diferenças dos padrões do ciclo sono-vigília entre o grupo de doentes com esquizofrenia com predomínio de sintomas positivos e o grupo de doentes predomínio de sintomas negativos?

Apesar de se terem observado algumas diferenças entre os dois grupos estudados – sendo o grupo com o predomínio de sintomas positivos (grupo 1) aquele que apresentou as maiores alterações do ciclo sono-vigília –, na verdade, elas não foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Assim, podemos concluir que não existiram diferenças significativas nos padrões do ciclo sono-vigília entre as duas amostras estudadas.

- 3) Verifica-se uma concordância entre os dados do sono referidos pelos doentes e os dados obtidos pela actigrafia?

Uma vez que, pelas razões anteriormente apontadas, o diário do sono não foi considerado como elemento de avaliação, e tendo em conta os resultados obtidos através da escala de Pittsburgh e da actigrafia, somos levados a concluir que existe uma concordância entre os dados do sono referidos pelos doentes e os dados obtidos pela actigrafia.

- 4) Existirá uma correlação entre a psicopatologia, a qualidade do sono e a qualidade de vida dos doentes estudados?

Da análise dos dados apresentados, podemos concluir que se observou uma correlação positiva estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a qualidade do sono e a qualidade de vida. Além deste aspecto, poderemos ainda concluir a existência de uma correlação negativa estatisticamente significativa, entre a psicopatologia e a qualidade de vida (PANNS total, subescala PANNS psicopatologia e subescala PANNS positiva $p < 0,01$; subescala PANNS negativa $p < 0,05$). Por último, verificamos uma correlação estatisticamente significativa, neste caso, positiva, entre a qualidade do sono e a psicopatologia, na subescala PANNS de psicopatologia ($p < 0,05$) e na PANNS total ($p < 0,01$).

No presente estudo cerca de 48% dos doentes ($N=11$) apresentaram alterações do ciclo sono-vigília do tipo irregular, o que é um valor significativo, mesmo tendo em consideração a amostra reduzida ($N=23$ doentes). Este achado, que no fundo é o mais relevante do presente trabalho, contraria os dados disponíveis que apontam para uma prevalência rara desta perturbação do sono na população geral.

Alterações estruturais no hipotálamo e no relógio biológico circadiano interno foram implicadas na etiologia do padrão irregular do ciclo sono-vigília observado em doentes com demência de Alzheimer. Este elemento, juntamente com a elevada prevalência das alterações do sono-vigília detectada na amostra de doentes com esquizofrenia estudada, leva-nos a levantar a possibilidade de existir também na esquizofrenia uma alteração estrutural do relógio biológico, o que reflecte de forma evidente a necessidade de estudos posteriores, neste terreno promissor para a investigação científica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afonso, P. Esquizofrenia: conhecer a doença. Editora Climepsi, Lisboa, 2ª edição, 2002.

Albrecht U. Invited review: regulation of mammalian circadian clock genes. *J Appl Physiol.* 2002. 92(3):1348-55.

American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, Rochester, MN, 2nd ed, AASM, 2005.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC, 4th ed. (DSM IV- TR), 2000.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association 4th ed., 1994.

Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP: The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep.* 2003. (26):342-392.

Ancoli-Israel S, Schnierow B, Kelsoe J, Fink R. A pedigree of one family with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiology International.* 2001.(5):831–840.

Ando K, Kripke, DF, Ancoli-Israel, S. Estimated prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *Sleep Res.* 1995. (24):509.

Andreasen NC, Olsen SA, Dennert JW, Smith MR. Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *Am J Psychiatry.* 1982.139(3): 297-302.

Andreasen N. The scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, University of Iowa, 1983.

Andreasen N. The scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, University of Iowa, 1984.

Andreasen NC. Positive vs. negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophr Bull.*

1985.11(3):380-9.

Attenburrow ME, Dowling BA, Sargent PA, Sharpley AL, Cowen PJ. Melatonin phase advances circadian rhythm. *Psychopharmacology (Berl)*.1995.121(4):503-5.

Baumann CR, Werth E, Stocker R, Ludwig S, Bassetti CL. Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study. *Brain*. 2007.130(7):1873-83.

Bech P. Quality of life measurements in the medical setting. *Europ Psychiatry*. 1995.10(3):83-5.

Benson KL, Sullivan EV, Lim KO, Lauriello J, Zarcone VP Jr, Pfefferbaum A. Slow wave sleep and computed tomographic measures of brain morphology in schizophrenia. *Psychiatry Res*.1996. Mar 29; 60(2-3):125-34.

Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002. Feb 8; 295(5557):1070-3.

Berrios GE. Positive and negative symptoms and Jackson. A conceptual history. *Arch Gen Psychiatry*. 1985. Jan; 42(1):95-7.

Bleuler E: *Dementia Praecox, or the Group of Schizophrenias*. International University Press, New York, p 168-169, 1950.

Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982. (1):195-204.

Borbely AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*. 1999. Dec; 14 (6):557-68.

Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Sensitivity of the human circadian pacemaker to moderately bright light. *J Biol Rhythms*. 1994. 9 (3-4):315-31.

Boivin DB. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2000. Nov; 25 (5):446-58.

Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*.1989. May; 28(2):193-213.

Buxton OM, Frank SA, L'Hermite-Balériaux M, Leproult R, Turek FW, Van Cauter E. Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. *Am J Physiol.* 1997. Sep; 273(3 Pt 1):E536-42.

Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry.* 1988. May; 145(5):578-83.

Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: an overview. In Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practices of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia Pa: Saunders. 2005: 13-23.

Carskadon MA, Acebo C. Regulation of sleepiness in adolescents: update, insights, and speculation. *Sleep.* 2002. (25):606-614.

Chemerinski E, Ho BC, Flaum M, Arndt S, Fleming F, Andreasen NC. Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2002. Sep-Oct; 43 (5):393-6.

Cid S. Classificação e sistemática geral das psicoses. *Lisboa Médica.* 1921.(5): 209-223; 295-309.

Cotton S, Richdale A. Brief report: parental descriptions of sleep problems in children with autism, Down syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil.* 2006. Mar-Apr; 27(2):151-61.

Crow TJ. Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry.* 1981. Sep; (139):251-4.

Czeisler C, Zimmerman J, Ronda J, *et al.* Timing of REM sleep coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep.* 1980. (2):329-46.

Czeisler CA, Allan JS, Strogatz SH, Ronda JM, Sánchez R, Ríos CD, Freitag WO, Richardson GS, Kronauer RE. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science.* 1986. Aug 8; 233(4764):667-71.

Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, Klein T, Rizzo JF 3rd. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light.

N Engl J Med.1995. Jan 5; 332(1):6-11.

Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al: Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. Science.1999. (284):2177-2181.

Dagan Y, Sela H, Omer H, Hallis D, Dar R. High prevalence of personality disorders among circadian rhythm sleep disorders (CRSD) patients. J Psychosom Res.1996. Oct;41 (4):357-63.

Dagan Y. Circadian Rhythm Sleep Disorders in psychiatry--a review. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2002. 39(1):19-27.

Dement W. Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. J Nerv Ment Dis.1955. 122 (3): 263-269.

Dinges D. Differential effects of prior wakefulness and circadian phase on nap sleep. Electroencephalogr Clin Neurophysiol.1986. (86)4:224-7.

Dowling GA, Hubbard EM, Mastick J, Luxenberg JS, Burr RL, Van Someren EJ. Effect of morning bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2005. Jun; 17(2):221-36.

Douglas NJ. Clinician's Guide to Sleep Medicine. Ed. Edward Arnold, London, 2002.

Fleck, MPA, LEAL, OFI, LOUZADA, S *et al.* Development of the Portuguese version of the OMS evaluation instrument of quality of life. Rev. Bras. Psiquiatr. 1999. 21 (1):19-28.

Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Muñoz M, David-Gray Z, Foster R. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. Science.1999. Apr 16; 284(5413):502-4.

Gachon F, Nagoshi E, Brown SA, Ripperger J, Schibler U. The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology. Chromosoma. 2004. Sep; 113(3):103-12.

Garcia JB, *et al.* Tratado de Psiquiatria. Madrid 2000. Calidad de vida en psiquiatria. Cap. 49, pag. 831-843.

Garrabé J. História da esquizofrenia. Editora Climepsi, 1ª edição, Lisboa, 2004.

Gillette MU. Regulation of entrainment pathways by the suprachiasmatic circadian clock: sensitivities to second messengers. *Prog Brain Res.* 1996. (111):121-32.

Greenwood KE, Landau S, Wykes T. Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy. : *Schizophr Bull.* 2005. Oct; 31(4):910-21.

Hannibal J, Hindersson P, Knudsen SM, Georg B, Fahrenkrug J. The photopigment melanopsin is exclusively present in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-containing retinal ganglion cells of the retinohypothalamic tract. *J Neurosci.* 2002. Jan 1; 22(1):RC191.

Haug H-J, Wirz-Justice A, Rössler W. Actigraphy to measure day structure as a therapeutic variable in the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2000. (102):91-95.

Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999. (56):29-36.

Hobson JA. Sleep and dreaming. *J Neurosci.* 1990.10(2):371-82.

Hobson JA. Dreaming as delirium: a mental status analysis of our nightly madness. *Semin Neurol.* 1997. 17(2):121-8.

Hobson JA. Dreaming: An Introduction to the Science of Sleep J. Allan Hobson Oxford University Press, New York, 2002.

Hoffmann R, Hendrickse W, Rush AJ, Armitage R. Slow-wave activity during non-REM sleep in men with schizophrenia and major depressive disorders. *Psychiatry Res.* 2000. Sep 11; 95(3):215-25.

Hofstetter JR, Lysaker PH, Mayeda AR. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. *BMC Psychiatry.* 2005. Mar 3; 5(1):13.

Honomichl RD, Goodlin-Jones BL, Burnham M, Gaylor E, Anders TF. Sleep patterns of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2002. Dec; 32(6):553-61.

Hoogendijk WJ, Van Someren EJ, Mirmiran M, Hofman MA, Lucassen PJ, Zhou JN, Swaab DF. Circadian rhythm-related behavioral disturbances and structural hypothalamic changes in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 1996. 8(3):245-52.

ICSD-2. International Classification of sleep disorders. 2nd ed. Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2005.

Itil T, Keskiner A, Kiremitci N, Holden JM. Effect of phencyclidine in chronic schizophrenics. *Can Psychiatr Assoc J*. 1967. (12):209-12.

Kales A, Kales JD. Sleep disorders. Recent findings in the diagnosis and treatment of disturbed sleep. *N Engl J Med*. 1974. Feb 28; 290(9):487-99.

KAY SR & Opler L.A. L-DOPA in the Treatment of Negative Schizophrenic Symptoms: A Single-Subject Study Experimental Design. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1985. (175):152-160.

Kay SR; Opler LA; Lindenmayer JP. Reliability and Validity of the Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia. *Psychiatric Research*. 1988. (23):99-110.

Kay, S.R.; Opler, L.A.; Lindenmayer, J.P. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): Rationale and Standardization. *British Journal of Psychiatry*. 1989. 155(7):59-65.

Kay, S.R. Positive-Negative Assessment in Schizophrenia: Psychometric Issues and Scale Comparison. *Psychiatric Quarterly*. 1990. (61):163-168.

Kay SR. Significance of the positive-negative distinction in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1990. 16(4):635-52.

Kay R, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1990. (16):537-545.

Kim DY, Kang HC, Shin HC, Lee KJ, Yoon YW, Han HC, Na HS, Hong SK, Kim YI. Substance p plays a critical role in photic resetting of the circadian pacemaker in the rat hypothalamus. *J Neurosci*. 2001. Jun 1; 21(11):4026-31.

Keshavan MS, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review. *Compr Psychiatry*. 1990. 31(1):34-47.

Klein T, Martens H, Dijk DJ, Kronauer RE, Seely EW, Czeisler CA. Circadian sleep regulation in the absence of light perception: chronic non-24-hour circadian rhythm sleep disorder in a blind man with a regular 24-hour sleep-wake schedule. *Sleep*. 1993. Jun; 16(4):333-43.

Kupfer DJ, Wyatt RJ, Scott J, Snyder F. Sleep disturbance in acute schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1970. (126):1213-23.

Jones CR, Campbell SS, Zone SE, Cooper F, DeSano A, Murphy PJ, Jones B, Czaikowski L, Ptáček LJ. Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med*. 1999. Sep;5 (9):1062-5.

Johnson RF, Morin LP, Moore RY. Retinohypothalamic projections in the hamster and rat demonstrated using cholera toxin. *Brain Res*. 1988. Oct 18; 462(2):301-12.

Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1995. (13):9-19.

Lapierre O, Dumont M. Melatonin treatment of a non-24-hour sleep-wake cycle in a blind retarded child. *Biol Psychiatry*. 1995. Jul 15; 38(2):119-22.

Lehman AF. The well-being of chronic mental patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1983. Apr; 40(4):369-73.

Lewine RRJ, Strauss JS, Gift TE. Sex differences in age at first hospital admission for schizophrenia: fact or artefact? *American Journal of Psychiatry*. 1981. (138): 440-444.

Lewy AJ, Ahmed S, Sack RL. Phase shifting the human circadian clock using melatonin. *Behav Brain Res*. 1996. 73(1-2):131-4.

Liang FQ, Allen G and Earnest D. Role of brain-derived neurotrophic factor in the circadian regulation of the suprachiasmatic pacemaker by light. *J Neurosci*. 2000. (20): 2978-2987.

Lindenmayer JP, Kay S.R. & Freidman, C. Negative and Positive Syndromes after the Acute Phase: A Prospective Follow-up. *Comprehensive Psychiatry*. 1986.(27):276-286.

Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. Five-factor model of schizophrenia:

Initial validation. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1994. (182):631-638.

Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D, Breier A. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*. 1997. (17):141-50.

Martin JL, Jeste DV, Ancoli-Israel S. Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects. *J Psychiatr Res*. 2005. May; 39(3):251-9.

Miller JD, Morin LP, Scharf WP, Moore RY. New insights into the mammalian circadian clock. *Sleep*. 1996. 19(8):641-67.

Moore-Ede MC, Sulzman F. Internal temporal order, Aschoff J (ed): *Handbook of Behavioral Neurobiology*. 1980. (4):215-241.

Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol*. 1972. Sep; 146(1):1-14.

Moore RY, Speh JC, Card JP. The retinohypothalamic tract originates from a distinct subset of retinal ganglion cells. *J Comp Neurol*. 1995. Feb, 13; 352(3):351-66.

Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2005. Aug; 17(4):247-53.

Moriya T, Horikawa K, Akiyama M, Shibata S. Correlative association between N-methyl-D-aspartate receptor-mediated expression of period genes in the suprachiasmatic nucleus and phase shifts in behavior with photic entrainment of clock in hamsters. *Mol Pharmacol*. 2000. Dec; 58(6):1554-62.

Neylan TC, van Kammen DP, Kelley ME, Peters JL. Sleep in schizophrenic patients on and off haloperidol therapy. Clinically stable vs relapsed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1992. Aug; 49(8):643-9.

Rajiv Tandon, James E. Shipley, John DeQuardo and John F. Greden. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia: Relationship to positive/negative symptoms and ventricular size. *Biological Psychiatry*. 1989. 25(7):180-181.

Rea MA, Barrera J, Glass JD, Gannon RL. Serotonergic potentiation of photic phase shifts of the circadian activity rhythm. *Neuroreport*. 1995. 6 (10):1417-20.

Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002. Aug 29; 418(6901):935-41.

Richardson G, Carskadon M, Orav E, et al. Circadian variation of sleep tendency in elderly and young subjects. *Sleep*. 1982. (5):82-94.

Rosenwasser AM & Tuek FW. Physiology of the Mammalian Circadian System. Principles and Practice of Sleep Medicine. Edited by Meier H. Kryger, Thomas Roth William C. Dement. 4th ed., 2005.

Roth T. Characteristics and determinants of normal sleep. *J Clin Psychiatry*. 2004. 65(16):8-11.

Rufiange M, Dumont M, Lachapelle P. Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002.(43):2491-2499.

Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev*. 2002.(6):113-124.

Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992. Jul; 75(1):127-34.

Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Larrababuio MR. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry*. 1999. Jul 1; 46(1):141-3.

Saykin, A. J., Shtasel, D. J., Gur, R. E., et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1994.(51): 124-131.

Schrader, H., Bovim G., Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res*. 1993. (2):51-55.

Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yamamoto S, Takekida S, Yan L, Tei H, Moriya T, Shibata S, Loros JJ, Dunlap JC, Okamura H. Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell*.1997. Dec 26; 91(7):1043-53.

Skantze K, Malm U, Dencker SJ, May PHR. Quality of life in schizophrenia. *Nord Psykiatr Tidsskr*.1990. (44):71-75.

Singh, M.M.; Kay, S.R. & Opler, L.A. Anticholinergic-Neuroleptic Antagonism in terms of Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia: Implications for Psychobiological Subtyping. *Psychological Medicine*.1987.(17):39-48.

Spitzer WO. State of science 1986: quality of life and functional status as target variables for research. *J Chronic Dis*.1987.40(6):465-71.

Sullivan G, Wells KB, Leake B. Clinical factors associated with better quality of life in a seriously mentally ill population. *Hosp Community Psychiatry*.1992. Aug; 43(8):794-8.

Tandon R, Shipley JE, Taylor S, Greden JF, Eiser A, DeQuardo J, Goodson J. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*.1992. Mar; 49(3):185-94.

Tandon R, Shipley JE, Taylor S, Greden JF, Eiser A, DeQuardo J, Goodson J. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia: relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*.1992. 49(3):185-94.

Taylor SF, Tandon R, Shipley JE, Eiser AS. Effect of neuroleptic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1991. 30(9):904-12.

Taylor, M. A., Abrams, R. Cognitive impairment in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*.1984. (141):196-201.

The WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W, editors. *Quality of life assessment: international perspectives*. Heidelberg: Springer Verlag. 1994. P. 41-60.

The WHOQOL Group. Development of the World Health Organisation WHOQOL-BREF QoL

assessment. *Psychological Medicine*.1998. (28): 551–559.

Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinz WA, Virshup DM, Ptáček LJ, Fu YH. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*. 2001 Feb 9; 291(5506):1040-3.

Van Gelder RN. Recent insights into mammalian circadian rhythms.*Sleep*.2004. 27(1):166-71.

Von Knorring L, Lindstrom E. Principal components and further possibilities with the PANSS. *Acta Psychiatr Scand*.1995. (388):5-10.

Voruganti L, Heslegrave R, Awad AG, Seeman MV. Quality of life measurement in schizophrenia: reconciling the quest for subjectivity with the question of reliability. *Psychol Med*. 1998. 28(1):165-72.

Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2003. Dec; 23(6):601-40.

Wassef AA, Dott SG, Harris, A, Brown, A, O'Boyle, M, Meyer, W J, Rose, R M Critical review of GABA-ergic drugs in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1999. Jun; 19(3): 222-32.

Wetter TC, Lauer CJ, Gillich G, Pollmächer T. The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res*. 1996. Nov-Dec; 30(6):411-9.

Witting W, Kwa IH, Eikelenboom P, Mirmiran M, Swaab DF. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1990. Mar 15; 27(6):563-72.

Wirz-Justice A, Cajochen C, Nussbaum P. A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Res*. 1997. 73(1-2):83-90.

Wirz-Justice A, Haug H-J, Cajochen C. Disturbed circadian rest-activity cycles in schizophrenic patients: An effect of drugs? *Schizophrenia Bul*. 2001.27(3):497-502.

World Health Organization. WHO meeting on the assessment of quality of life in health care. Geneva: WHO (MNH/PSF/92.6) 1991.

Yamadera H, Takahashi K, Okawa M. A multicenter study of sleep-wake rhythm disorders: clinical features of sleep-wake rhythm disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*.1996. Aug; 50(4):195-201.

Yamashita H, Mori K, Nagao M, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S: Effects of changing from typical to atypical antipsychotic drugs on subjective sleep quality in patients with schizophrenia in a Japanese population. *J Clin Psychiatry*. 2004. (65):1525-1530.

Xu Y, Padiath, QS, Shapiro, RE, et al Functional consequences of a CK1 δ mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*. 2005. (434):640-644.

Zaidan R, Geoffriau M, Brun J, Taillard J, Bureau C, Chazot G, Claustrat B. Melatonin is able to influence its secretion in humans: description of a phase-response curve. *Neuroendocrinology*.1994. Jul; 60(1):105-12.

8. Anexos

ANEXO I – Termo de Consentimento Informado

«Estudo de avaliação da relação entre os padrões do ciclo sono-vigília e os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia»

Informação para os participantes

Qual o objectivo geral deste estudo?

Pretende-se avaliar os ciclos sono-vigília em dois grupos de doentes com esquizofrenia. Procurar-se-á ainda avaliar se existe uma associação entre o ciclo-sono vigília o tipo de sintomas da doença e a qualidade de vida dos doentes estudados. Os dados obtidos deste trabalho servirão como base para uma Tese de Mestrado em Ciências do Sono da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Qual o seu papel como participante?

A sua participação neste projecto consiste na colaboração de: um questionário de recolha de dados sócio-demográficos, três escalas de avaliação destinadas a aferir o estado psicopatológico, o sono e a qualidade de vida. Será ainda solicitada a elaboração de um diário de sono durante uma semana que registará a sua rotina (hora, de deitar, acordar, tempo passado a dormir, sesta, etc.). Por último, será solicitada a utilização no punho durante sete dias de um aparelho denominado “actígrafo”. Este aparelho tem a forma e o tamanho aproximado de um relógio de pulso e servirá como instrumento de avaliação dos ciclos sono-vigília. Salienta-se o facto deste aparelho não ter qualquer efeito prejudicial sobre a saúde, limitando-se apenas a registar os movimentos do corpo.

Todos os dados obtidos são confidenciais e serão tratados colectivamente, de modo a garantir o anonimato dos participantes.

A participação neste trabalho é facultativa não implicando qualquer alteração à terapêutica farmacológica ou outro tipo de tratamento prescrito pelo seu médico.

Qual o papel do médico que está a realizar este estudo?

Existe um compromisso de garantir a confidencialidade sobre todos os dados fornecidos. A utilização destes dados destinam-se somente a fins de investigação.

Consentimento Informado

Eu, _____ (nome do entrevistado em
maiúsculas) declaro ter conhecimento dos objectivos e procedimentos deste estudo, bem como o meu
papel enquanto participante.

Data: _____ de _____ de 200__

Nome do Participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do Investigador: _____

Assinatura do Investigador: _____

ANEXO II – Diário do Sono



Diário do Sono

Nome _____

Data ____/____/____

SONO PRINCIPAL

Hora/Dia	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º
Ir para a cama							
Luz off							
Início do Sono							
Despertar							

SESTA

Hora/Dia	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º
Ir para a cama							
Luz off							
Início do Sono							
Despertar							

ANEXO III – Formulário de Dados



Dados sociodemográficos

Processo Clínico _____

Nome _____

Data ____/____/____ Contacto Telef. _____ Idade _____ Sexo _____

Profissão _____ Estado Civil _____ Habilitações Literárias _____

Tempo de evolução da doença _____ N.º de internamentos _____

Diagnóstico psiquiátrico _____ Ocupação terapêutica _____

Medicação _____

ANEXO IV – Resultados dos Testes Estatísticos

Mann-Whitney Test

Ranks

	sintomas	N	Mean Rank	Sum of Ranks
RegAdormecer	1,00	11	11,73	129,00
	2,00	12	12,25	147,00
	Total	23		
RegAcordar	1,00	11	11,14	122,50
	2,00	12	12,79	153,50
	Total	23		
Movimentosnocturnos	1,00	11	11,32	124,50
	2,00	12	12,63	151,50
	Total	23		
Inactsonolenciadiurna	1,00	11	10,73	118,00
	2,00	12	13,17	158,00
	Total	23		
duraçãoperiodoavatividade	1,00	11	14,27	157,00
	2,00	12	9,92	119,00
	Total	23		
duraçãoperiodosonoinactive	1,00	11	9,73	107,00
	2,00	12	14,08	169,00
	Total	23		
AlternânciaSV	1,00	11	10,18	112,00
	2,00	12	13,67	164,00
	Total	23		
latenciasono	1,00	11	13,45	148,00
	2,00	12	10,67	128,00
	Total	23		

Test Statistics^b

	Reg Adormecer	RegAcordar	Movimentos nocturnos	Inactsonole nciadiurna	duraçãooperio doavtividade	duraçãooperi odosonoina ctividade	AlternânciaSV	latenciasono
Mann-Whitney U	63,000	56,500	58,500	52,000	41,000	41,000	46,000	50,000
Wilcoxon W	129,000	122,500	124,500	118,000	119,000	107,000	112,000	128,000
Z	-,213	-,708	-,579	-,1,003	-,1,554	-,1,554	-,1,421	-,985
Asymp. Sig. (2-tailed)	,831	,479	,563	,316	,120	,120	,155	,325
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,880 ^a	,566 ^a	,651 ^a	,413 ^a	,134 ^a	,134 ^a	,235 ^a	,347 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: sintomas

Mann-Whitney Test

Ranks

	sintomas	N	Mean Rank	Sum of Ranks
panssposit	1,00	11	17,50	192,50
	2,00	12	6,96	83,50
	Total	23		
panssneg	1,00	11	8,36	92,00
	2,00	12	15,33	184,00
	Total	23		
pansspsic	1,00	11	13,18	145,00
	2,00	12	10,92	131,00
	Total	23		
pansstotal	1,00	11	13,18	145,00
	2,00	12	10,92	131,00
	Total	23		
QoL1	1,00	11	11,36	125,00
	2,00	12	12,58	151,00
	Total	23		
QoL2	1,00	11	10,82	119,00
	2,00	12	13,08	157,00
	Total	23		
QoL3	1,00	11	9,82	108,00
	2,00	12	14,00	168,00
	Total	23		
QoL4	1,00	11	11,27	124,00
	2,00	12	12,67	152,00
	Total	23		
QoLOverall	1,00	11	10,64	117,00
	2,00	12	13,25	159,00
	Total	23		
PittsburgGlobal	1,00	11	12,91	142,00
	2,00	12	11,17	134,00
	Total	23		
Pittsburg1	1,00	11	12,95	142,50
	2,00	12	11,13	133,50
	Total	23		
Pittsburg2	1,00	11	12,50	137,50
	2,00	12	11,54	138,50
	Total	23		
Pittsburg3	1,00	11	12,27	135,00
	2,00	12	11,75	141,00
	Total	23		
Pittsburg4	1,00	11	12,32	135,50
	2,00	12	11,71	140,50
	Total	23		
Pittsburg5	1,00	11	14,73	162,00
	2,00	12	9,50	114,00
	Total	23		
Pittsburg6	1,00	11	11,09	122,00
	2,00	12	12,83	154,00
	Total	23		
Pittsburg7	1,00	11	14,09	155,00
	2,00	12	10,08	121,00
	Total	23		

Test Statistics^b

	panssposit	panssneg	pansspsic	pansstotal	QoL1	QoL2	QoL3	QoL4	QoLOverall	PittsburgGlobal	Pittsburg1	Pittsburg2	Pittsburg3	Pittsburg4	Pittsburg5	Pittsburg6	Pittsburg7
Mann-Whitney U	5,500	26,000	53,000	53,000	59,000	53,000	42,000	58,000	51,000	56,000	55,500	60,500	63,000	62,500	36,000	56,000	43,000
Wilcoxon W	83,500	92,000	131,000	131,000	125,000	119,000	108,000	124,000	117,000	134,000	133,500	138,500	141,000	140,500	114,000	122,000	121,000
Z	-3,734	-2,465	-,801	-,800	-,435	-,807	-1,489	-,499	-,923	-,620	-,719	-,352	-,280	-,279	-2,398	-,808	-1,477
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,014	,423	,423	,663	,419	,137	,618	,356	,535	,472	,725	,780	,780	,016	,419	,140
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,013 ^a	,449 ^a	,449 ^a	,695 ^a	,449 ^a	,151 ^a	,651 ^a	,379 ^a	,566 ^a	,525 ^a	,740 ^a	,880 ^a	,833 ^a	,069 ^a	,566 ^a	,169 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: sintomas

Correlations

Correlations

Spearman's rho	QoLOverall	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	QoLOverall	panssposit	panssneg	pansspsic	panstotal	Pittsburg Global
			1,000	-,560** ,005 23	-,487* ,018 23	-,795** ,000 23	-,818** ,000 23	-,472* ,023 23
	panssposit	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-,560** ,005 23	1,000 . 23	-,022 ,919 23	,640** ,001 23	,656** ,001 23	,402 ,058 23
	panssneg	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-,487* ,018 23	-,022 ,919 23	1,000 . 23	,625** ,001 23	,688** ,000 23	,321 ,136 23
	pansspsic	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-,795** ,000 23	,640** ,001 23	,625** ,001 23	1,000 . 23	,970** ,000 23	,525* ,010 23
	panstotal	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-,818** ,000 23	,656** ,001 23	,688** ,000 23	,970** ,000 23	1,000 . 23	,569** ,005 23
	PittsburgGlobal	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-,472* ,023 23	,402 ,058 23	,321 ,136 23	,525* ,010 23	,569** ,005 23	1,000 . 23

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

PANNS * Pittsburgh Global

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,683(b)	1	,408		
Continuity Correction(a)	,123	1	,725		
Likelihood Ratio	,695	1	,404		
Fisher's Exact Test				,640	,365
Linear-by-Linear Association	,654	1	,419		
N of Valid Cases	23				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,87.

Symmetric Measures

	Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	,170	,408
N of Valid Cases	23	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

PANNS * Sono/vigilia normal

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,112(b)	1	,146		
Continuity Correction(a)	1,072	1	,300		
Likelihood Ratio	2,144	1	,143		
Fisher's Exact Test				,220	,150
Linear-by-Linear Association	2,020	1	,155		
N of Valid Cases	23				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,26.

Symmetric Measures

	Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal Contingency Coefficient	,290	,146
N of Valid Cases	23	

a Not assuming the null hypothesis.

b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

ANEXO V – Escala de Pittsburgh

ANEXO VI – Escala WHOQOL-BREF

ANEXO VII – Escala PANNS

